

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pelgraz 6 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka zawiera 6 mg pegfilgrastymu* w 0,6 ml roztworu do wstrzykiwań. Uwzględniając jedynie zawartość białka stężenie wynosi 10 mg/ml**.

*Wytwarzany w komórkach *Escherichia coli* za pomocą techniki rekombinacji DNA, a następnie łączy z glikolem polietylenowym (PEG).

**Po uwzględnieniu cząsteczek glikolu polietylenowego stężenie wynosi 20 mg/ml.

Mocy tego produktu leczniczego nie należy porównywać z innymi pegylowanymi lub niepegylowanymi białkami z tej samej grupy terapeutycznej. Więcej informacji, patrz punkt 5.1.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda ampułko-strzykawka zawiera 30 mg sorbitolu (E420) (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Przezroczysty, bezbarwny roztwór do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania gorączki neutropenicznej u dorosłych pacjentów leczonych chemioterapią cytotoksyczną z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Pelgraz powinno być wdrożone i nadzorowane przez lekarzy z doświadczeniem w dziedzinie onkologii i (lub) hematologii.

Dawkowanie

Zaleca się stosowanie jednej dawki zawierającej 6 mg produktu Pelgraz (jedna ampułko-strzykawka) w każdym cyklu chemioterapii, podawanej co najmniej 24 godziny po zakończeniu chemioterapii cytotoksycznej.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Pelgraz u dzieci i młodzieży. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale nie można sformułować zaleceń dotyczących dawkowania.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie zaleca się zmiany dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym w schyłkowym stadium niewydolności.

Sposób podawania

Podanie podskórne.

Wstrzyknięcia powinny być podawane podskórnie w udo, brzuch lub ramię.

Instrukcje dotyczące przygotowania leku do stosowania przedstawiono w sekcji 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności przepisywanych pacjentom biologicznych produktów leczniczych należy wyraźnie zanotować nazwę handlową i numer serii podawanego produktu.

Ostra białaczka szpikowa (AML, ang. acute myeloid leukaemia)

Ograniczone dane kliniczne sugerują porównywalny czas do uzyskania poprawy w przebiegu ciężkiej neutropenii dla pegfilgrastymu i filgrastymu u pacjentów z AML występującą *de novo* (patrz punkt 5.1). Nie określono jednak długotrwałych skutków działania pegfilgrastymu w ostrej białaczce szpikowej, tak więc w tej grupie pacjentów należy stosować go ostrożnie.

Czynnik wzrostu kolonii granulocytów może stymulować wzrost komórek szpiku *in vitro*; podobny efekt *in vitro* może wystąpić dla niektórych komórek nie pochodzących ze szpiku.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność pegfilgrastymu nie były badane u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką pochodzenia szpikowego oraz u pacjentów z wtórną ostrą białaczką szpikową; dlatego nie należy go stosować w tych grupach pacjentów. Szczególną uwagę należy zwrócić na rozróżnienie przemiany blastycznej w przewlekłej białaczce szpikowej od tej w ostrej białaczce szpikowej.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność pegfilgrastymu nie były ustalone u pacjentów z ostrą białaczką szpikową występującą *de novo* w wieku < 55 lat z wynikiem badania cytogenetycznego t (15; 17).

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności pegfilgrastymu u pacjentów otrzymujących wysokie dawki chemioterapii. Nie należy stosować tego produktu leczniczego w celu zwiększenia dawki chemioterapii cytotoksycznej poza ustalone schematy dawkowania.

Działania niepożądane w obrębie płuc

Po podaniu G-CSF odnotowywano przypadki działań niepożądanych w obrębie płuc, w szczególności śródmiąższowego zapalenia płuc. Ryzyko ich wystąpienia może być większe u pacjentów z ostatnio przeżytymi zapalnymi zmianami naciekowymi w płucach lub zapaleniem płuc (patrz punkt 4.8).

Objawy płucne, takie jak kaszel, gorączka i duszność, występujące razem z objawami radiologicznymi świadczącymi o naciekach zapalnych w płucach, pogorszenie wydolności oddechowej oraz zwiększenie liczby granulocytów obojętnochłonnych mogą świadczyć o rozpoczynającym się zespole ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (ang. adult respiratory distress syndrome, ARDS). W takim przypadku lekarz podejmuje decyzję o przerwaniu stosowania pegfilgrastymu i rozpoczęciu odpowiedniego leczenia (patrz punkt 4.8).

Kłębuszkowe zapalenie nerek

U pacjentów otrzymujących filgrastym i pegfilgrastym odnotowano występowanie kłębuszkowego zapalenia nerek. Na ogół kłębuszkowe zapalenie nerek ustępowało po zmniejszeniu dawki lub po zaprzestaniu podawania filgrastymu i pegfilgrastymu. Zaleca się monitorowanie wyników badania moczu.

Zespół przesiąkania włośniczek

Po podaniu czynnika wzrostu kolonii granulocytów odnotowano występowanie zespołu przesiąkania włośniczek, który charakteryzuje się następującymi objawami: niedociśnienie tętnicze, niedobory albumin we krwi, obrzęki i zagęszczenie krwi. Pacjentów, u których wystąpią objawy zespołu przesiąkania włośniczek należy uważnie obserwować i zapewnić im standardowe leczenie objawowe, które może obejmować intensywną opiekę medyczną (patrz punkt 4.8).

Powiększenie śledziony i pęknięcie śledziony

Po podaniu pegfilgrastymu odnotowano zwykle bezobjawowe przypadki powiększenia śledziony oraz przypadki pęknięcia śledziony, w tym kilka śmiertelnych (patrz punkt 4.8). W związku z tym należy uważnie kontrolować wielkość śledziony (np. badanie lekarskie, ultrasonografia). Rozpoznanie pęknięcia śledziony należy rozważyć u pacjentów zgłaszających ból w lewym nadbrzuszu lub na szczycie barku.

Trombocytopenia i niedokrwistość

Podawanie samego pegfilgrastymu nie zapobiega wystąpieniu trombocytopenii ani niedokrwistości spowodowanej stosowaniem pełnej dawki chemioterapii mielosupresyjnej, zgodnie z przepisaniem schematem dawkowania. Zaleca się regularne monitorowanie liczby płytek krwi i hematokrytu. Należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania produktów leczniczych z grupy chemioterapeutyków przeciwnowotworowych (pojedynczo lub w skojarzeniu), które mogą powodować ciężką trombocytopenię.

Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa

U pacjentów z cechą niedokrwistości sierpowatokrwinkowej lub z niedokrwistością sierpowatokrwinkową przełomy choroby były związane ze stosowaniem pegfilgrastymu (patrz punkt 4.8). Dlatego lekarze powinni zachować ostrożność przepisując pegfilgrastym pacjentom z cechą niedokrwistości sierpowatokrwinkowej lub z niedokrwistością sierpowatokrwinkową – należy monitorować właściwe parametry kliniczne oraz laboratoryjne i uwzględnić możliwość wystąpienia związku pomiędzy podawaniem tego produktu leczniczego a powiększeniem śledziony i przełomami spowodowanymi zamknięciem naczyń krwionośnych.

Leukocytoza

U mniej niż 1% pacjentów otrzymujących pegfilgrastym liczba krwinek białych wynosiła $100 \times 10^9/l$ lub więcej. Nie opisano działań niepożądanych bezpośrednio związanych z takim stopniem leukocytozy. Takie zwiększenie liczby krwinek białych jest przemijające – najczęściej występuje w okresie od 24 do 48 godzin po podaniu leku i jest związane z efektem farmakodynamicznym tego produktu leczniczego. W związku z klinicznym działaniem i możliwością wystąpienia leukocytozy, podczas trwania terapii należy regularnie oznaczać liczbę białych krwinek. Jeśli liczba leukocytów przekroczy $50 \times 10^9/l$ po osiągnięciu spodziewanego nadiru, stosowanie tego produktu leczniczego należy natychmiast przerwać.

