

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pelgraz 6 mg injeksjonsvæske, oppløsning, ferdigfylte sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 6 mg pegfilgrastim* i 0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning. Konsentrasjonen er 10 mg/ml basert på kun protein**.

*Produsert i *Escherichia coli*-celler ved rekombinant DNA-teknologi og påfølgende konjugering med polyetylenglykol (PEG).

**Konsentrasjonen er 20 mg/ml dersom PEG-enheten er inkludert.

Legemidlets potens bør ikke sammenlignes med potensen til andre pegylerte eller ikke-pegylerte proteiner av samme terapeutiske klasse. For nærmere informasjon, se pkt. 5.1.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 30 mg sorbitol (E420) (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning, ferdigfylte sprøyte.

Klar, fargeløs injeksjonsvæske, oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Reduksjon i varigheten av nøytropeni og forekomsten av febril nøytropeni hos voksne pasienter behandlet med cytotoxisk kjemoterapi for malignitet (med unntak av kronisk myelogen leukemi og myelodysplastiske syndromer).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Pelgraz skal startes opp og overvåkes av lege med erfaring innen onkologi og/eller hematologi.

Dosering

Én 6 mg dose (én ferdigfylt sprøyte) av Pelgraz anbefales for hver kjemoterapisyklus, gitt minst 24 timer etter cytotoxisk kjemoterapi.

Spesielle pasientgrupper

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Pelgraz hos barn og ungdom har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Ingen doseendring anbefales hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, inkludert pasienter med terminal nyresvikt.

Administrasjonsmåte

Injeksjonene skal gis subkutan i lår, mage eller overarm.

Pelgraz er til subkutan bruk.

For instruksjoner om håndtering av legemidlet før administrasjon, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler, skal handelsnavnet til det administrerte legemidlet angis tydelig.

Akutt myelogen leukemi (AML)

Begrensede kliniske data indikerer en sammenlignbar effekt på tid til bedring for alvorlig nøytropeni fra pegfilgrastim til filgrastim hos pasienter med *de novo* AML (se pkt. 5.1). De langvarige effektene av pegfilgrastim er imidlertid ikke fastslått for AML, og derfor skal legemidlet brukes med forsiktighet i denne pasientgruppen.

Granulocyt-kolonistimulerende faktor kan fremme vekst av myeloide celler *in vitro*, og lignende effekt kan ses på enkelte ikke-myeloide celler *in vitro*.

Sikkerhet og effekt av pegfilgrastim er ikke undersøkt hos pasienter med myelodysplastisk syndrom, kronisk myelogen leukemi og hos pasienter med sekundær AML. Legemidlet skal derfor ikke brukes hos disse pasientene. Spesiell forsiktighet må utvises for å skille diagnosen blast-celle-transformasjon ved kronisk myelogen leukemi fra AML.

Sikkerhet og effekt ved administrering av pegfilgrastim til pasienter < 55 år med cytogenetikk t(15;17) og med *de novo* AML er ikke fastslått.

Sikkerhet og effekt av pegfilgrastim er ikke undersøkt hos pasienter som mottar høydose-kjemoterapi. Dette legemidlet skal ikke benyttes til å øke dosen av cytotoxisk kjemoterapi utover fastslått doseregime.

Pulmonale bivirkninger

Det er rapportert om pulmonale bivirkninger, særlig interstitiell pneumoni, etter administrasjon av G-CSF. Pasienter som nylig har hatt lungeinfiltrater eller lungebetennelse, kan være utsatt for høyere risiko (se pkt. 4.8).

Lungesyntomer som hoste, feber og dyspné i forbindelse med radiologiske tegn på lungeinfiltrater og svekkelse av lungefunksjon sammen med økt nøytrofilitall kan være tidlige tegn på Adult

Respiratory Distress Syndrome (ARDS). I slike tilfeller bør pegfilgrastim seponeres etter legens vurdering og passende behandling gis (se pkt. 4.8).

Glomerulonefritt

Det har vært rapportert om glomerulonefritt hos pasienter som har fått filgrastim og pegfilgrastim. Generelt opphørte glomerulonefritthendelsene etter dosereduksjon eller seponering av filgrastim og pegfilgrastim. Overvåkning av urinanalyse anbefales.

Kapillærlekkasjesyndrom

Det er rapportert om kapillærlekkasjesyndrom etter administrasjon av granulocyt-kolonistimulerende faktor, som kjennetegnes ved hypotensjon, hypoalbuminemi, ødem og hemokonsentrasjon. Pasienter som utvikler symptomer på kapillærlekkasjesyndrom, må overvåkes nøye og motta standard symptomatisk behandling, som kan inkludere behov for intensiv behandling (se pkt. 4.8).

Splenomegali og miltruptur

Generelt asymptomatiske tilfeller av splenomegali og tilfeller av miltruptur, inkludert tilfeller med dødelig utgang, har vært rapportert etter administrasjon av pegfilgrastim (se pkt. 4.8). Miltstørrelsen må derfor overvåkes nøye (f.eks. ved klinisk undersøkelse, ultralyd). En miltruptur-diagnose bør vurderes hos pasienter som rapporterer om smerter i øvre del av venstre mageregion eller smerter ytterst i skulderen.

Trombocytopeni og anemi

Behandling med pegfilgrastim alene utelukker ikke trombocytopeni og anemi fordi full dose myelosuppressiv kjemoterapi opprettholdes i henhold til foreskrevet skjema. Regelmessig overvåking av blodplatetallet og hematokrit anbefales. Det bør utvises varsomhet ved administrering av enkeltstående eller kombinerte kjemoterapeutiske legemidler som er kjent for å forårsake alvorlig trombocytopeni.

Sigdcelleanemi

Sigdcellekrise har vært forbundet med bruk av pegfilgrastim hos pasienter med heterozygote tilstander uten anemi (sickle-cell trait) eller sigdcelleanemi (se pkt. 4.8). Leger skal derfor utvise forsiktighet når pegfilgrastim forskrives til pasienter med heterozygote tilstander uten anemi (sickle-cell trait) eller sigdcelleanemi. De skal overvåke relevante kliniske parametre og laboratoriestatus og være oppmerksom på en mulig sammenheng mellom dette legemidlet og forstørrelse av milten og vaso-okklusjon.

Leukocytose

Leukocytall på $100 \times 10^9/l$ eller mer har vært observert hos mindre enn 1 % av de pasientene som får pegfilgrastim. Det har ikke vært rapportert bivirkninger som direkte kan tilskrives denne graden av leukocytose. En slik økning i hvite blodceller (WBC) er forbigående, blir vanligvis observert 24 til 48 timer etter administrasjon og stemmer overens med de farmakodynamiske effektene av dette legemidlet. I tråd med de kliniske effektene og risiko for leukocytose bør leukocytallet måles regelmessig under behandlingen. Dersom leukocytallet overstiger $50 \times 10^9/l$ etter det forventet laveste punktet (nadir), skal dette legemidlet seponeres straks.

Overfølsomhet

Det er rapportert om overfølsomhet, herunder anafylaktiske reaksjoner, som har inntruffet ved innledende eller påfølgende behandling hos pasienter behandlet med pegfilgrastim. Pegfilgrastim må seponeres permanent hos pasienter med klinisk signifikant overfølsomhet. Ikke administrer

pegfilgrastim til pasienter med kjent overfølsomhet for pegfilgrastim eller filgrastim. Ved alvorlige allergiske reaksjoner må det gis egnet terapi, med tett oppfølging av pasienten over flere dager.

