

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pelgraz 6 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută conține 6 mg pegfilgrastim* în 0,6 ml soluție injectabilă. Concentrația este de 10 mg/ml, dacă se iau în calcul numai proteinele**.

* Produs pe celule de *Escherichia coli* prin tehnologie ADN recombinant urmată de conjugare cu polietilenglicol (PEG).

** Concentrația este de 20 mg/ml dacă este inclusă gruparea PEG.

Potența acestui medicament nu trebuie comparată cu cea a unei alte proteine pegilate sau non-pegilate din aceeași clasă terapeutică. Pentru mai multe informații, vezi pct. 5.1.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare seringă pre-umplută conține sorbitol (E420) 30 mg (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută.

Soluție injectabilă limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Reducerea duratei neutropeniei și a incidenței neutropeniei febrile la pacienții adulți tratați cu chimioterapie citotoxică pentru boli maligne (cu excepția leucemiei mieloide cronice și a sindroamelor mielodisplazice).

4.2 Doze și mod de administrare

Terapia cu Pelgraz trebuie inițiată și supravegheată de medici specializați în oncologie și/sau hematologie.

Doze

O doză de 6 mg (o singură seringă preumplută) de Pelgraz este recomandată pentru fiecare ciclu de chimioterapie, administrată la cel puțin 24 de ore după chimioterapia citotoxică.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Pelgraz la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Pacienți cu insuficiență renală

Nu se recomandă modificarea dozei în cazul pacienților cu insuficiență renală, inclusiv în cazul celor cu boală renală în stadiu terminal.

Mod de administrare

Pelgraz este pentru administrare subcutanată.

Injecțiile trebuie administrate subcutanat la nivelul coapsei, abdomenului sau al părții superioare a brațului.

Pentru instrucțiuni privind manipularea medicamentului înainte de administrare vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea utilizării medicamentelor biologice, în fișa pacientului trebuie în mod clar înregistrată denumirea comercială a medicamentului administrat.

Leucemie mieloidă acută (LMA)

Datele clinice limitate sugerează un efect comparabil asupra timpului de recuperare al neutropeniei severe pentru pegfilgrastim față de filgrastim, la pacienții cu LMA *de novo* (vezi pct. 5.1). Totuși, efectele pe termen lung ale pegfilgrastim nu au fost stabilite în LMA; prin urmare trebuie folosit cu atenție la acest grup de pacienți.

Factorul de stimulare a coloniilor granulocitare poate promova creșterea celulelor mieloides *in vitro*, efecte similare putând să apară *in vitro* și la anumite celule non-mieloides.

Siguranța și eficacitatea pegfilgrastim nu au fost studiate la pacienții cu sindroame mielodisplazice, leucemie mieloidă cronică și la cei cu LMA secundară; prin urmare, nu trebuie utilizată la astfel de pacienți. Trebuie acordată o atenție specială diagnosticului diferențial între transformarea blastică a leucemiei mieloides cronice și LMA.

Nu s-au stabilit siguranța și eficacitatea administrării pegfilgrastim la bolnavii cu LMA *de novo* cu vârsta sub 55 de ani cu citogeneză t(15;17).

Siguranța și eficacitatea pegfilgrastim nu au fost studiate la pacienții tratați cu doze mari de chimioterapie. Acest medicament nu trebuie utilizat pentru a crește doza de chimioterapie citotoxică peste regimul de doze convenit.

Reacții adverse pulmonare

Reacții adverse pulmonare, mai ales pneumonie interstițială, au fost raportate după administrarea G-CSF. Pacienții cu un istoric recent de infiltrate pulmonare sau pneumonie prezintă un risc crescut (vezi pct. 4.8)

Apariția unor semne respiratorii, cum sunt tusea, febra și dispneea, în asocieră cu imagini radiologice de infiltrate pulmonare și deteriorarea funcției respiratorii împreună cu un număr de neutrofile crescut pot indica debutul sindromului de detresă respiratorie la adult (SDRA). În această situație, pegfilgrastim va fi întrerupt la cererea medicului și se va administra tratamentul adecvat. (vezi pct. 4.8)

Glomerulonefrită

La pacienții tratați cu filgrastim și pegfilgrastim s-au raportat cazuri de glomerulonefrită. În general, evenimentele de glomerulonefrită s-au rezolvat după scăderea dozei de filgrastim și pegfilgrastim sau după retragerea acestora. Se recomandă monitorizarea sumarului de urină.