Nadwrażliwość

Po rozpoczęciu lub w trakcie leczenia pacjentów pegfilgrastymem, zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne. U pacjentów z klinicznie istotną nadwrażliwością należy trwale zaprzestać podawania pegfilgrastymu. Nie należy podawać pegfilgrastymu pacjentom z nadwrażliwością na pegfilgrastym lub filgrastym w wywiadzie. Jeśli wystąpią ciężkie reakcje alergiczne, należy zastosować odpowiednie leczenie, ze ścisłą obserwacją pacjenta przez kilka dni.

Immunogenność

Podobnie jak w przypadku wszystkich białek leczniczych możliwe jest wystąpienie immunogenności. Częstość powstawania przeciwciał skierowanych przeciwko pegfilgrastymowi jest ogólnie mała. Podobnie jak w przypadku wszystkich biologicznych produktów leczniczych spodziewane jest powstanie przeciwciał wiążących; jednakże, jak dotąd nie zaobserwowano, aby miały właściwości neutralizujące.

Zapalenie aorty

Zarówno u zdrowych osób, jak i pacjentów onkologicznych opisywano po podaniu filgrastymu lub pegfilgrastymu przypadki zapalenia aorty. Występujące u tych osób objawy obejmowały gorączkę, ból brzucha, złe samopoczucie, ból dolnego odcinka kręgosłupa oraz zwiększone stężenie markerów stanu zapalnego (np. białka C-reaktywnego i liczby krwinek białych). W większości przypadków rozpoznanie zapalenia aorty było stawiane na podstawie badania TK i generalnie ustępowało po odstawieniu filgrastymu lub pegfilgrastymu. Patrz też punkt 4.8.

Mobilizacja

Nie przeprowadzono odpowiednich badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności działania produktu Pelgraz podawanego w celu mobilizacji prekursorowych komórek krwi u pacjentów ani u zdrowych dawców.

Inne szczególne środki ostrożności

Zwiększenie aktywności krwiotwórczej szpiku w odpowiedzi na terapię powodującą wzrost komórek było związane z przemijającym patologicznym gromadzeniem znacznika w scyntygraficznym obrazie kości. Należy brać to pod uwagę podczas interpretowania wyników obrazowych szpiku.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy w każdej jednostce objętości zawiera 50 mg sorbitolu, co odpowiada ilości 30 mg na dawkę w wysokości 6 mg.

Pelgraz zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 6 mg dawki, co oznacza, że jest zasadniczo „wolny od sodu”.

Wszyscy pacjenci

Osłonka na igłę ampułko-strzykawki zawiera suchą naturalną gumę (pochodną lateksu), która może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Z uwagi na potencjalną wrażliwość szybko dzielących się komórek szpiku na chemioterapię cytotoksyczną, pegfilgrastym należy podawać co najmniej 24 godziny po zakończeniu chemioterapii. W badaniach klinicznych stwierdzono, że pegfilgrastym można bezpiecznie podawać na 14 dni przed rozpoczęciem chemioterapii. Nie analizowano jednoczesnego stosowania produktu Pelgraz z żadnym produktem leczniczym z grupy chemioterapeutyków. W badaniach na modelach zwierzęcych wykazano, że leczenie skojarzone za pomocą pegfilgrastymu i 5-fluorouracylu (5-FU) lub innych produktów z grupy antymetabolitów nasila działanie mielosupresyjne.

W badaniach klinicznych nie analizowano szczegółowo możliwych interakcji z innymi hematopoetycznymi czynnikami wzrostu ani z cytokinami.

Nie prowadzono badań nad interakcją z litem, który również powoduje nasilenie procesu uwalniania granulocytów obojętnochłonnych. Nie istnieją dowody świadczące o tym, że podobna interakcja może być szkodliwa.

Nie analizowano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Pelgraz u pacjentów otrzymujących chemioterapię powodującą opóźnioną mielosupresję, np. pochodne mocznika.

Wprawdzie nie prowadzono swoistych badań dotyczących interakcji ani metabolizmu pegfilgrastymu, niemniej jednak w badaniach klinicznych nie stwierdzono przesłanek świadczących o interakcjach tego produktu z innymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania pegfilgrastymu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Pegfilgrastym nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Brak wystarczających danych dotyczących przenikania pegfilgrastymu i (lub) jego metabolitów do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci w tym noworodków. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie pegfilgrastymu biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Pegfilgrastym nie wpływał na rozrodczość ani płodność u samców i samic szczurów, po zastosowaniu skumulowanej dawki tygodniowej będącej około 6 do 9 razy większą niż dawka zalecana u ludzi (na podstawie powierzchni ciała) (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pegfilgrastym nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej opisywanymi działaniami niepożądanymi były bóle kości [bardzo często ($\geq 1/10$)] i bóle mięśniowo-szkieletowe [często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)]. Bóle kości były najczęściej przemijające i miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego; u większości pacjentów ustępowały po podaniu standardowych leków przeciwbólowych.

Po podaniu pegfilgrastymu, w początkowej lub późniejszej fazie leczenia występowały reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka na skórze, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, duszność, rumień, uderzenia gorąca i spadek ciśnienia [niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)]. U pacjentów otrzymujących pegfilgrastym mogą wystąpić ciężkie reakcje alergiczne, w tym anafilaksja (niezbyt często) (patrz punkt 4.4).

U pacjentów poddawanych chemioterapii, po podaniu czynnika wzrostu kolonii granulocytów odnotowano niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) występowanie zespołu przesiąkania włóściń, który może zagrażać życiu w przypadku opóźnienia leczenia, patrz punkt 4.4 i podpunkt „Omówienie wybranych działań niepożądanych” poniżej.

Niezbyt często występowało powiększenie śledziony, głównie bezobjawowe.

Niezbyt często po podaniu pegfilgrastymu były zgłaszane pęknięcia śledziony, w tym śmiertelne (patrz punkt 4.4).

Zapalenie aorty (rzadko) (patrz punkt 4.4)

Niezbyt często zgłaszano działania niepożądane dotyczące płuc, takie jak śródmiąższowe zapalenie płuc, obrzęk płuc, zmiany naciekowe w płucach i zwłóknienia w płucach. Niezbyt często prowadziło to do niewydolności oddechowej lub zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), w tym przypadków zakończonych zgonem (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z cechą niedokrwistości sierpowatokrwinkowej lub z niedokrwistością sierpowatokrwinkową zgłaszano pojedyncze przypadki przełomów choroby (niezbyt często) (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zgłaszane w trakcie badań klinicznych oraz zgłaszane spontanicznie. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane				
	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt Często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego		Trombocytopenia ¹ Leukocytoza ¹	Przełom niedokrwistości sierpowatokrwinkowej ² Powiększenie śledziony ² Pęknięcie śledziony ²		
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje nadwrażliwości Anafilaksja		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Zwiększenie stężenia kwasu moczowego		

Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy ¹				
Zaburzenia naczyniowe			Zespół przeziąkania włóścików ¹	Zapalenie aorty	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych ² Działania niepożądane w obrębie płuc (śródmiażdżowe zapalenie płuc, obrzęk płuc, nacieki zapalne i zwłóknienia w płucach) Krwioplucie	Krwotok płucny	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności ¹				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Zespół Sweeta (ostra dermataza z gorączką) ^{1,2} Zapalenie naczyń krwionośnych skóry ^{1,2}		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból kości	Ból kostno - mięśniowy (ból mięśni, ból stawów, ból kończyn, ból pleców, ból mięśniowo-szkieletowy, ból szyi)			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Kłębuszkowe zapalenie nerek ²		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podawania		Ból w miejscu wystrzyknięcia ¹ Niekardiologiczny ból w klatce piersiowej	Reakcje w miejscu wystrzyknięcia ²		
Badania diagnostyczne			Zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej i fosfatazy zasadowej ¹ Przemijające podwyższenie aktywności AlAT lub AspAT ¹		

¹ Patrz „Omówienie wybranych działań niepożądanych” poniżej.

² To działanie niepożądane zostało zidentyfikowane w badaniach po wprowadzeniu produktu do obrotu, ale nie zostało zaobserwowane w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych u dorosłych. Kategoria częstości została oszacowana na podstawie obliczeń statystycznych opartych na wynikach uzyskanych od 1576 pacjentów otrzymujących pegfilgrastym, w dziewięciu randomizowanych badaniach klinicznych.