Immunogenisitet

Som med alle terapeutiske proteiner er det et potensial for immunogenisitet. Hastigheten for danning av antistoffer mot pegfilgrastim er generelt lav. Binding av antistoffer forekommer som forventet ved alle biologiske midler, men de har per i dag ikke vært forbundet med nøytraliserende aktivitet.

Aortitt

Aortitt er rapportert etter administrasjon av filgrastim eller pegfilgrastim hos friske pasienter og hos kreftpasienter. Rapporterte symptomer var bl.a. feber, magesmerter, malaise, ryggmerter og økte betennelsesreaksjoner (f. eks. c-reaktivt protein og antall hvite blodceller). Aortitt ble i de fleste tilfeller diagnostisert ved CT-skanning, og gikk som regel over etter seponering av filgrastim eller pegfilgrastim. Se også pkt. 4.8.

PBPC mobilisering

Sikkerhet og effekt av Pelgraz ved mobilisering av blodstamceller hos pasienter eller friske donorer er ikke tilstrekkelig evaluert.

Andre forsiktighetsregler

Økt hematopoetisk aktivitet i beinmargen som følge av behandling med vekstfaktor har vært forbundet med forbigående positive røntgenfunn i skjelettet. Dette må tas med i betraktningen når man tolker røntgenbilder av skjelettet.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 50 mg sorbitol i hver volumenhet, tilsvarende 30 mg per 6 mg dose.

Pelgraz inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium per 6 mg dose, det vil si. at det kan betraktes som tilnærmet natriumfritt.

Alle pasienter

Nålebeskyttelsen på den ferdigfylte sprøyten inneholder tørr naturgummi (et lateksderivat), som kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

På grunn av den potensielle sensitiviteten som myeloide celler med rask celledeling har overført cytotoxisk kjemoterapi, skal pegfilgrastim gis minst 24 timer etter administrasjon av cytotoxisk kjemoterapi. I kliniske forsøk har pegfilgrastim trygt blitt gitt 14 dager før kjemoterapi. Samtidig bruk av Pelgraz med kjemoterapeutiske legemidler har ikke vært evaluert hos pasienter. I dyremodeller er det påvist at samtidig bruk av pegfilgrastim og 5-fluorouracil (5-FU) eller andre antimetabolitter vist seg å forsterke myelosuppresjon.

Mulige interaksjoner med andre hematopoetiske vekstfaktorer og cytokiner er ikke spesifikt undersøkt i kliniske forsøk.

Muligheten for interaksjon med litium, som også fremmer frigjøring av nøytrofile granulocytter, er ikke spesifikt undersøkt. Det foreligger ingen bevis som tyder på at en slik interaksjon er farlig.

Sikkerhet og effekt av Pelgraz er ikke vurdert hos pasienter som får kjemoterapi som er forbundet med forsinket myelosuppresjon, f.eks. nitrosourea.

Spesifikke interaksjons- og metabolismestudier er ikke utført, men kliniske forsøk har imidlertid ikke indikert noen interaksjon mellom pegfilgrastim og andre legemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrensede data på bruk av pegfilgrastim hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Pegfilgrastim er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke benytter prevensjon.

Amming

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om utskillelse av pegfilgrastim/metabolitter i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med pegfilgrastim skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Pegfilgrastim påvirket ikke reproduksjonsevnen eller fertiliteten hos hann- eller hunnrotter ved kumulative ukentlige doser som var omkring 6 til 9 ganger høyere enn anbefalt human dose (basert på kroppsareal) (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pegfilgrastim har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene var skjelettsmerter (svært vanlige $\geq 1/10$) og muskel-/skjelettsmerter (vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$). Skjelettsmerten var vanligvis mild til moderat i alvorlighetsgrad, forbigående og kunne hos de fleste pasientene kontrolleres med vanlige analgetika.

Hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert hudutslett, urtikaria, angioødem, dyspné, erytem, rødming og hypotensjon har oppstått både ved innledende behandling og vedlikeholdsbehandling med pegfilgrastim (mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$). Alvorlige allergiske reaksjoner, deriblant anafylaksi, kan oppstå hos pasienter som får pegfilgrastim (mindre vanlige) (se pkt. 4.4).

Kapillærlekkasjesyndrom, som kan være livstruende hvis behandling forsinkes, har vært rapportert som mindre vanlig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) hos kreftpasienter som fikk kjemoterapi etter administrasjon av granulocyt-kolonistimulerende faktorer: se pkt. 4.4 og avsnittet "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger" nedenfor.

Splenomegali, vanligvis asymptomatisk, er mindre vanlig.

Miltruptur, inkludert tilfeller med dødelig utgang, har vært rapportert som mindre vanlig etter administrering av pegfilgrastim (se pkt. 4.4).

Mindre vanlige pulmonale bivirkninger, inkludert interstitiell pneumoni, lungeødem, lungeinfiltrater og lungefibrose, er blitt rapportert. I mindre vanlig grad har slike tilfeller ført til respirasjonssvikt eller ARDS, som kan være dødelig (se pkt. 4.4).

Isolerte tilfeller av sigdcellekrise har vært rapportert hos pasienter med heterozygote tilstander uten anemi (sickle-cell trait) eller sigdcelleanemi (mindre vanlig hos pasienter med sigdcelleanemi) (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Dataene i tabellen nedenfor beskriver bivirkninger rapportert i klinisk utprøving og ved spontan rapportering. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasse etter MedDRA-systemet	Bivirkninger				
	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)	Svært sjeldne (< 1/10 000)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Trombocytopeni ¹ Leukocytose ¹	Sigdcellekrise ² Splénomegali ² Miltruptur ²		
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitetsreaksjoner Anafylaksi		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Forhøyet urinsyre		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine ¹				
Karsykdommer			Kapillærlekkasje-syndrom ¹	Aortitt	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS) ² Pulmonale bivirkninger (interstitiell pneumoni, lungeødem, lungeinfiltrater og lungefibrose) Hemoptyse	Lungeblødning	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme ¹				
Hud- og underhudssykdommer			Sweets syndrom (akutt febril dermatose) ^{1,2} Kutan vaskulitt ^{1,2}		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Skjelettsmerter	Muskel-/skjelettsmerter (myalgi, artralgi, smerter i ekstremiteter, ryggsmarter, muskel-/skjelettsmerter, nakkesmerter)			

Organklasse etter MedDRA-systemet	Bivirkninger				
	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)	Svært sjeldne (< 1/10 000)
Sykdommer i nyre og urinveier			Glomerulonefritt ²		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Smerter på injeksjonsstedet ¹ Ikke-hjerterelaterte brystmerter	Reaksjoner på injeksjonsstedet ²		
Undersøkelser			Forhøyet laktatdehydrogenase og alkalinfosfatase ¹ Forbigående forhøyede nivåer av ALAT og ASAT ved leverfunksjonstester ¹		

¹ Se avsnittet "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger" nedenfor.

² Denne bivirkningen ble identifisert gjennom overvåkning etter markedsføringen, men ikke observert i randomiserte, kontrollerte kliniske studier hos voksne. Frekvenskategorien er anslått ut fra en statistisk beregning basert på 1576 pasienter som fikk pegfilgrastim i ni randomiserte kliniske forsøk.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Mindre vanlige tilfeller av Sweets syndrom har vært rapportert, selv om underliggende hematologiske maligniteter kan spille en rolle i noen tilfeller.

Det har vært rapportert om mindre vanlige tilfeller av kutan vaskulitt hos pasienter behandlet med pegfilgrastim. Mekanismen bak utvikling av vaskulitt hos pasienter behandlet med pegfilgrastim er ikke kjent.