Sindromul de permeabilitate capilară

După administrarea factorului de stimulare a coloniilor granulocitare s-a raportat sindrom de permeabilitate capilară care este caracterizat prin hipotensiune arterială, hipoalbuminemie, edeme și hemoconcentrație. Pacienții care au dezvoltat simptome ale sindromului de permeabilitate capilară trebuie monitorizați îndeaproape și trebuie să li se administreze tratament simptomatic standard, care poate necesita utilizarea măsurilor de terapie intensivă (vezi pct. 4.8).

Splenomegalie și ruptură splenică

Au fost raportate cazuri, în general, asimptomatice de splenomegalie și cazuri de ruptură splenică, incluzând cazuri letale, după administrarea de pegfilgrastim (vezi pct. 4.8). Astfel, mărimea splinei trebuie atent monitorizată (de exemplu: examen clinic, ecografie). Diagnosticul de ruptură splenică trebuie avut în vedere la pacienții cu durere în abdomenul superior stâng sau durere în umăr.

Trombocitopenie și anemie

Tratamentul numai cu pegfilgrastim nu exclude trombocitopenia și anemia, deoarece chimioterapia mielosupresivă în doze întregi este menținută conform regimului prestabilit. Se recomandă monitorizarea regulată a numărului de trombocite și a hematocritului. Medicamente antineoplazice despre care se știe că produc trombocitopenie severă, în monoterapie sau în combinație, trebuie administrați cu precauție.

Siclemie

La pacienții cu siclemie sau cu siclemie în formă heterozigotă, au fost asociate crize de siclemie în legătură cu utilizarea pegfilgrastimului (vezi pct.4.8). Astfel, medicii trebuie să fie atenți când prescriu pegfilgrastim la pacienții cu siclemie în formă heterozigotă sau bolnavii cu siclemie, trebuie să monitorizeze parametrii clinici adecvați și testele de laborator și să fie atenți la posibila asocieră a acestui medicament cu splenomegalia și crizele vaso-ocluzive.

Leucocitoză

Un număr de leucocite (LEU) de $100 \times 10^9/l$ sau mai mare a fost observat la mai puțin de 1% dintre pacienții tratați cu pegfilgrastim. Nu s-au raportat reacții adverse care să poată fi atribuite direct acestui grad de leucocitoză. O astfel de creștere a LEU este tranzitorie, fiind de obicei observată la 24-48 de ore după administrare și este concordantă cu efectele farmacodinamice ale acestui medicament. În concordanță cu efectele clinice și cu potențialul de leucocitoză, numărătoarea LEU trebuie efectuată la intervale regulate de-a lungul terapiei. Dacă numărul de leucocite depășește limita inferioară așteptată de $50 \times 10^9/l$, acest medicament trebuie întrerupt imediat.

Reacții de hipersensibilitate

La pacienții tratați cu pegfilgrastim s-au raportat reacții de hipersensibilitate, inclusiv reacții anafilactice, care au apărut în cursul tratamentului inițial sau ulterior. La pacienții cu hipersensibilitate semnificativă clinic se întrerupe permanent tratamentul cu pegfilgrastim. Nu se administrează pegfilgrastim la pacienții cu antecedente de hipersensibilitate la pegfilgrastim sau filgrastim. În eventualitatea apariției unei reacții alergice grave, trebuie administrată o terapie adecvată, cu monitorizarea atentă a pacientului timp de mai multe zile.

Potențial imunogen

Similar tuturor proteinelor folosite în scop terapeutic există un potențial imunogen. Rata de generare a anticorpilor față de pegfilgrastim este în general scăzută. Așa cum se așteaptă pentru toate medicamentele biologice, se formează anticorpi de legare; cu toate acestea, până în prezent aceștia nu s-au asociat cu activitate neutralizantă.

Aortită

Aortita a fost raportată la subiecți sănătoși și la pacienți diagnosticați cu cancer după administrarea de filgrastim sau pegfilgrastim. Printre simptomele prezentate se numără febră, durere abdominală, maleză, durere la nivelul spatelui și creștere a valorilor markerilor inflamatori (de exemplu proteina C reactivă și numărul de leucocite din sânge). În majoritatea cazurilor, aortita a fost diagnosticată prin scanare CT și s-a vindecat după întreruperea administrării de filgrastim sau pegfilgrastim. Vezi și pct. 4.8.