Omówienie wybranych działań niepożądanych

Niezbyt często zgłaszano występowanie zespołu Sweeta, chociaż w niektórych przypadkach mogło odgrywać rolę jednoczesne występowanie nowotworów układu krwiotwórczego.

U pacjentów otrzymujących pegfilgrastym zgłaszano niezbyt często zapalenie naczyń krwionośnych skóry. Mechanizm zapalenia naczyń u tych pacjentów nie jest znany.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia (niezbyt często), jak również ból w miejscu wstrzyknięcia (często) występowały w początkowym lub podtrzymującym leczeniu pegfilgrastymem.

Zgłaszano często leukocytozę (liczba białych krwinek $> 100 \times 10^9/l$) (patrz punkt 4.4).

U pacjentów otrzymujących pegfilgrastym po zakończeniu chemioterapii cytotoksycznej występowały: niezbyt często, lekkie do umiarkowanego zwiększenie stężenia kwasu moczowego i aktywności fosfatazy zasadowej oraz niezbyt często, lekkie do umiarkowanego zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej. Wszystkie powyższe zmiany były odwracalne i nie powodowały objawów klinicznych.

Stwierdzono bardzo częste występowanie nudności oraz bólu głowy u pacjentów otrzymujących chemioterapię.

U pacjentów otrzymujących pegfilgrastym po chemioterapii cytotoksycznej obserwowano niezbyt często zwiększenie wartości wyników testów wątrobowych: aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT). To zwiększenie jest przemijające i aktywności wracają do wartości początkowych.

Zgłaszano często trombocytopenię.

Przypadki występowania zespołu przesiąkania włósniczek w związku ze stosowaniem czynnika wzrostu kolonii granulocytów zgłaszano po wprowadzeniu produktu do obrotu. Na ogół dotyczyło to pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową, posocznicą, przyjmujących wielokrotnie produkty lecznicze stosowane w chemioterapii lub pacjentów, u których jest wykonywana afereza (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Doświadczenie w stosowaniu produktu Pelgraz u dzieci jest ograniczone. Zaobserwowano, że ciężkie działania niepożądane u młodszych dzieci w wieku 0-5 lat występowały z większą częstością (92%) niż u dorosłych i niż u dzieci starszych w wieku 6-11 i 12-21 lat, u których częstość występowania ciężkich działań niepożądanych wynosiła odpowiednio 80% i 67%. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym był ból kości (patrz punkt 5.1 i 5.2).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Pojedyncze dawki w wysokości 300 $\mu\text{g/kg}$ mc. podawano podskórnym ograniczonej liczbie zdrowych ochotników oraz pacjentom z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, nie obserwując żadnych ciężkich działań niepożądanych. Działania niepożądane były podobne do tych, które obserwowano u pacjentów otrzymujących mniejsze dawki pegfilgrastymu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunostymulujące, czynniki stymulujące tworzenie kolonii, kod ATC: L03AA13

Pelgraz to biopodobny produkt leczniczy. Szczegółowe informacje dostępne są na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków — <http://www.ema.europa.eu>.

Ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) jest glikoproteiną regulującą procesy wytwarzania i uwalniania granulocytów obojętnochłonnych ze szpiku kostnego. Pegfilgrastym jest koniugatem kowalencyjnym rekombinowanego ludzkiego G-CSF (r-metHuG-CSF) z jedną cząsteczką PEG, o masie cząsteczkowej 20 kDa. Pegfilgrastym ma dłuższy niż filgrastym okres półtrwania, na skutek mniejszego klirensu nerkowego. Wykazano, że pegfilgrastym i filgrastym charakteryzują się identycznym sposobem działania – powodują znaczące zwiększenie liczby granulocytów obojętnochłonnych w krwi obwodowej w ciągu 24 godzin od podania oraz niewielkie zwiększenie liczby monocytów i (lub) limfocytów. Na podstawie badań aktywności chemotaktycznej i fagocytarnej wykazano, że granulocyty obojętnochłonne wytwarzane po podaniu pegfilgrastymu wykazują prawidłową lub wzmoczoną aktywność, podobnie jak po podaniu filgrastymu. Podobnie jak w przypadku innych hematopoetycznych czynników wzrostu, w warunkach *in vitro* wykazano, że G-CSF stymuluje ludzkie komórki śródbłonkowe. W warunkach *in vitro* G-CSF może stymulować wzrost komórek szpikowych, w tym komórek nowotworowych; podobne działanie obserwowano również *in vitro* w stosunku do komórek nie pochodzących ze szpiku kostnego.

W dwóch randomizowanych głównych badaniach, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem pacjentów z rakiem piersi wysokiego ryzyka w stopniu zaawansowania II – IV, poddawanych chemioterapii mielosupresyjnej doksorubicyną i docetakselem, zastosowanie pegfilgrastymu w jednej dawce na cykl skróciło czas trwania neutropenii i częstość występowania neutropenii z gorączką, podobnie jak po codziennym podawaniu filgrastymu średnio przez 11 dni. Po zastosowaniu opisanego schematu dawkowania, bez podawania czynników wzrostu, uzyskano średni czas trwania neutropenii 4. stopnia wynoszący 5 – 7 dni i 30 - 40% występowanie neutropenii z gorączką. W jednym z badań (n = 157) podawano pegfilgrastym w stałej dawce wynoszącej 6 mg. Średni czas trwania neutropenii 4. stopnia w grupie otrzymującej pegfilgrastym wynosił 1,8 dnia, a w grupie otrzymującej filgrastym 1,6 dnia (różnica pomiędzy grupami: 0,23 dnia, 95% przedział ufności: -0,15, 0,63). Przez cały czas trwania badania częstość występowania neutropenii z gorączką w grupie otrzymującej pegfilgrastym wynosiła 13%, a w grupie otrzymującej filgrastym – 20% (różnica pomiędzy grupami: 7%; 95% przedział ufności: -19%, 5%). W drugim badaniu (n = 310) podawano dawkę dostosowaną do masy ciała (100 µg/kg mc.). Średni czas trwania neutropenii 4. stopnia w grupie otrzymującej pegfilgrastym wynosił 1,7 dnia, a w grupie otrzymującej filgrastym – 1,8 dnia (różnica pomiędzy grupami: 0,03 dnia, 95% przedział ufności: -0,36, 0,30). Sumaryczna częstość występowania neutropenii z gorączką w grupie otrzymującej pegfilgrastym wynosiła 9%, a w grupie otrzymującej filgrastym – 18% (różnica pomiędzy grupami: 9%, 95% przedział ufności: -16,8% i -1,1%).

W kontrolowanym placebo, podwójnie ślepych badaniu z udziałem pacjentów z rakiem piersi wpływ pegfilgrastymu na występowanie gorączki neutropenicznej oceniono po leczeniu schematem chemioterapii, w którym ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej wynosi 10-20% (docetaksel 100 mg/m² pc. co 3 tygodnie przez 4 cykle). Zrandomizowano 928 pacjentów, którzy otrzymali albo pojedynczą dawkę pegfilgrastymu albo placebo około 24 godziny (dzień 2.) po chemioterapii w każdym z cykli. Występowanie gorączki neutropenicznej było mniejsze u pacjentów leczonych pegfilgrastymem niż otrzymujących placebo (odpowiednio 1% w stosunku do 17%, p < 0,001). Liczba przypadków hospitalizacji i podawania dożylnie leków przeciw zakażeniom związanym z klinicznie zdiagnozowaną gorączką neutropeniczną była mniejsza w grupie leczonej pegfilgrastymem niż w grupie otrzymującej placebo (odpowiednio 1% i 14% - hospitalizacja, p < 0,001; 2% i 10% - leki przeciw zakażeniom, p < 0,001).