Reaksjoner på injeksjonsstedet, deriblant erytem på injeksjonsstedet (mindre vanlige) og smerter på injeksjonsstedet (vanlige bivirkninger), har forekommet ved innledende behandling eller vedlikeholdsbehandling med pegfilgrastim.

Vanlige tilfeller av leukocytose (WBC > 100 x 10⁹/l) har vært rapportert (se pkt. 4.4).

Reversibel, mild til moderat økning i urinsyre og alkalisk fosfatase, uten tilknyttede kliniske effekter, forekom mindre vanlig. Reversibel, mild til moderat økning i laktatdehydrogenase, uten tilknyttede kliniske effekter, forekom mindre vanlig hos pasienter som fikk pegfilgrastim etter cytotoxisk kjemoterapi.

Kvalme og hodepine ble svært vanlig observert hos pasienter som fikk kjemoterapi.

Mindre vanlige tilfeller av forhøyede leverfunksjonstester (LFT) for alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) er observert hos pasienter som fikk pegfilgrastim etter cytotoxisk kjemoterapi. Disse forhøyningene er forbigående, og verdiene går tilbake til baseline.

Vanlige tilfeller av trombocytopeni er rapportert.

Tilfeller av kapillærlekkasjesyndrom er rapportert etter markedsføring ved bruk av granulocyt-kolonistimulerende faktor. Disse har generelt oppstått hos pasienter med fremskredne, ondartede sykdommer, sepsis, som bruker flere kjemoterapilegemidler eller gjennomgår aferese (se pkt. 4.4).

Pediatrike pasienter

Erfaringene hos barn er begrenset. Det er observert en høyere frekvens av alvorlige bivirkninger hos yngre barn, alder 0–5 år (92 %), sammenlignet med eldre barn på henholdsvis 6–11 år og 12–21 år (80 % og 67 %) og voksne. Den vanligste bivirkningen som ble rapportert, var skjelettsmerte (se pkt. 5.1 og 5.2).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Enkelt doser på 300 mikrog/kg er blitt administrert subkutant til et begrenset antall friske frivillige og pasienter med ikke-småcellet lungekreft uten alvorlige bivirkninger. Bivirkningene lignet dem som ble observert hos forsøkspersoner som fikk lavere doser av pegfilgrastim.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: immunstimulerende midler, kolonistimulerende midler. ATC-kode: L03AA13

Pelgraz er et biotilsvarende legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency <http://www.emea.europa.eu>).

Human granulocytt-kolonistimulerende faktor (G-CSF) er et glykoprotein som regulerer produksjonen og frigjøringen av nøytrofile granulocytter fra benmargen. Pegfilgrastim er et kovalent konjugat av rekombinant humant G-CSF (r-metHuG-CSF) med et enkelt 20 kD PEG-molekyl. Pegfilgrastim er en form av filgrastim som gir en forlenget frisetting på grunn av nedsatt clearance via nyrene.

Pegfilgrastim og filgrastim er vist å ha identiske virkningsmekanismer. De gir en markert økning av nøytrofile granulocytter i perifert blod innen 24 timer, med små økninger i monocytter og/eller lymfocytter. I likhet med filgrastim viser nøytrofile granulocytter som er produsert som respons på pegfilgrastim, normal eller økt funksjon ved tester av kjemotaktisk og fagocytisk funksjon. I likhet med andre hematopoetiske vekstfaktorer har G-CSF vist *in vitro* stimulerende egenskaper på humane endotelceller. G-CSF kan fremme vekst av myeloide celler, inkludert maligne celler, *in vitro*, lignende effekt kan ses på enkelte ikke-myeloide celler *in vitro*.

I to randomiserte, dobbeltblinde, pivotale studier med pasienter med høyrisiko stadium II-IV brystkreft som fikk myelosuppressiv kjemoterapi bestående av doksorubicin og docetaxel, reduserte bruk av pegfilgrastim, gitt som én enkelt dose per syklus, både varigheten av nøytropenien og forekomsten av febril nøytropeni i tilsvarende grad som det som ble observert ved daglig administrasjon av filgrastim (en median på 11 daglige administreringer). Ved fravær av vekstfaktorstøtte er dette regimet rapportert å resultere i gjennomsnittlig varighet av grad 4 nøytropeni på 5 til 7 dager og 30–40 % forekomst av febril nøytropeni. I en studie (n = 157) der det ble anvendt 6 mg fast dose av pegfilgrastim, var gjennomsnittlig varighet av grad 4 nøytropeni i pegfilgrastimgruppen 1,8 dager sammenlignet med 1,6 dager for filgrastimgruppen (forskjell på 0,23 dager, 95 % KI (konfidensintervall) -0,15, 0,63). For hele studien var hyppigheten av febril nøytropeni 13 % hos pegfilgrastim-behandlede pasienter sammenlignet med 20 % hos filgrastim-behandlede pasienter (forskjell på 7 %, 95 % KI på -19 %, 5 %). I en annen studie (n = 310) der vektjustert dose ble brukt (100 mikrog/kg), var gjennomsnittlig varighet av grad 4 nøytropeni for pegfilgrastimgruppen 1,7 dager sammenlignet med 1,8 dager for filgrastimgruppen (forskjell på 0,03 dager, 95 % KI -0,36, 0,30). Total hyppighet av febril nøytropeni

var 9 % blant pasientene behandlet med pegfilgrastim, og 18 % blant pasientene behandlet med filgrastim (forskjell på 9 %, 95 % KI på -16,8 %, -1,1 %).

I en placebokontrollert, dobbeltblind studie av pasienter med brystkreft ble pegfilgrastims effekt på forekomsten av febril nøytropeni evaluert etter administrasjon av et kjemoterapiregime forbundet med en hyppighet av febril nøytropeni på 10–20 % (docetaxel 100 mg/m² hver 3. uke i 4 sykluser). 928 pasienter ble randomisert til å motta én enkelt dose av enten pegfilgrastim eller placebo ca. 24 timer (dag 2) etter kjemoterapi i hver syklus. Forekomsten av febril nøytropeni var lavere for pasienter randomisert til å motta pegfilgrastim sammenlignet med placebo (1 % versus 17 %, $p < 0,001$). Forekomsten av sykehusinnleggelse og bruk av intravenøs infeksjonsbehandling tilknyttet en klinisk diagnose med febril nøytropeni var lavere i pegfilgrastimgruppen sammenlignet med placebo (1 % versus 14 %, $p < 0,001$; og 2 % versus 10 %, $p < 0,001$).