Mobilizarea celulelor progenitoare din sângele periferic (CPSP)

Nu s-au evaluat în mod adecvat siguranța și eficacitatea Pelgraz în mobilizarea celulelor progenitoare din sânge la pacienți sau donori sănătoși.

Alte precauții speciale

Activitatea hematopoietică mărită a măduvei osoase, ca răspuns la terapia cu factor de creștere, a fost asociată cu imagini radiologice pozitive tranzitorii la nivelul osului. Acest lucru trebuie luat în considerare atunci când se interpretează rezultatele imaginilor radiologice osoase.

Excipienți cu efect cunoscut

Acest medicament conține 50 mg sorbitol per fiecare unitate de volum, care este echivalent cu 30 mg per doză de 6 mg.

Pelgraz conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per doză de 6 mg, deci practic „nu conține sodiu”.

Toți pacienții

Dopul pentru acul seringii preumplute conține cauciuc natural uscat (un derivat al latexului), care poate cauza reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Datorită sensibilității potențiale a celulelor mieloide cu diviziune rapidă la chimioterapia citotoxică, pegfilgrastim trebuie administrat cu cel puțin 24 de ore după administrarea chimioterapiei citotoxice. În studiile clinice, pegfilgrastim a fost administrat în condiții de siguranță cu 14 zile înaintea chimioterapiei. Folosirea simultană de Pelgraz cu orice medicament chimioterapic nu a fost evaluată la bolnavi. La modelele animale, administrarea concomitentă de pegfilgrastim și de 5-fluorouracil (5-FU) sau de alți antimetaboliți a potențat mielosupresia.

În studiile clinice, nu au fost investigate specific posibilele interacțiuni cu alți factori de creștere hematopoietici și citokine.

Potențialul interacțiunii cu litiu, care promovează, de asemenea, eliberarea neutrofilelor, nu a fost studiat specific. Nu există nici o dovadă că o asemenea interacțiune ar fi periculoasă.

Siguranța și eficacitatea pegfilgrastimului nu au fost evaluate la pacienții cărora li se administrează chimioterapie asociată cu mielosupresie întârziată, de exemplu nitrozuree.

Nu au fost efectuate studii de interacțiune specifică sau privind metabolizarea, totuși, studiile clinice nu au indicat nici o interacțiune a pegfilgrastimului cu orice alte medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există sau sunt limitate datele privind utilizarea pegfilgrastimului la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Pegfilgrastim nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârstă fertilă care nu utilizează metode contraceptive.

Alăptarea

Informațiile referitoare la excreția pegfilgrastim/metaboliților acestuia în laptele uman sunt insuficiente, un risc asupra nou-născuților/sugarilor neputând fi exclus. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea fie de a întrerupe/opri tratamentul cu pegfilgrastim ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru mamă.

Fertilitatea

Pegfilgrastimul nu a afectat performanțele de reproducere sau fertilitatea la masculii și femelele de șobolan la doze cumulative săptămânale de aproximativ 6 până la 9 ori mai mari decât doza recomandată la om (exprimată pe suprafață corporală) (vezi pct 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pegfilgrastim nu are sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Durerea osoasă (foarte frecvent [$\geq 1/10$]) și durerea musculoscheletică (frecvent [$\geq 1/100$, $< 1/10$]) au fost reacțiile adverse cel mai frecvent raportate. Durerea osoasă a fost, în general, de gravitate ușoară până la moderată, tranzitorie și, la majoritatea pacienților, a putut fi controlată cu analgezice standard.

Reacțiile de hipersensibilitate, incluzând erupții cutanate tranzitorii, urticarie, angioedem, dispnee, eritem, eritem facial tranzitoriu și hipotensiune arterială au apărut la inițierea sau în timpul tratamentului cu pegfilgrastim (mai puțin frecvent [$\geq 1/1000$, $< 1/100$]). La pacienții care primesc pegfilgrastim pot apărea reacții alergice grave, inclusiv anafilaxie (mai puțin frecvent)(vezi pct. 4.4).

Dacă tratamentul este administrat cu întârziere, s-a raportat mai puțin frecvent sindromul de permeabilitate capilară care poate pune viața în pericol ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) la pacienții neoplazici la care se utilizează chimioterapie după administrarea de factor stimulator de colonie granulocitară; vezi pct 4.4 și secțiunea de mai jos "Descrierea anumitor reacții adverse".

Splenomegalia, în general asimptomatică, este mai puțin frecventă.