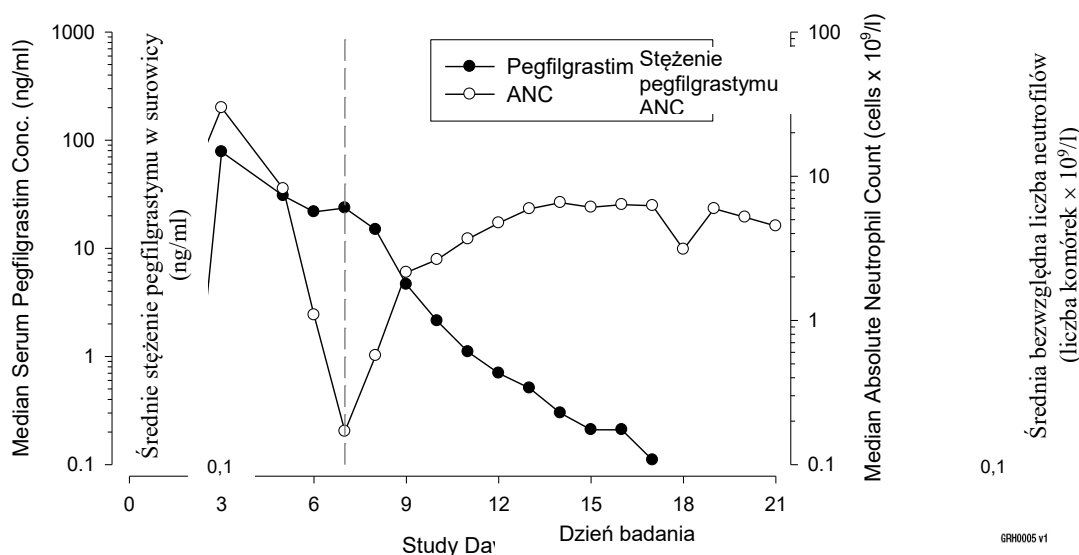
W niewielkim (n = 83) randomizowanym badaniu fazy II z podwójnie ślełą próbą, u pacjentów poddanych chemioterapii z powodu AML *de novo*, porównano pegfilgrastym podany w pojedynczej dawce 6 mg z filgrastymem podawanym podczas indukcyjnej chemioterapii. Średni czas do uzyskania poprawy w przebiegu ciężkiej neutropenii oszacowano na 22 dni w obu podanych grupach. Nie uzyskano wyników w terapii długoterminowej (patrz punkt 4.4).

W fazie II wielośrodkowego, randomizowanego, otwartego badania u dzieci z mięsakiem (n = 37) otrzymujących 100 µg/kg mc. pegfilgrastymu po 1. cyklu chemioterapii z użyciem winkrystyny, doksorubicyny i cyklofosfamidu (VADriaC/IE), dłuższy czas trwania ciężkiej neutropenii (liczba neutrofilów < 0,5 x 10⁹) zaobserwowano u młodszych dzieci w wieku 0-5 lat (8,9 dnia) w porównaniu ze starszymi dziećmi w wieku 6-11 lat i 12-21 lat (odpowiednio 6 dni i 3,7 dnia) oraz w porównaniu z dorosłymi pacjentami. Dodatkowo u młodszych dzieci w wieku 0-5 lat zaobserwowano większą częstość występowania gorączki neutropenicznej (75%) w porównaniu ze starszymi dziećmi w wieku 6-11 lat i 12-21 lat (odpowiednio 70% i 33%) oraz z pacjentami dorosłymi (patrz punkt 4.8 i 5.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podskórnym podaniu jednej dawki pegfilgrastymu, maksymalne stężenie produktu w osoczu występuje po 16–120 godzinach i utrzymuje się przez cały czas trwania neutropenii związanej z chemioterapią mielosupresyjną. Eliminacja pegfilgrastymu, w odniesieniu do dawki, ma przebieg nieliniowy; klirens osoczowy pegfilgrastymu maleje w miarę zwiększania dawki produktu. Uważa się, że główną drogą eliminacji pegfilgrastymu jest klirens granulocytów obojętnochłonnych; proces ten ulega wysyceniu w przypadku stosowania wyższych dawek produktu. Zgodnie z mechanizmem autoregulacji klirensu, stężenie pegfilgrastymu w surowicy szybko obniża się z początkiem odnowy liczby granulocytów obojętnochłonnych (patrz rys. 1).

Rysunek 1. Profil średniego stężenia pegfilgrastymu w surowicy i bezwzględna liczba neutrofilów (ang. absolute neutrophil count, ANC) u pacjentów otrzymujących chemioterapię po jednorazowym wstrzyknięciu dawki 6 mg



Z uwagi na mechanizm klirensu z udziałem granulocytów obojętnochłonnych, nie uważa się, by niewydolność wątroby lub nerek wpływała na właściwości farmakokinetyczne pegfilgrastymu. W otwartym badaniu (n = 31) z użyciem pojedynczej dawki, w różnych stadiach niewydolności nerek, w tym w schyłkowym stadium nie stwierdzono wpływu niewydolności na farmakokinetykę pegfilgrastymu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Na podstawie ograniczonej liczby dostępnych danych uważa się, że właściwości farmakokinetyczne pegfilgrastymu u pacjentów w podeszłym wieku (> 65 lat) są podobne jak u młodszych osób.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka pegfilgrastymu była badana u 37 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z mięsakiem, którzy otrzymali 100 µg/kg mc. pegfilgrastymu po zakończeniu chemioterapii VAdriaC/IE. W najmłodszej grupie pacjentów (od 0 do 5 lat) występowało większe średnie narażenie na pegfilgrastym (AUC) (\pm odchylenie standardowe) ($47,9 \pm 22,5$ µg·h/ml) niż u dzieci starszych w wieku 6-11 lat i 12-21 lat (odpowiednio $22,0 \pm 13,1$ µg·h/ml i $29,3 \pm 23,2$ µg·h/ml) (patrz punkt 5.1). Z wyjątkiem najmłodszej grupy pacjentów (od 0 do 5 lat), średnia AUC u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży była podobna do występującej u dorosłych pacjentów z II-IV stadium raka piersi o wysokim ryzyku, którzy po zakończeniu terapii dokсорubicyną i docetakselem otrzymywali 100 µg/kg mc. pegfilgrastymu (patrz punkt 4.8 i 5.1).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne pochodzące z konwencjonalnych badań toksyczności, prowadzonych metodą powtarzanych dawek, potwierdziły oczekiwane efekty farmakologiczne, w tym zwiększenie liczby krwinek białych, rozrost elementów krwiotwórczych szpiku kostnego, hematopoezę pozaszpikową oraz powiększenie śledziony.

Nie obserwowano objawów niepożądanych u potomstwa samic szczurów, którym w czasie ciąży podskórnie podawano pegfilgrastym. Niemniej jednak w badaniach na królikach, którym podawano skumulowane dawki pegfilgrastymu około 4 razy większe niż zalecana dawka u ludzi, wykazano działanie toksyczne na zarodki i płody (poronienie zarodka). Nie było go u królików, którym podawano dawki zalecane u ludzi. W badaniach na szczurach wykazano, że pegfilgrastym może przenikać przez łożysko. Badania na szczurach wykazały, że pegfilgrastym podawany podskórnie nie miał wpływu na rozrodczość, płodność, cykl rujowy, okres pomiędzy łączeniem w pary a zapłodnieniem oraz przeżywalność wewnątrzmaciczną. Nie jest znane znaczenie tych odkryć w odniesieniu do ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu octan *
Sorbitol (E420)
Polisorbat 20
Woda do wstrzykiwań

*Sodu octan powstaje w wyniku miareczkowania roztworu kwasu octowego lodowatego wodorotlenkiem sodu.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, szczególnie z roztworami chlorku sodu.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Produkt Pelgraz można przechowywać w temperaturze pokojowej (nie wyższej niż 25°C ± 2°C), przez okres nieprzekraczający jednorazowo 72 godzin. Produkt Pelgraz pozostawiony w temperaturze pokojowej dłużej niż 72 godziny należy wyrzucić.

Nie zamrażać. Przypadkowe narażenie na temperatury powodujące zamrożenie przez okres nieprzekraczający jednorazowo 24 godzin nie wpływa negatywnie na stabilność produktu Pelgraz.

Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułko-strzykawka (ze szkła typu I) z przymocowaną na stałe igłą ze stali nierdzewnej i osłonką zabezpieczającą igłę.

Osłonka zabezpieczająca igłę przymocowaną do ampułko-strzykawki zawiera suchą, naturalną gumę (patrz punkt 4.4).

Każda ampułko-strzykawka zawiera 0,6 ml roztworu do wstrzykiwań. Pudełko zawiera jedną ampułko-strzykawkę z jednym wacikiem nasączonym alkoholem zamknięte w opakowaniu blistrowym.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Przed użyciem należy obejrzeć, czy roztwór produktu Pelgraz nie zawiera widocznych cząstek stałych. Do wstrzykiwania nadaje się wyłącznie przejrzysty, bezbarwny roztwór.

Nadmierne energiczne wstrząsanie może spowodować agregację pegfilgrastymu i utratę jego aktywności biologicznej.

Przed wstrzyknięciem odczekać, aż ampułko-strzykawka osiągnie temperaturę pokojową.

Stosowanie ampułko-strzykawki z osłonką zabezpieczającą igłę

Osłonka zabezpieczająca igłę pokrywa igłę po wykonaniu wstrzyknięcia, zapobiegając przypadkowym zakłuciom. Nie ma ona wpływu na normalne działanie strzykawki. Tłok należy powoli i równomiernie wciskać, aż do podania całości dawki i niemożności dalszego wciśnięcia tłoka. Następnie, nadal przyciskając tłok, należy usunąć strzykawkę z miejsca wstrzyknięcia. Po zwolnieniu tłoka osłonka zabezpieczająca ukryje igłę.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1313/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 września 2018 r

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ ORAZ
WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I
STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA
DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I
SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy substancji biologicznie czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania dla przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych, o których mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i wszystkich późniejszych uaktualnieniach, który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania

istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pelgraz 6 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce pegfilgrastym

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda ampułko-strzykawka zawiera 6 mg pegfilgrastymu w 0,6 ml (10 mg/ml) roztworu do wstrzykiwań.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu octan, sorbitol (E 420), polisorbat 20 i woda do wstrzykiwań. Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 ampułko-strzykawka + 1 wacik nasączony alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Unikać energicznego wstrząsania.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1313/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

pelgraz 6 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA STRZYKAWKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Pelgraz 6 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
pegfilgrastym
Podanie podskórne.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6 mg

6. INNE

Accord

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Pelgraz 6 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce pegfilgrastym

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Pelgraz i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Pelgraz
3. Jak stosować lek Pelgraz
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Pelgraz
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Pelgraz i w jakim celu się go stosuje

Lek Pelgraz zawiera substancję czynną o nazwie pegfilgrastym. Pegfilgrastym jest białkiem wytwarzanym za pomocą metod biotechnologicznych przez bakterie o nazwie *E. coli*. Należy ono do grupy białek nazywanych cytokinami i jest bardzo podobne do białka wytwarzanego przez ludzki organizm (czynnik wzrostu kolonii granulocytów).

Lek Pelgraz stosuje się w celu skrócenia czasu trwania neutropenii (małej liczby krwinek białych) i zmniejszenia częstości występowania gorączki neutropenicznej (gorączki związanej z małą liczbą krwinek białych), które mogą być wynikiem chemioterapii lekami cytotoksycznymi (lekami niszczącymi szybko dzielące się komórki). Białe krwinki spełniają istotną rolę, przyczyniając się do zwalczania zakażeń. Komórki te są bardzo wrażliwe na wpływ chemioterapii, która może doprowadzić do zmniejszenia ich liczby w organizmie. Gdy liczba białych krwinek znacznie zmniejszy się w organizmie, może być niewystarczająca do zwalczania bakterii, co zwiększa ryzyko zakażenia.

Lekarz zalecił lek Pelgraz w celu pobudzenia szpiku kostnego (części kości, w których wytwarzane są komórki krwi) do zwiększenia produkcji krwinek białych, wspomagających zwalczanie zakażeń.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Pelgraz

Kiedy nie stosować leku Pelgraz

- jeśli pacjent ma uczulenie na pegfilgrastym, filgrastym lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Pelgraz należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli:

- u pacjenta występuje reakcja uczuleniowa, w tym osłabienie, spadek ciśnienia tętniczego krwi, trudności w oddychaniu, puchnięcie twarzy (anafilaksja), zaczerwienie twarzy i uderzenia gorąca, wysypka skórna i swędzące obszary skóry.
- pacjent ma uczulenie na lateks. Nasadka na igłę w ampułko-strzykawce zawiera pochodną lateksu, która może powodować ciężkie reakcje alergiczne.
- u pacjenta występuje kaszel, gorączka i trudności w oddychaniu. Mogą być to objawy zespołu ostrej niewydolności oddechowej.
- u pacjenta występują następujące objawy niepożądane lub ich połączenie:
- obrzęk lub opuchnięcie, które może być związane z rzadszym oddawaniem moczu, trudności w oddychaniu, obrzęk brzucha lub uczucie pełności i ogólne uczucie zmęczenia.
- Mogą to być objawy choroby zwanej „zespołem przesiąkania włósniczek”, która powoduje przesiąkanie krwi z małych naczyń krwionośnych do organizmu pacjenta. Patrz punkt 4.
- u pacjenta występuje ból w lewym nadbrzuszu lub ból na szczycie barku. To może oznaczać, że pacjent ma problem ze śledzioną (powiększenie śledziony).
- pacjent miał ostatnio ciężkie zakażenie płuc (zapalenie płuc), płyn w płucach (obrzęk płuc), zapalenie płuc (śródmiażdżowa choroba płuc) lub nieprawidłowy wynik badania RTG klatki piersiowej (nacieki w płucach).
- u pacjenta zmienia się liczba komórek krwi (np. zwiększa się liczba białych krwinek lub nasila się niedokrwistość) lub zmniejsza się liczba płytek krwi, co z kolei obniża zdolność krwi do krzepnięcia (małopłytkowość). Być może lekarz będzie chciał uważniej kontrolować stan pacjenta.
- pacjent ma niedokrwistość sierpowatokrwinkową. Być może lekarz będzie chciał uważniej kontrolować stan pacjenta.
- u pacjenta wystąpią nagle objawy reakcji uczuleniowych, takie jak wysypka, swędzenie, zaczerwienie lub pokrzywka skóry, puchnięcie twarzy, warg, języka lub innych części ciała, spłyconie oddechu, świszczący oddech lub trudności w oddychaniu, mogące być objawami ciężkiej reakcji uczuleniowej.

Lekarz będzie regularnie sprawdzał wyniki badań krwi i moczu pacjenta, ponieważ lek Pelgraz może uszkodzić drobne naczynia włosowate wewnątrz nerek (kłębuszkowe zapalenie nerek).

Należy omówić z lekarzem ryzyko związane z rozwinięciem się nowotworów krwi. Jeśli u pacjenta występuje prawdopodobieństwo rozwoju nowotworów krwi, nie należy stosować u niego leku Pelgraz, chyba że jego stosowanie zleci lekarz.

U pacjentów chorych na nowotwór złośliwy oraz u zdrowych dawców opisywano rzadko przypadki zapalenia aorty (dużego naczynia krwionośnego, które transportuje krew z serca do reszty ciała). Objawy zapalenia aorty mogą obejmować gorączkę, ból brzucha, złe samopoczucie i podwyższony poziom tzw. markerów stanu zapalnego (np. białka C-reaktywnego i liczby krwinek białych we krwi). Jeśli u pacjenta wystąpią te objawy, należy powiadomić o tym lekarza.

Utrata odpowiedzi na pegfilgrastym

Jeśli u pacjenta nastąpi utrata odpowiedzi lub niepowodzenie w utrzymaniu odpowiedzi na leczenie pegfilgrastymem, lekarz zbada przyczyny, uwzględniając, czy wytworzone zostały przeciwciała pozbawiające pegfilgrastym aktywności.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność Pelgraz u dzieci nie zostały jeszcze ustalone. Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Lek Pelgraz a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża i karmienie piersią

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty. Brak badań leku Pelgraz z udziałem ciężarnych kobiet. Ważne jest, aby pacjentka poinformowała lekarza, jeśli:

- jest w ciąży;
- podejrzewa, że jest w ciąży; lub
- planuje ciążę.