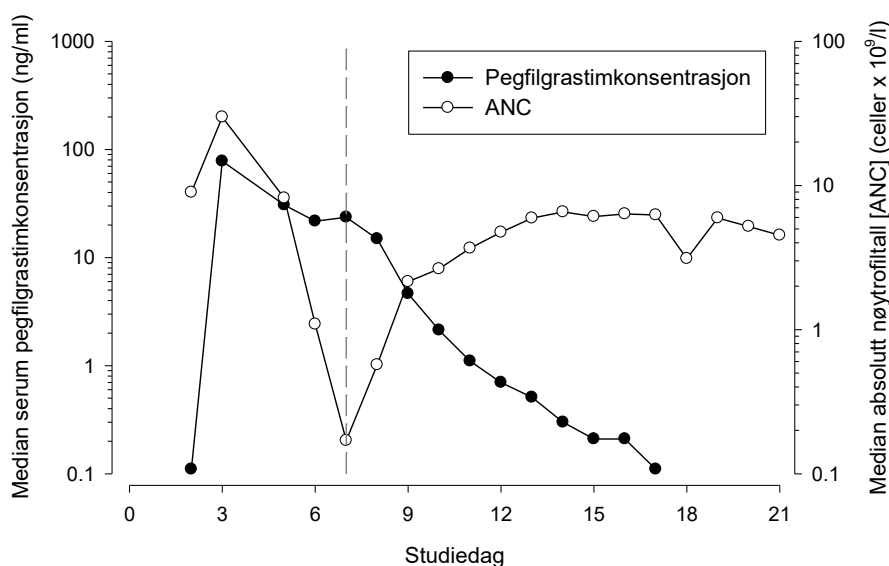
I en mindre ($n = 83$), randomisert, dobbeltblind fase II-studie av pasienter som fikk kjemoterapi for *de novo* AML, ble pegfilgrastim (enkeltdose på 6 mg) sammenlignet med filgrastim, administrert under induksjon med kjemoterapi. Median tid til bedring fra alvorlig nøytropeni ble beregnet til 22 dager i begge behandlingsgruppene. Langtidsvirkning ble ikke studert (se pkt. 4.4).

I en randomisert, åpen multisenterstudie i fase II ($n = 37$) av pediatrike sarkompasienter som fikk 100 mikrog/kg pegfilgrastim etter syklus 1 av kjemoterapi med vinkristin, doksorubicin og cyklofosamid (VAdriaC/IE), ble det observert lengre varighet av alvorlig nøytropeni (nøytrofiler $< 0,5 \times 10^9$) hos yngre barn på 0–5 år (8,9 dager) sammenlignet med eldre barn på 6–11 år og 12–21 år (henholdsvis 6 dager og 3,7 dager) og voksne. I tillegg ble det observert en høyere forekomst av febril nøytropeni hos yngre barn på 0–5 år (75 %) sammenlignet med eldre barn på 6–11 år og 12–21 år (henholdsvis 70 % og 33 %) og voksne (se pkt. 4.8 og 5.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Maksimal serumkonsentrasjon av pegfilgrastim oppnås 16 til 120 timer etter dosering med én enkelt subkutan dose av pegfilgrastim, og serumkonsentrasjonene av pegfilgrastim opprettholdes gjennom perioden med nøytropeni etter myelosuppressiv kjemoterapi. Elimineringen av pegfilgrastim er ikke-lineær med hensyn til dose. Serumclearance av pegfilgrastim synker med økende dose. Pegfilgrastim ser ut til hovedsakelig å elimineres via nøytrofilmediert clearance. Denne blir mettet ved høyere doser. Serumkonsentrasjonen av pegfilgrastim synker raskt når man får en stigning i antall nøytrofile granulocytter, noe som stemmer overens med en selvregulerende clearancemekanisme (se figur 1).

Figur 1. Profil for median pegfilgrastimkonsentrasjon i serum og absolutt nøytrofittall (ANC) hos pasienter behandlet med kjemoterapi etter én enkelt 6 mg injeksjon



På grunn av den nøytrofilmedierte clearancemekanismen er det ikke forventet at farmakokinetikken for pegfilgrastim påvirkes av nedsatt nyre- eller leverfunksjon. En åpen enkeltdosestudie (n = 31) viste at nedsatt nyrefunksjon på ulike stadier, inkludert terminal nyresvikt, ikke hadde noen påvirkning på pegfilgrastims farmakokinetikk.

Eldre

Begrensede data indikerer at farmakokinetikken for pegfilgrastim hos eldre individer (> 65 år) ligner den hos voksne.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken til pegfilgrastim ble studert hos 37 pediatriske pasienter med sarkom, som fikk 100 mikrog/kg pegfilgrastim etter fullført VAdriaC/IE-kjemoterapi. Den yngste aldersgruppen (0-5 år) hadde en høyere gjennomsnittlig eksponering for pegfilgrastim (AUC) (\pm standardavvik) ($47,9 \pm 22,5$ mikrog·t/ml) enn eldre barn på 6–11 år og 12–21 år (henholdsvis $22,0 \pm 13,1$ mikrog·t/ml og $29,3 \pm 23,2$ mikrog·t/ml) (se pkt. 5.1). Med unntak av den yngste aldersgruppen (0–5 år) så det ut til at gjennomsnittlig AUC hos de pediatriske forsøkspersonene var tilsvarende som for voksne pasienter med høyrisikobrystkreft på stadium II–IV, som fikk 100 mikrog/kg pegfilgrastim etter fullført behandling med doksorubicin/docetaxel (se pkt. 4.8 og 5.1).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data fra konvensjonelle studier av gjentatt dose-toksisitet avslørte forventede farmakologiske effekter inkludert økning i leukocytall, myeloid hyperplasi i benmarg, ekstramedullær hematopoese og forstørret milt.

Det ble ikke observert bivirkninger hos avkom av drektige rotter som fikk pegfilgrastim subkutan, men hos kaniner er pegfilgrastim påvist å forårsake embryotoksisitet / føtal toksisitet (tap av foster) ved kumulative doser på omkring 4 ganger anbefalt human dose, noe som ikke ble sett da drektige kaniner ble eksponert for anbefalt human dose. I rotte-studier ble det vist at pegfilgrastim kan krysse placenta. Studier på rotter har vist at reproduksjonsevne, fertilitet, østrussyklus, dager mellom parring og coitus og intrauterin overlevelse ikke ble påvirket av subkutan administrert pegfilgrastim. Det er ikke kjent hvilken betydning disse funnene har for mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumacetat*
Sorbitol (E420)
Polysorbat 20
Vann til injeksjonsvæsker

*Natriumacetat dannes ved å titrere konsentrert eddiksyre med natriumhydroksid.

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler, og da spesielt ikke natriumkloridoppløsninger.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Pelgraz kan utsettes for romtemperatur (ikke over 25 °C ± 2 °C) i maksimalt én enkelt periode på opptil 72 timer. Pelgraz som har blitt oppbevart i romtemperatur i mer enn 72 timer, skal kastes.

Skal ikke fryses. Tilfeldig eksponering for frysetemperaturer for én enkelt periode på mindre enn 24 timer påvirker ikke stabiliteten til Pelgraz negativt.

Oppbevar beholderen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ferdigfylt sprøyte (type 1-glass) med en permanent påsatt kanyle av rustfritt stål, med nålebeskyttelse.

Nålebeskyttelsen på den ferdigfylte sprøyten inneholder tørr naturgummi (et lateksderivat) (se pkt. 4.4).

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning. Hver kartong inneholder én ferdigfylt sprøyte med én alkoholholdig tørkeserviett, i blisterpakning.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Før bruk må Pelgraz kontrolleres med tanke på synlige partikler. Kun klar og fargeløs oppløsning skal injiseres.

Kraftig risting kan føre til at pegfilgrastim aggregerer og dermed blir biologisk inaktivt.

Den ferdigfylte sprøyten må komme opp i romtemperatur før injeksjon.

Bruk av den ferdigfylte sprøyten med nålebeskyttelse

Nålebeskyttelsen dekker nålen etter injeksjon for å forhindre skade fra nålestikk. Dette påvirker ikke sprøytens normale funksjon. Trykk stempelet forsiktig ned med jevn hastighet til hele dosen er gitt og stempelet ikke kan trykkes lenger ned. Behold trykket på stempelet mens sprøytespissen tas ut fra injeksjonsstedet. Nålebeskyttelsen vil dekke nålen når stempelet frigjøres.