Ruptura splenică, inclusiv unele cazuri letale, este mai puțin frecvent raportată după administrarea de pegfilgrastim (vezi pct.4.4).

Au fost raportate mai puțin frecvent reacții adverse pulmonare, inclusiv pneumonie interstițială, edem pulmonar, fibroză și infiltrate pulmonare. Cazuri mai puțin frecvente s-au soldat cu insuficiență respiratorie sau SDRA, care pot fi letale (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate cazuri izolate de criză siclemică la pacienții cu siclemie în formă heterozigotă sau cu siclemie (mai puțin frecvent la pacienții cu siclemie) (vezi pct. 4.4).

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Datele din tabelul de mai jos descriu reacțiile adverse din studiile clinice și raportările spontane. În fiecare grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Baza de date MedDra pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse				
	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100, <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000, <1/100)	Rare (≥1/10000, <1/1000)	Foarte rare (<1/10000)
Tulburări hematologice și limfatică		Trombocitopenie ¹ Leucocitoză ¹	Criză siclemică ² Splenomegalie ² Ruptură splenică ²		
Tulburări ale sistemului imun			Reacții de hipersensibilitate Anafilaxie		
Tulburări metabolice și de nutriție			Creșteri ale valorilor acidului uric		
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee ¹				
Tulburări vasculare			Sindrom de permeabilitate capilară ¹	Aortită	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Sindrom de detresă respiratorie la adult ² Reacții adverse pulmonare (pneumonie interstițială, edem pulmonar, fibroză și infiltrate pulmonare) Hemoptizie	Hemoragie pulmonară	
Tulburări gastrointestinale	Greață ¹				
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat			Sindrom Sweet (dermatoză febrilă acută) ^{1, 2} ; Vasculită cutanată ^{1, 2}		

Baza de date MedDra pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse				
	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100, <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000, <1/100)	Rare (≥1/10000, <1/1000)	Foarte rare (<1/10000)
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere osoasă	Durere musculoscheletică (mialgie, artralgie, dureri ale extremităților, dorsalgii, durere musculoscheletică, durere cervicală)			
Tulburări renale și ale căilor urinare			Glomerulonefrită ²		
Tulburări generale și la nivelul la locului de administrare		Durere la locul injecției ¹ Durere toracică alta decât durerea cardiacă	Reacții la locul injecției ²		
Investigații diagnostice			Creșteri ale valorilor lactat dehidrogenazei și fosfatazei alcaline ¹ ; Creșteri pasagere ale valorilor testelor funcției hepatice pentru ALT sau AST ¹		

¹ A se vedea secțiunea de mai jos ”Descrierea anumitor reacții adverse”.

² Această reacție adversă a fost identificată prin supraveghere după punerea pe piață, dar nu a fost observată în studiile clinice randomizate, controlate, la adulți. Categoria de frecvență a fost estimată dintr-un calcul statistic pe baza a 1576 de pacienți care au primit pegfilgrastim în nouă studii clinice randomizate.

Descrierea anumitor reacții adverse

Au fost raportate cazuri mai puțin frecvente de sindrom Sweet, deși în unele cazuri afecțiunea malignă hematologică existentă a avut rol în etiologie.

Au fost raportate, mai puțin frecvent evenimente adverse constând în vasculită cutanată la pacienți tratați cu pegfilgrastim. Mecanismul vasculitei la pacienții care primesc pegfilgrastim nu este cunoscut.

Reacțiile la locul injecției, inclusiv eritemul la locul injecției (mai puțin frecvent) și durerea la locul injecției (evenimente frecvente) au apărut la inițierea sau în timpul tratamentului cu pegfilgrastim.

Au fost raportate cazuri frecvente de leucocitoză (LEU > 100 x 10⁹/l) (vezi pct. 4.4)

Creșteri reversibile ușoare până la moderate ale valorilor acidului uric și fosfatazei alcaline, fără efecte clinice asociate au fost mai puțin frecvente: creșteri reversibile, ușoare până la moderate ale lactat dehidrogenazei, fără efecte clinice asociate, au fost mai puțin frecvente la pacienții cărora li s-a administrat pegfilgrastim după chimioterapie citotoxică.

La pacienții cărora li s-a administrat chimioterapie au fost observate foarte frecvent greață și cefalee.