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie stosowania leku Pelgraz, powinna poinformować o tym lekarza.

Podczas stosowania leku Pelgraz należy przerwać karmienie piersią, chyba że lekarz zleci inaczej.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Lek Pelgraz nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Pelgraz zawiera sorbitol (E420) i octan sodu

Ten produkt leczniczy w każdej jednostce objętości zawiera 50 mg sorbitolu, co odpowiada ilości 30 mg na dawkę w wysokości 6 mg.

Lek ten zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 6 mg dawki, co oznacza, że jest zasadniczo „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Pelgraz

Lek Pelgraz jest przeznaczony do stosowania wyłącznie u osób dorosłych w wieku 18 lat i powyżej.

Lek Pelgraz należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Zazwyczaj stosowana dawka leku to 6 mg w zastrzyku podskórnym (wstrzyknięcie pod powierzchnię skóry) wykonywanym za pomocą ampulko-strzykawki. Lek podaje się pod koniec każdego cyklu chemioterapii, co najmniej 24 godziny po przyjęciu ostatniej dawki chemioterapii.

Lekiem Pelgraz nie należy energicznie wstrząsać, gdyż może to negatywnie odbić się na jego aktywności.

Informacja dotycząca samodzielnego wstrzykiwania leku Pelgraz

Lekarz może zdecydować, że korzystniejsze będzie samodzielne wstrzykiwanie leku Pelgraz przez pacjenta. Lekarz lub pielęgniarka pokaże sposób samodzielnego wstrzykiwania. Nie należy podejmować prób samodzielnego wstrzykiwania, chyba że otrzymało się specjalne przeszkolenie

w tym zakresie od lekarza lub pielęgniarki.

Instrukcje dotyczące sposobu samodzielnego wstrzykiwania leku przedstawiono poniżej, jednak właściwe leczenie występującej u pacjenta choroby wymaga ścisłej i stałej współpracy z lekarzem.

Jeśli pacjent ma jakiegokolwiek wątpliwości dotyczące samodzielnego wykonywania zastrzyków albo ma jakiegokolwiek inne pytania, powinien zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki o pomoc.

Jak samodzielnie wykonywać zastrzyki leku Pelgraz?

Lek będzie należało wstrzykiwać do tkanek znajdujących się tuż pod powierzchnią skóry. Ten sposób podawania leków nazywa się wstrzyknięciem podskórnym. Wstrzyknięcia należało będzie wykonywać codziennie o mniej więcej tej samej porze.

Wymagany sprzęt

W celu samodzielnego wykonania wstrzyknięcia podskórnego potrzebne będą:

- ampułko-strzykawka leku Pelgraz,
- wacik nasączony alkoholem.

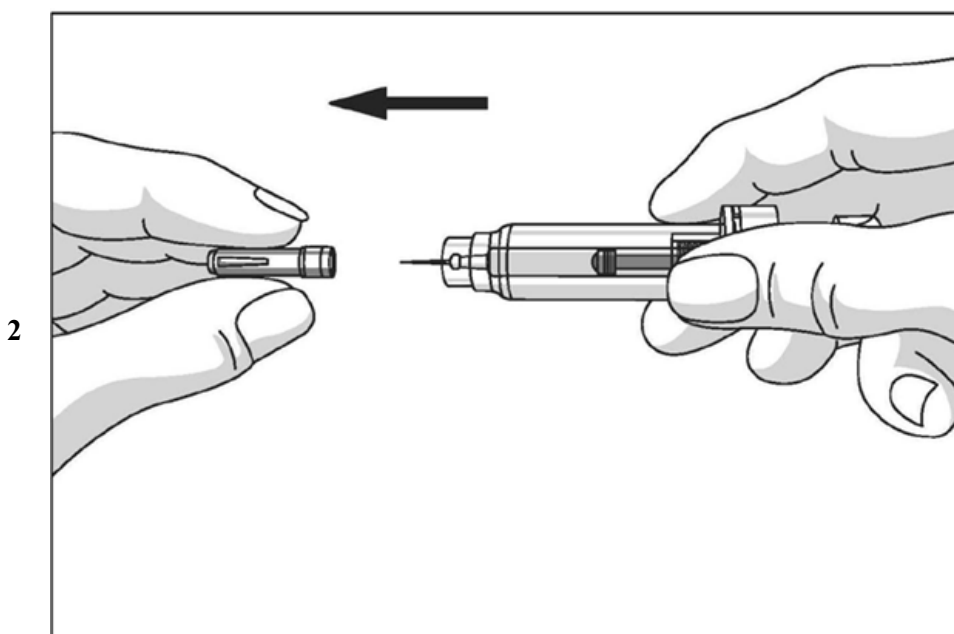
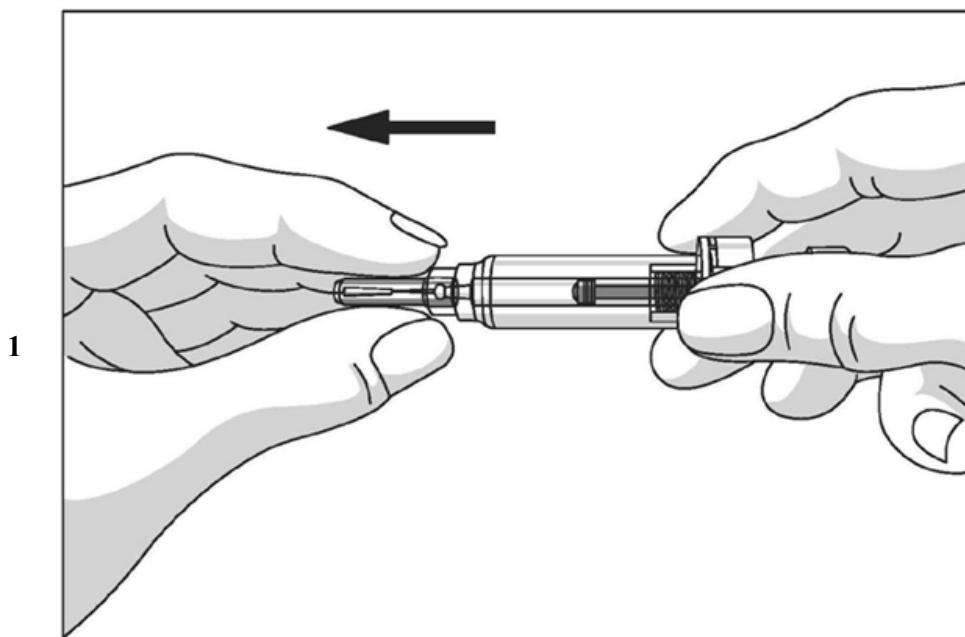
Jakie czynności należy wykonać przed samodzielnym wstrzyknięciem leku Pelgraz?

1. Wyjąć ampułko-strzykawkę z lodówki.
2. Nie zdejmować osłonki igły ze strzykawki do momentu, aż wszystko będzie gotowe do wykonania wstrzyknięcia.
3. Sprawdzić termin ważności na etykiecie ampułko-strzykawki (EXP). Nie stosować leku, jeśli upłynął ostatni dzień miesiąca terminu ważności wskazanego na etykiecie lub jeśli lek pozostawał poza lodówką dłużej niż 72 godziny, lub stracił ważność z innego powodu.
4. Sprawdzić wygląd leku Pelgraz. Musi on mieć postać przejrzystej, bezbarwnej cieczy. Jeśli w leku zauważy się cząstki stałe, nie wolno go używać.
5. W celu jak najmniej bolesnego wstrzyknięcia, ampułko-strzykawkę należy pozostawić w temperaturze pokojowej przez 30 minut lub ostrożnie potrzymać ją w ręce przez kilka minut. Nie ogrzewać leku Pelgraz w żaden inny sposób (na przykład w mikrofalówce lub pod gorącą wodą).
6. **Starannie umyć ręce.**
7. Zgromadzić wszystkie przedmioty potrzebne do wykonania wstrzyknięcia (ampułko-strzykawkę i wacik nasączony alkoholem) w wygodnym, dobrze oświetlonym i łatwo dostępnym miejscu.