Kassering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spania

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1313/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. september 2018

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodisk sikkerhetsoppdateringsrapporter

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pelgraz 6 mg injeksjonsvæske, oppløsning, ferdigfylte sprøyte
pegfilgrastim

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 6 mg pegfilgrastim i 0,6 ml (10 mg/ml) injeksjonsvæske,
oppløsning.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumacetat, sorbitol (E420), polysorbat 20, vann til injeksjonsvæsker. For mer
informasjon, se pakningsvedlegget.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
1 ferdigfylt sprøyte + 1 spritserviett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Subkutan bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Unngå kraftig risting.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spania

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1313/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Pelgraz 6 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT TIL SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Pelgraz 6 mg injeksjonsvæske, oppløsning, ferdigfylte sprøyte
pegfilgrastim
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6 mg

6. ANNET

Accord

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Pelgraz 6 mg injeksjonsvæske, oppløsning, ferdigfylte sprøyte Pegfilgrastim

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Pelgraz er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Pelgraz
3. Hvordan du bruker Pelgraz
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Pelgraz
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Pelgraz er og hva det brukes mot

Pelgraz inneholder virkestoffet pegfilgrastim. Pegfilgrastim er et protein som produseres ved bioteknologi i en bakterie kalt *E. coli*. Det tilhører en gruppe proteiner kalt cytokiner og ligner veldig på naturlige proteiner (granulocyt-kolonistimulerende faktor) som produseres av kroppen selv.

Pelgraz brukes til å forkorte varigheten av nøytropeni (for få hvite blodceller) og redusere forekomsten av febril nøytropeni (for få hvite blodceller og feber), som kan oppstå ved bruk av cytotoxisk kjemoterapi (legemidler som ødelegger raskt voksende celler). Hvite blodceller er viktige da de er med på å bekjempe infeksjoner. Disse cellene er veldig følsomme overfor effekten av kjemoterapi, som kan medføre at antallet slike celler i kroppen reduseres. Dersom nivået av hvite blodceller synker til et lavt nivå, kan det hende at det ikke er nok igjen i kroppen til å bekjempe bakterier, og du kan ha økt risiko for infeksjon.

Legen din har gitt deg Pelgraz for å hjelpe benmargen (del av skjelettet som lager blodceller) til å produsere flere hvite blodceller som hjelper kroppen med å bekjempe infeksjoner.

2. Hva du må vite før du bruker Pelgraz

Bruk ikke Pelgraz

- dersom du er allergisk overfor pegfilgrastim, filgrastim eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i pkt. 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Pelgraz dersom du:

- får en allergisk reaksjon, herunder svakhetsfølelse, blodtrykksfall, pustevansker, opphovning i ansiktet (anafylakse), rødhet og rødming, hudutslett og kløende hudområder.
- er allergisk mot lateks. Nålehetten på den ferdigfylte sprøyten inneholder et lateksderivat og kan forårsake alvorlige allergiske reaksjoner.
- får hoste, feber og problemer med å puste. Dette kan være et tegn på akutt lungesviktsyndrom (ARDS).
- får en eller flere av disse bivirkningene:
 - hevelse eller oppblåsthet, som kan være forbundet med sjeldnere vannlating, problemer med å puste, oppblåst mage og metthetsfølelse og en generell følelse av tretthet. Dette kan være symptomer på en tilstand som kalles “kapillært lekkasjesyndrom”, som medfører at blod lekker ut i kroppen fra de små blodkarene. Se avsnitt 4.
- får smerter i øvre del av magen på venstre side eller smerter ytterst i skulderen. Dette kan være et tegn på et problem med milten (splenomegali).
- nylig har hatt en alvorlig lungeinfeksjon (pneumoni), væske i lungene (lungeødem), betennelse i lungene (interstitiell lungesykdom) eller et unormalt resultat ved røntgen av brystet (lungeinfiltrasjon).
- vet at du har endringer i antall blodlegemer (f.eks. økning i antall hvite blodlegemer eller anemi) eller redusert antall blodplater, som reduserer blodets evne til å levre seg (trombocytopeni). Legen kan ønske å kontrollere dette oftere enn vanlig.
- har sigdcelleanemi. Legen kan ønske å kontrollere dette oftere enn vanlig.
- dersom du får plutselige tegn på allergi, som hudutslett, kløe eller blemmer i huden, hevelser i ansikt, lepper, tunge eller andre deler av kroppen, kortpustethet, hvesende pust eller pusteproblemer, kan dette være tegn på en alvorlig allergisk reaksjon.

Legen vil regelmessig ta blod- og urinprøver av deg fordi Pelgraz kan skade de små filtrene i nyrene (glomerulonefritt).

Rådfør deg med legen når det gjelder risikoen for å utvikle blodkreft. Dersom du utvikler eller har høy risiko for å utvikle blodkreft, skal du ikke bruke Pelgraz, med mindre legen gir deg beskjed om det.

Inflamasjon av aorta (hovedpulsåren, som fører blod fra hjertet og ut i kroppen) er i sjeldne tilfeller rapportert hos kreftpasienter og friske donorer. Symptomer kan blant annet være feber, magesmerter, malaise (sykdomsfølelse), ryggmerter og økte betennelsesreaksjoner (f. eks. c-reaktivt protein og antall hvite blodceller). Rådfør deg med lege hvis du opplever slike symptomer.

Manglende respons på pegfilgrastim

Hvis du opplever manglende respons eller at du får dårligere respons på behandlingen med pegfilgrastim, vil legen undersøke årsakene til dette, og også se på om du har utviklet antistoffer som nøytraliserer aktiviteten til pegfilgrastim.

Barn og ungdom

Sikkerhet og effekt av Pelgraz hos barn og ungdom er foreløpig ikke påvist. Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen legemidler.

Andre legemidler og Pelgraz

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for legemiddel. Pelgraz har ikke blitt utprøvd hos gravide kvinner. Det er viktig at du forteller legen dersom du:

- er gravid,
- tror du er gravid eller
- planlegger å bli gravid.

Informér legen dersom du blir gravid under behandling med Pelgraz.

Dersom ikke legen gir deg beskjed om noe annet, må du slutte å amme dersom du bruker Pelgraz.

Kjøring og bruk av maskiner

Pelgraz har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Pelgraz inneholder sorbitol (E420) og natriumacetat

Dette legemidlet inneholder 50 mg sorbitol i hver volumenhet, tilsvarende 30 mg per 6 mg dose. Pasienter med sjeldne, arvelige problemer som fruktoseintoleranse skal ikke ta dette legemidlet. Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium per 6 mg dose, det vil si at det kan betraktes som tilnærmet natriumfritt.

3. Hvordan du bruker Pelgraz

Pelgraz kan brukes av voksne fra 18 år og oppover.

Bruk alltid Pelgraz nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Den vanlige dosen er én 6 mg subkutan injeksjon (injeksjon under huden), og den skal gis minst 24 timer etter siste dose med kjemoterapi på slutten av hver behandlingsrunde.

Ikke rist Pelgraz kraftig, da dette kan påvirke legemidlets aktivitet.

Injisering av Pelgraz på egen hånd

Legen kan bestemme at det er best for deg å injisere Pelgraz selv. Legen eller en sykepleier vil vise deg hvordan du injiserer på deg selv. Du må ikke prøve å injisere selv med mindre du har fått spesialopplæring fra lege eller sykepleier.

Du finner informasjon om hvordan du injiserer deg selv nedenfor. Korrekt behandling av sykdommen din krever imidlertid et nært samarbeid med legen.

Hvis du er usikker på hvordan du skal injisere deg selv eller hvis du har noen spørsmål, så ta kontakt med lege eller sykepleier for å få hjelp.