Au fost observate cazuri mai puțin frecvente de creșteri ale valorilor testelor funcțiilor hepatice (TFM) pentru alanin aminotransferază (ALT) sau aspartat aminotransferază (AST), la pacienți cărora li s-a administrat pegfilgrastim după chimioterapie citotoxică. Aceste creșteri sunt temporare și revin la valorile inițiale.

Frecvent, au fost raportate cazuri de trombocitopenie.

În condițiile de utilizare a factorilor de stimulare a coloniilor granulocitare, în perioada de după punerea pe piață, s-au raportat cazuri de sindrom de permeabilitate capilară. Acestea s-au observat la pacienții cu boli maligne avansate, sepsis, care utilizau medicație chimioterapeutică multiplă sau în cursul aferezei (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Experiența la copii și adolescenți este limitată. A fost observată o frecvență mai mare a reacțiilor adverse grave (92%) la copiii mai mici cu vârste cuprinse între 0-5 ani în comparație cu copiii mai mari cu vârste cuprinse între 6-11 ani respectiv între 12-21 ani (80% și 67%) și adulți. Cea mai frecventă reacție adversă raportată a fost durerea osoasă (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Doze unice de 300 μg/kg s-au administrat subcutanat la un număr limitat de voluntari sănătoși și pacienți având cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici, fără apariția de reacții adverse grave. Reacțiile adverse au fost similare cu cele apărute la pacienții cărora li s-au administrat doze mici de pegfilgrastim.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunostimulante, factor de stimulare a coloniilor; codul ATC: L03AA13.

Pelgraz este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Factorul de stimulare a creșterii granulocitare uman (G-CSF) este o glicoproteină care reglează producția și eliberarea de neutrofile din măduva osoasă. Pegfilgrastimul este un conjugat covalent al G-CSF uman recombinant (r-metHuG-CSF) cu o singură moleculă de 20 kd PEG. Pegfilgrastimul este o formă cu durată de acțiune prelungită a filgrastimului, datorită clearance-ului renal redus. Pegfilgrastimul și filgrastimul s-au dovedit a avea moduri de acțiune identice, determinând creșterea marcată a numărului de neutrofile în circulația periferică în decurs de 24 ore și o creștere minoră a monocitelor și/sau a limfocitelor. Similar filgrastimului, neutrofilele produse ca răspuns la pegfilgrastim au funcție normală sau crescută, așa cum s-a demonstrat în testele funcției chemotactice și fagocitare. Ca și orice alți factori de creștere hematopoietici, G-CSF a demonstrat *in vitro* proprietăți stimulative pe celulele endoteliale umane. *In vitro*, G-CSF poate promova creșterea celulelor mieloide, inclusiv a celor maligne, iar *in vitro*, pot apare efecte similare și la anumite celule non-mieloide.

În două studii pivot, randomizate, dublu-orb la paciente cu cancer de sân stadiul II-IV cu risc crescut, aflate sub terapie mielosupresivă constând în doxorubicină și docetaxel, folosirea pegfilgrastimului în

doză unică per ciclu, a redus durata neutropeniei și incidența neutropeniei febrile în mod similar cu ceea ce s-a observat la administrarea zilnică a filgrastimului (o mediană de 11 administrări zilnice). În absența factorului de susținere a creșterii, s-a raportat că acest regim a determinat o durată medie a neutropeniei de grad 4 de 5-7 zile și o incidență a neutropeniei febrile de 30-40%. Într-un studiu (n = 157) care a folosit o doză fixă de 6 mg pegfilgrastim, durata medie a neutropeniei de grad 4 în grupul tratat cu pegfilgrastim a fost de 1,8 zile față de 1,6 zile în grupul tratat cu filgrastim (diferență 0,23 zile, ÎI 95% -0,15, 0,63). În întreg studiul, incidența neutropeniei febrile a fost de 13% la pacienții tratați cu pegfilgrastim față de 20% la cele cu filgrastim (diferență 7%, ÎI 95% -19%, 5%). În al doilea studiu (n = 310), care a folosit o doză ajustată după greutate (100 μg/kg), durata medie a neutropeniei de grad 4 în grupul tratat cu pegfilgrastim a fost de 1,7 zile față de 1,8 zile în grupul tratat cu filgrastim (diferență 0,03 zile, ÎI 95% -0,36, 0,30). În general, rata neutropeniei febrile a fost de 9% la pacienții tratați cu pegfilgrastim și 18% la pacienții tratați cu filgrastim (diferență 9%, ÎI 95% -16,8%, -1,1%).