Jak przygotować wstrzyknięcie leku Pelgraz?

Przed wstrzyknięciem leku Pelgraz należy wykonać czynności opisane poniżej.

1. Przytrzymując strzykawkę, ostrożnie zdjąć osłonkę z igły bez jej obracania wokół osi. Pociągnąć osłonkę w osi strzykawki, tak jak pokazano na rycinach 1 i 2. Nie dotykać igły ani nie naciskać na tłok strzykawki.



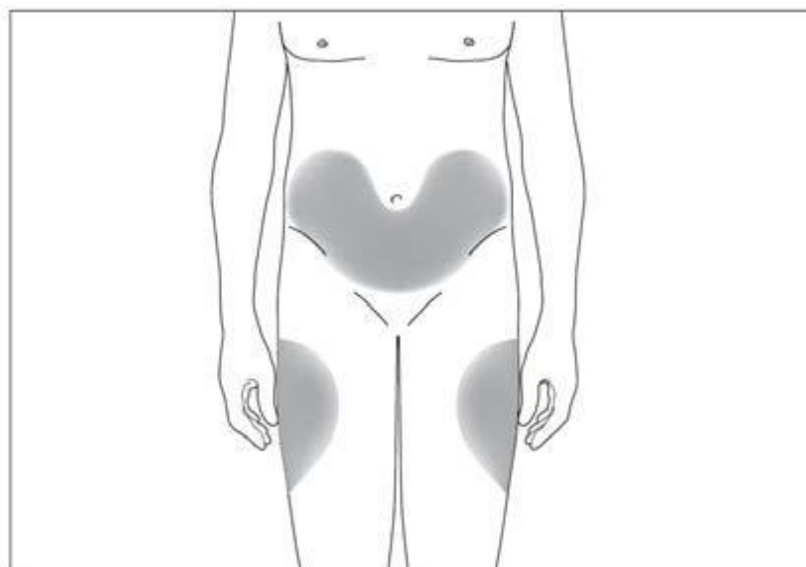
2. We wnętrzu ampułko-strzykawki mogą być zauważalne pęcherzyki powietrza. Nie ma konieczności ich usuwania przed rozpoczęciem wstrzyknięcia. Podanie roztworu zawierającego pęcherzyki powietrza jest niegroźne.
3. Ampułko-strzykawka jest teraz gotowa do użycia.

Gdzie należy wstrzykiwać lek?

Najodpowiedniejsze miejsca do samodzielnego wykonywania wstrzyknięć to:

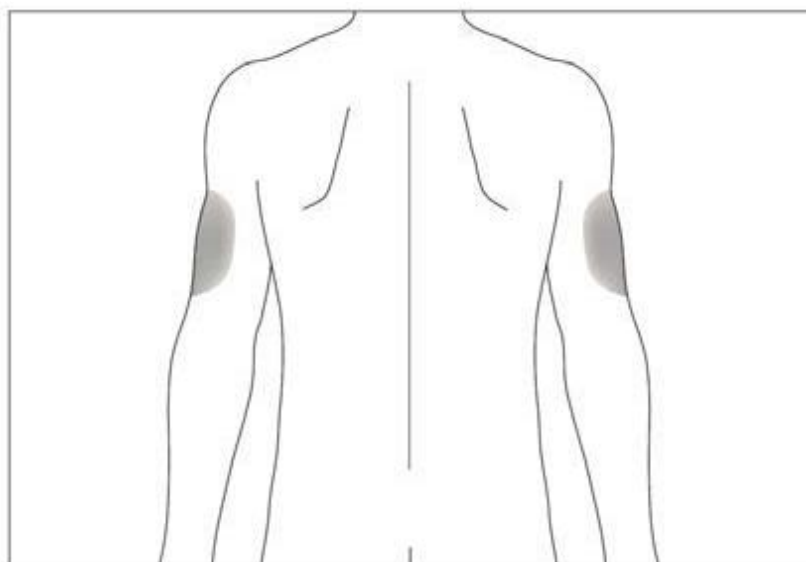
- górna część uda,
- brzuch z wyjątkiem okolicy wokół pępka (patrz rycina 3).

3



Jeśli lek wstrzykuje pacjentowi inna osoba, może go ponadto podawać w tylną część ramion (patrz rycina 4).

4

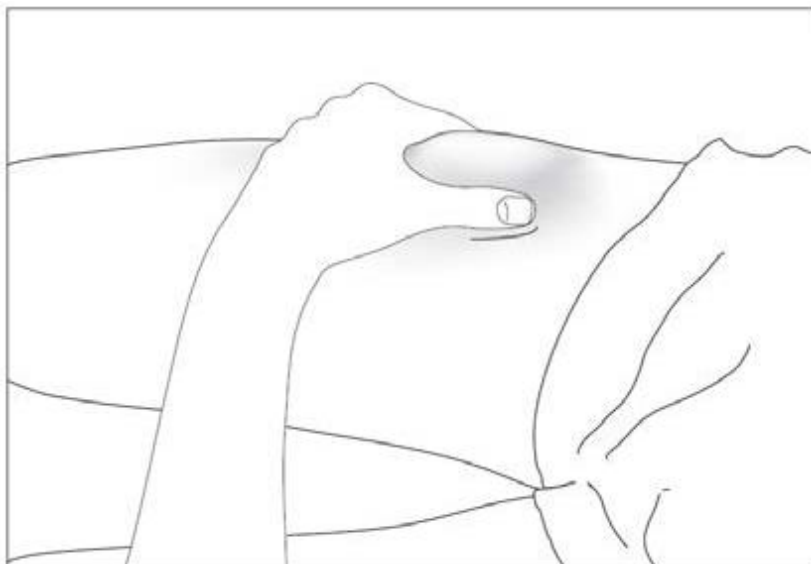


Zaleca się podawanie leku za każdym razem w inne miejsce, gdyż w przeciwnym razie jest duże ryzyko, że niezmienniane miejsce stanie się obolałe.

W jaki sposób wykonywać wstrzyknięcie?

- a) Miejsce wstrzyknięcia zdezynfekować wacikiem nasączonym alkoholem, a następnie palcem wskazującym i kciukiem uchwycić skórę bez jej ściskania (patrz rycina 5).