Hvordan injiserer jeg Pelgraz selv?

Du skal sette injeksjonen på deg selv i vevet rett under huden. Det kalles en subkutan injeksjon. Du skal sette injeksjonene på omtrent samme tidspunkt hver dag.

Utstyr du trenger

For å sette en subkutan injeksjon trenger du:

- en ferdigfylt sprøyte med Pelgraz;
- en spritserviett.

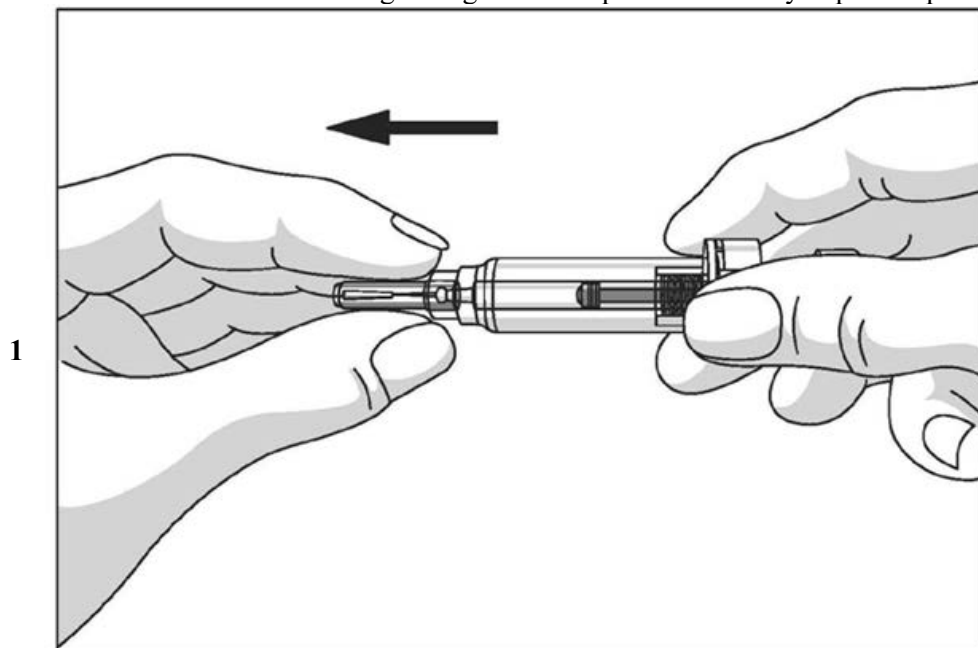
Hva bør jeg gjøre før jeg injiserer Pelgraz subkutan på egenhånd?

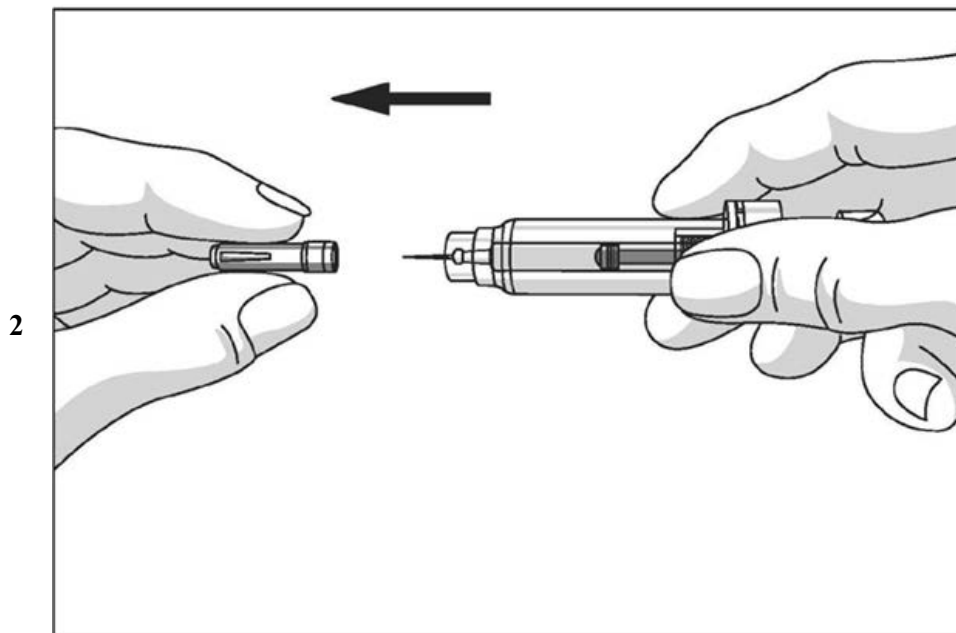
1. Ta den ferdigfylte sprøyten ut av kjøleskapet.
2. Ikke fjern beskyttelsen fra sprøyten før du er klar til å injisere.
3. Kontroller utløpsdatoen på etiketten til den ferdigfylte sprøyten (EXP). Ikke bruk innholdet dersom datoen har passert den siste dagen i den angitte måneden, eller hvis den har vært oppbevart utenfor kjøleskapet i over 72 timer, eller hvis den er utgått på annen måte.
4. Kontroller utseendet til Pelgraz. Det skal være en klar, fargeløs væske. Du må ikke bruke legemidlet hvis det inneholder partikler.
5. For å gjøre injeksjonen mer behagelig, kan du la den ferdigfylte sprøyten stå i 30 minutter slik at den kommer opp i romtemperatur, eller du kan holde den ferdigfylte sprøyten forsiktig i hånden i noen minutter. Du må ikke varme opp Pelgraz på noen annen måte (den skal for eksempel ikke varmes i mikrobølgeovn eller i varmt vann).
6. **Vask hendene godt.**
7. Finn et komfortabelt, godt belyst, rent sted og plasser alt nødvendig utstyr innen rekkevidde (den ferdigfylte sprøyten og spritservietten).

Hvordan klargjør jeg Pelgraz-injeksjonen?

Før du injiserer Pelgraz, må du gjøre følgende:

1. Hold i sprøytehylsen og fjern beskyttelsen forsiktig fra nålen uten å vri. Dra den beskyttende hetten rett ut som vist i figur 1 og 2. Ikke ta på nålen eller trykk på stempelet.



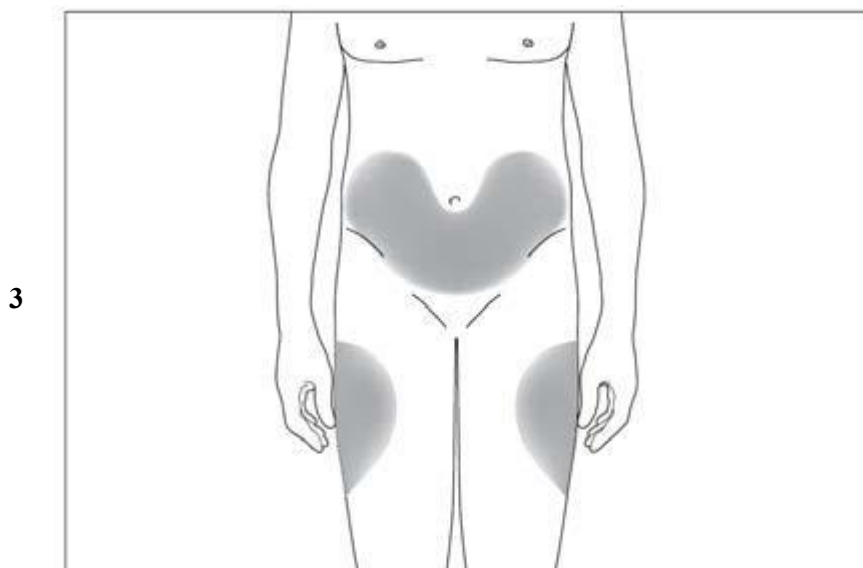


2. Det kan hende du ser en liten luftboble i den ferdigfylte sprøyten. Du behøver ikke å fjerne luftboblen før du injiserer. Det er ikke farlig å injiseres løsningen med luftboblen.
3. Du kan nå bruke den ferdigfylte sprøyten.

Hvor skal jeg sette injeksjonen?

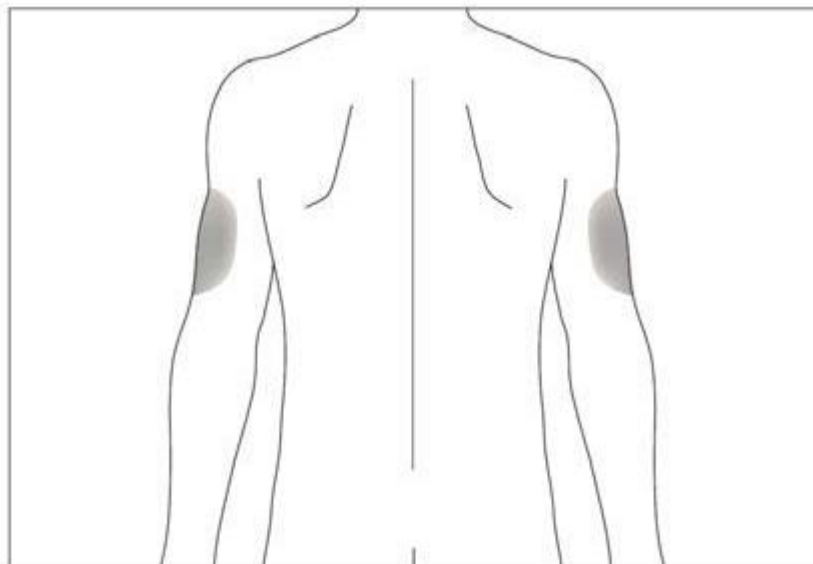
De beste områdene å bruke når du setter injeksjon på deg selv er:

- øverst på låret; og
- magen, unntatt området rundt navlen (se fig. 3).



Dersom noen andre setter injeksjonen på deg, kan de også bruke baksiden av armene (se fig. 4)

4

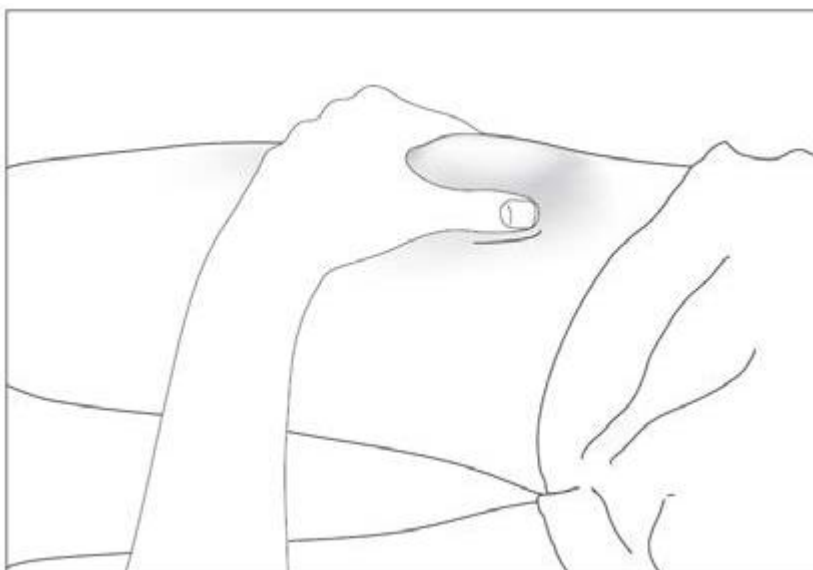


Det er best å variere injeksjonsstedet hver gang for å unngå risiko for å bli øm på noen av stedene.

Hvordan setter jeg injeksjonen?

- a. Desinfiser injeksjonsstedet med en spritserviett, og klem huden mellom tommel og pekefinger, uten å klype (se fig. 5).

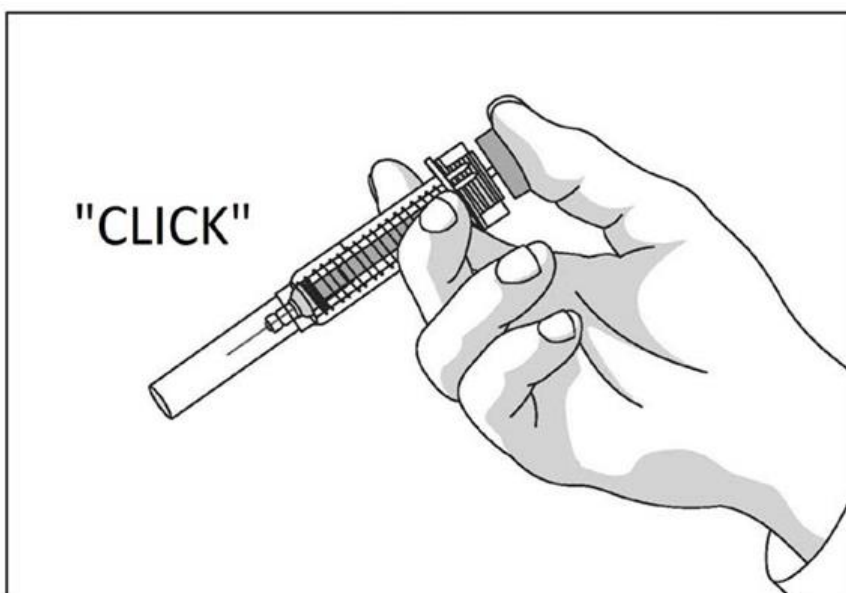
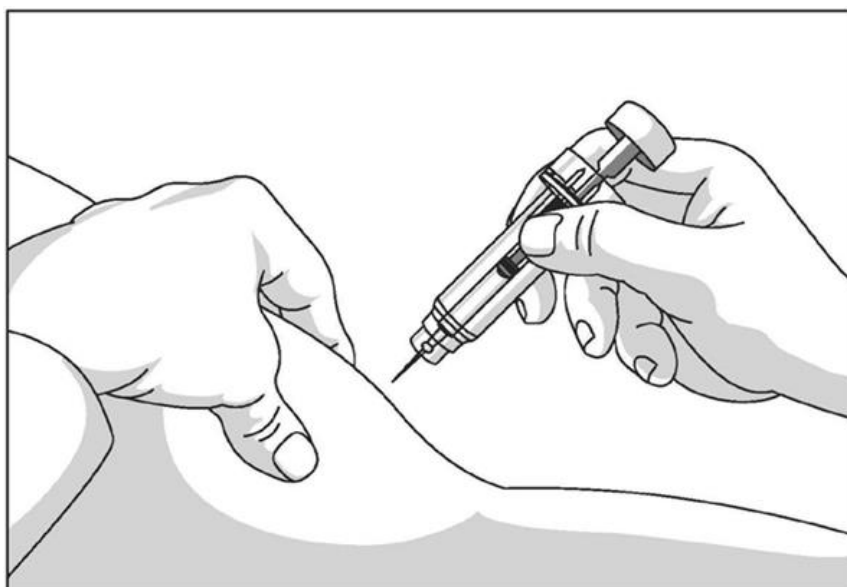
5



Ferdigfylt sprøyte med beskyttende nålehet

- b. Sett nålen helt inn i huden, som sykepleieren eller legen har vist deg (se fig. 6).
- c. Trekk lett i stempelet for å kontrollere at det ikke er punktering i et blodkar. Hvis du ser blod i sprøyten, ta ut nålen og sett den inn på et annet sted.
- d. Mens du klemmer på huden, skyv stempelet sakte inn med konstant trykk mens du holder i fingregrepet i sprøyten, helt til hele dosen er gitt og stempelet ikke kan trykkes lenger ned. Ikke slipp trykket på stempelet!
- e. Etter at væsken er injisert, mens du holder sprøyten i samme vinkel og vedlikeholder trykket på stempelet, trekk ut nålen og slipp taket i huden. Den beskyttende mansjetten vil automatisk dekke nålen, og du vil høre et "klikk" for å bekrefte at beskyttelsen er aktivert (se fig.7). Beskyttelsen vil ikke aktiveres med mindre hele dosen er gitt.