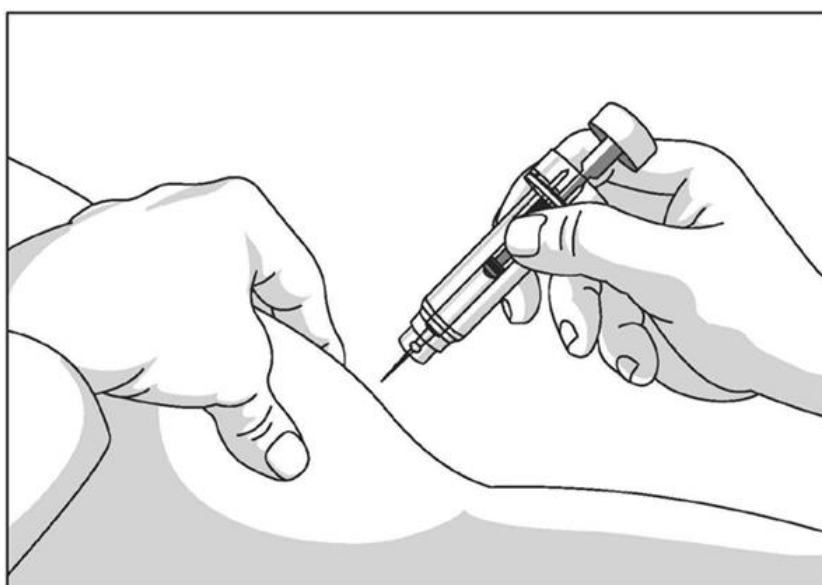
5



Ampułko-strzykawka z osłonką zabezpieczającą igłę

- b) Wbić igłę do końca w skórę w sposób zademonstrowany przez pielęgniarkę lub lekarza (patrz rycina 6).
- c) Nieznacznie odciągnąć tłok strzykawki, żeby sprawdzić, czy nie przekłuło się przypadkowo naczynia krwionośnego. Jeśli w strzykawce pojawi się krew, igłę należy wyciągnąć i wbić w inne miejsce.
- d) Cały czas trzymając fałd skóry między palcem wskazującym a kciukiem jednej ręki, powoli i równomiernie naciskać na tłok strzykawki kciukiem drugiej ręki, palcem wskazującym i środkowym tejże ręki trzymając kryzę strzykawki, aż do podania całości dawki i niemożności dalszego wciśnięcia tłoka. Nie zwalniać nacisku na tłok!
- e) Po wstrzyknięciu zawartości ampułko-strzykawki, utrzymując igłę pod tym samym kątem i nadal wywierając nacisk na tłok, wyjąć igłę i puścić fałd skóry. Ochronny rękaw automatycznie zakryje igłę, a aktywacja osłonki zostanie potwierdzona dobrze słyszalnym kliknięciem (patrz rycina 7). Osłonka zabezpieczająca igłę nie ulegnie aktywacji, jeśli nie zostanie podana całość dawki.

6



7



O czym należy pamiętać

W przypadku jakichkolwiek problemów należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki po pomoc i poradę.

Usuwanie zużytych strzykawk

Zużyte strzykawki usuwać w sposób zalecony przez lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Pelgraz

W razie zastosowania większej niż zalecono dawki leku Pelgraz, należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Pominięcie wstrzyknięcia dawki leku Pelgraz

W razie pominięcia dawki leku Pelgraz do samodzielnego wstrzyknięcia, należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym w celu omówienia terminu wstrzyknięcia kolejnej dawki.

Przerwanie stosowania leku Pelgraz

Lekarz poinformuje pacjenta, kiedy ten powinien przerwać stosowanie leku Pelgraz. Całkowicie normalną sytuacją jest przyjmowanie leku Pelgraz przez kilka cykli leczenia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, Pelgraz może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią następujące działania niepożądane lub ich połączenie:

- obrzęk lub opuchnięcie, które może być związane z rzadszym oddawaniem moczu, trudność w oddychaniu, obrzęk brzucha lub uczucie pełności i ogólne uczucie zmęczenia. Na ogół objawy te rozwijają się w szybkim tempie.

Mogą to być objawy niezbyt częstej (dotyczącej nie więcej niż 1 na 100 osób) choroby zwanej „zespołem przesiąkania włóściczek”, która powoduje przesiąkanie krwi z małych naczyń krwionośnych do organizmu pacjenta i wymaga natychmiastowej interwencji lekarskiej.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- ból kości; lekarz prowadzący powie, co można przyjąć, aby złagodzić ból kości;
- nudności i ból głowy.

Częste działania niepożądane (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- ból w miejscu wstrzyknięcia;
- uogólniony ból stawów i mięśni;
- ból w klatce piersiowej niespowodowany chorobami serca ani zawałem serca;
- mogą wystąpić zmiany we krwi, lecz będą one wykryte w rutynowych badaniach krwi; liczba białych krwinek może być powiększona przez krótki czas; może dojść do zmniejszenia liczby płytek krwi, czego rezultatem może być zwiększona skłonność do powstawania siniaków.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 pacjentów):

- reakcje uczuleniowe, w tym zaczerwienienie i uderzenia gorąca, wysypka na skórze oraz występowanie nabrzmałych, swędzących obszarów skóry;
- ciężkie reakcje alergiczne, w tym anafilaksja (osłabienie, spadek ciśnienia tętniczego krwi, trudności z oddychaniem, obrzęk twarzy);
- powiększenie śledziony;
- pęknięcie śledziony; niektóre przypadki pęknięcia śledziony były śmiertelne; jest bardzo ważne, aby pacjent natychmiast skonsultował się z lekarzem prowadzącym, jeśli poczuje ból w lewym nadbrzuszu lub na szczycie lewego barku, gdyż objawy te mogą być związane ze śledzioną;
- trudności w oddychaniu; jeśli u pacjenta wystąpi kaszel, gorączka i trudności w oddychaniu, należy powiedzieć o tym lekarzowi;
- występował zespół Sweeta (śliwkowego koloru, wypukłe, bolesne zmiany na kończynach oraz niekiedy na twarzy i szyi wraz z gorączką), lecz mogły tu odgrywać rolę inne czynniki;
- zapalenie naczyń krwionośnych skóry;
- uszkodzenia drobnych naczyń włosowatych wewnątrz nerek (kłębuszkowe zapalenie nerek);
- zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia;
- nieprawidłowe wyniki badań krwi (w zakresie dehydrogenazy mleczanowej, kwasu moczowego i fosfatazy zasadowej);
- nieprawidłowe wyniki badań krwi dotyczących wątroby (w zakresie aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej);
- odkształcanie krwi (krwioplucie).

Rzadkie działania niepożądane (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 1000 pacjentów):

- zapalenie aorty (dużego naczynia krwionośnego, które transportuje krew z serca do reszty ciała), patrz punkt 2;
- krwawienie z płuc (krwotok płucny).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można również zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Pelgraz

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i na etykiecie strzykawki po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Pelgraz można wystawiać na działanie temperatury pokojowej (nieprzekraczającej 25°C ± 2°C) jednorazowo przez maksymalnie 72 godziny. Pelgraz pozostawiony w temperaturze pokojowej przez ponad 72 godziny należy usunąć. Ze wszelkimi pytaniami dotyczącymi przechowywania leku należy zwracać się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

Nie zamrażać. Przypadkowe zamrożenie jednorazowo nie dłużej niż przez 24 godziny nie wpływa niekorzystnie na trwałość leku Pelgraz.

Przechowywać ampulko-strzykawkę w opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się zmętnienie lub cząstki stałe.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Pelgraz

- Substancją czynną leku jest pegfilgrastym. Każda ampulko-strzykawka zawiera 6 mg pegfilgrastymu w 0,6 ml roztworu.
- Pozostałe składniki to: sodu octan, sorbitol (E420), polisorbat 20 i woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2).

Jak wygląda lek Pelgraz i co zawiera opakowanie

Pelgraz jest przezroczystym, bezbarwnym roztworem do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce z igłą do wstrzykiwań. Każda ampulko-strzykawka zawiera 0,6 ml roztworu.

Pelgraz dostępny jest w opakowaniach zawierających 1 ampulko-strzykawkę z przymocowaną na stałe osłonką zabezpieczającą igłę zamkniętą w opakowaniu blistrowym oraz jeden wacik nasączony alkoholem.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Pelgraz nie zawiera substancji konserwujących. Ze względu na możliwe ryzyko skażenia mikrobiologicznego strzykawki produktu Pelgraz przeznaczone są do jednorazowego użytku.

Nie zamrażać. Przypadkowe narażenie na temperatury powodujące zamrożenie przez okres nieprzekraczający jednorazowo 24 godzin nie wpływa negatywnie na stabilność produktu Pelgraz. Jeśli czas trwania narażenia przekroczył 24 godziny lub jeśli produkt został zamrożony więcej niż raz, NIE NALEŻY go używać.

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności przepisanych pacjentom czynników wzrostu kolonii granulocytów (ang. granulocyte-colony stimulating factors, G-CSFs), należy w dokumentacji pacjenta wyraźnie zanotować nazwę handlową i numer serii podawanego produktu.

Stosowanie ampułko-strzykawki z osłonką zabezpieczającą igłę

Osłonka zabezpieczająca igłę pokrywa igłę po wykonaniu wstrzyknięcia, zapobiegając przypadkowym zakłuciom. Nie ma ona wpływu na normalne działanie strzykawki. Tłok należy powoli i równomiernie wciskać, aż do podania całości dawki i niemożności dalszego wciśnięcia tłoka. Następnie, nadal przyciskając tłok, należy usunąć strzykawkę z miejsca wstrzyknięcia. Po zwolnieniu tłoka osłonka zabezpieczająca ukryje igłę.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.