6



7

Husk

Spør legen eller sykepleieren om råd og veiledning hvis du har problemer.

Kassering av brukte sprøyter

Sprøyten kasseres slik som legen, apoteket eller sykepleieren har sagt.

Dersom du tar for mye av Pelgraz

Dersom du bruker for mye Pelgraz, må du kontakte lege, apotek eller sykepleier.

Dersom du har glemt å ta Pelgraz

Dersom du setter injeksjonene selv og har glemt å ta en dose Pelgraz, må du kontakte legen for å diskutere når du skal injisere neste dose.

Dersom du slutter å bruke Pelgraz

Legen vil fortelle deg når du skal slutte å bruke Pelgraz. Det er helt normalt å ha flere behandlingsrunder med Pelgraz.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan Pelgraz forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Gi beskjed til legen øyeblikkelig dersom du får noen av følgende eller en kombinasjon av følgende bivirkninger:

- hevelse eller hovenhet, noe som kan være forbundet med mindre hypping vannlating, pustevansker, hevelse i mageregion og metthetsfølelse, og en generell tretthetsfølelse. Disse symptomene utvikler seg generelt raskt.

Dette kan være symptomer på en mindre vanlig (kan påvirke opptil 1 av 100 personer) sykdom kalt "kapillærlekkasjesyndrom", som fører til at det lekker blod ut i kroppen fra de mindre blodkarene, og krever øyeblikkelig legehjelp.

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- skjelettsmerter. Legen vil fortelle deg hva du kan bruke for å lindre skjelettsmertene.
- kvalme og hodepine.

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- smerter på injeksjonsstedet.
- generelle smerter og verk i ledd og muskler.
- smerter i brystet som ikke er forårsaket av hjertesykdom eller hjerteinfarkt.
- det kan oppstå en del endringer i blodet, men disse vil bli oppdaget ved rutinemessige blodprøver. Antallet hvite blodceller kan bli høyere i en kort periode. Du kan få redusert blodplattetall, noe som gjør at du lettere får hudblødninger.

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- allergilignende reaksjoner, inkludert rødhet og rødming, hudutslett og kløende hevelser i huden.
- alvorlige allergiske reaksjoner, deriblant anafylaksi (slapphet, blodtrykksfall, vanskeligheter med å puste, hevelse i ansiktet).
- forstørret milt.
- miltruftur. Noen tilfeller av miltruftur har hatt dødelig utgang. Det er viktig at du kontakter legen raskt hvis du føler smerter i øvre venstre side av mageregionen eller smerter i venstre skulder, ettersom dette kan ha forbindelse med problemer med milten.
- pustevansker. Hvis du har hoste, feber eller pustevansker, må du gi legen beskjed om dette.
- Sweets syndrom (plommefargede, smertefulle hevelser på armer og ben, og noen ganger i ansiktet og på halsen, kombinert med feber) har forekommet, men andre faktorer kan spille en rolle her.
- kutan vaskulitt (betennelse i blodårene i huden).
- skade på de små filtrene i nyrene (glomerulonefritt).
- rødhet på injeksjonsstedet.
- unormale blodprøveresultater (laktat-dehydrogenase, urinsyre og alkalisk fosfatase).
- unormale blodprøveresultater forbundet med leveren (alaninaminotransferase og aspartataminotransferase).
- blodig oppspytt (hemoptyse)

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- inflammasjon av aorta (hovedpulsåren, som transporterer blod fra hjertet og ut i kroppen), se avsnitt.2.
- blødning fra lungene (pulmonal blødning)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Pelgraz

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og sprøytetiketten etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Pegraz kan utsettes for romtemperatur (ikke over 25 °C ± 2 °C) i en maksimum enkeltperiode på opptil 72 timer. Pelgraz som har vært oppbevart i romtemperatur i over 72 timer må kastes. Ta kontakt med lege, sykepleier eller apotek for alle spørsmål som angår oppbevaring.

Skal ikke fryses. Eventuell utilsiktet eksponering for nedfrysingstemperatur i en enkeltperiode på under 24 timer har ingen negativ effekt på stabiliteten av Pelgraz.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i esken for å beskytte mot lys.

Bruk ikke dette legemidlet hvis innholdet er uklart eller du ser partikler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Pelgraz

- Virkestoff er pegfilgrastim. Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 6 mg pegfilgrastim i 0,6 ml oppløsning.
- Andre innholdsstoffer er natriumacetat, sorbitol (E420), polysorbat 20 og vann til injeksjonsvæsker. (se avsnitt 2).

Hvordan Pelgraz ser ut og innholdet i pakningen

Pelgraz er en klar, fargeløs injeksjonsvæske, oppløsning, ferdigfylte sprøyte med en injeksjonskanyle. En ferdigfylt sprøyte inneholder 0,6 ml oppløsning.

Pelgraz er tilgjengelig i pakninger som inneholder 1 ferdigfylt sprøyte, med en allerede påsatt nålebeskyttelse, i individuelle blisterpakninger, og en spritserviett.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,

Spania
Tilvirker
Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow, Middlesex HA1 4HF
Storbritannia

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

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 / ES

Accord Healthcare S.L.U.

Tlf.: +34 93 301 00 64

IT

Accord Healthcare Limited

Tlf.: +39 02 94323700

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helepersonell:

Pelgraz inneholder ingen konserveringsmidler. På grunn av mulig risiko for mikrobiell kontaminasjon, er Pelgraz-sprøyter kun til engangsbruk.

Skal ikke fryses. Eventuell utilsiktet eksponering for nedfrysingstemperatur i en enkeltperiode på under 24 timer har ingen negativ effekt på stabiliteten av Pelgraz. Ved eksponering i over 24 timer eller hvis det har vært frosset flere enn én gang, skal Pelgraz IKKE brukes.

For å forbedre sporbarheten av granulocyt-kolonistimulerende faktorer skal legemidlets navn (Pelgraz) og produksjonsnummeret på den administrerte sprøyten angis tydelig i pasientens journal.

Bruk av den ferdigfylte sprøyten med nålebeskyttelse

Den beskyttende nåleheten dekker nålen etter injeksjon for å forhindre skade fra nålestikk. Dette påvirker ikke sprøytens normale funksjon. Trykk stempelet forsiktig ned med jevn hastighet til hele dosen er gitt og stempelet ikke kan trykkes lenger ned. Behold trykket på stempelet, og fjern samtidig sprøytespissen fra injeksjonsstedet. Den beskyttende nåleheten vil dekke nålen når stempelet frigjøres.

Kassering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