Într-un studiu placebo-controlat, dublu orb la pacienți cu cancer de sân, efectul pegfilgrastimului asupra incidenței neutropeniei febrile a fost evaluat folosindu-se administrarea unui regim chimioterapic asociat unei rate a neutropeniei febrile de 10-20% (docetaxel 100 mg/m² la intervale de 3 săptămâni pentru 4 cicluri). Nouă sute douăzeci și opt de pacienți au fost randomizate pentru a primi fie doză unică de pegfilgrastim, fie placebo la aproximativ 24 de ore (ziua 2) după chimioterapie, în fiecare ciclu. Incidența neutropeniei febrile a fost mai mică la pacienții randomizate pentru a primi pegfilgrastim față de cele cărora li s-a administrat placebo (1% comparativ cu 17%, p < 0,001). Incidența spitalizărilor și a terapiei antiinfecțioase intravenoase asociată cu un diagnostic clinic de neutropenie febrilă a fost mai mică în grupul tratat cu pegfilgrastim față de placebo (1% comparativ cu 14%, p < 0,001 și 2% comparativ cu 10%, p < 0,001).

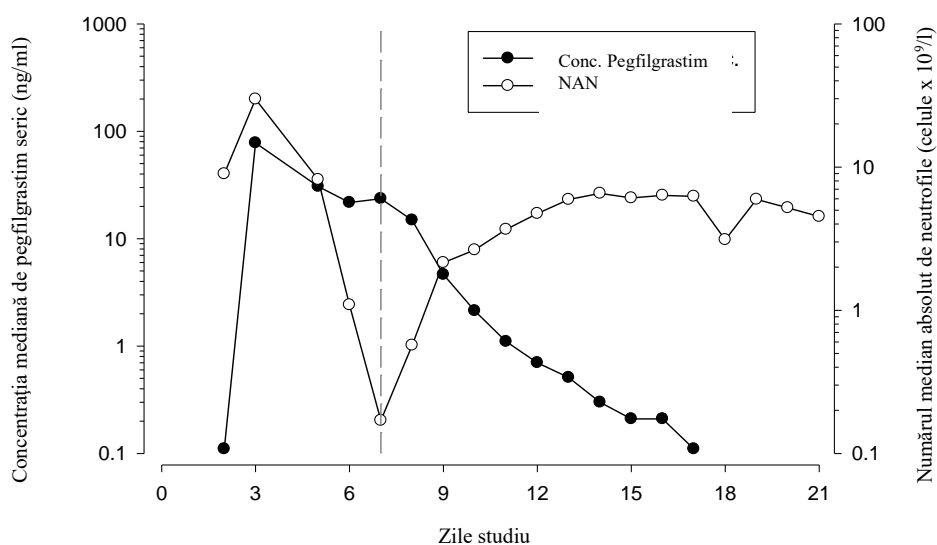
Un studiu mic (n = 83), de fază II-a, randomizat, dublu-orb la pacienți cărora li s-a administrat chimioterapie pentru LMA *de novo*, a comparat pegfilgrastimul (doză unică de 6 mg) cu filgrastimul, administrat în timpul chimioterapiei de inducție. Timpul median de revenire din neutropenia severă a fost estimat la 22 de zile în ambele grupuri de tratament. Evoluția pe termen lung nu a fost studiată (vezi pct. 4.4).

Într-un studiu (n = 37), de fază II, multicentric, randomizat, deschis, la pacienții copii și adolescenți cu sarcom cărora li s-au administrat 100 μg/kg pegfilgrastim după ciclul 1 de chimioterapie cu vincristină, doxorubicină și ciclofosfamidă (VAdriaC/IE), a fost observată o durată mai mare (8,9 zile) a neutropeniei severe (neutrofile < 0,5 x 10⁹) la copiii mai mici cu vârste cuprinse între 0-5 ani, comparativ cu copiii mai mari cu vârste cuprinse între 6-11 ani și între 12-21 ani (6 zile, respectiv, 3,7 zile) și adulți. În plus, o incidență mai mare a neutropeniei febrile a fost observată la copiii mai mici cu vârste cuprinse între 0-5 ani (75%), comparativ cu copiii mai mari cu vârste cuprinse între 6-11 ani și între 12-21 ani (70%, respectiv 33%) și adulți (vezi pct 4.8 și 5.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După o singură doză subcutană de pegfilgrastim, concentrația serică maximă apare la 16-120 de ore după administrare, iar în timpul perioadei de neutropenie de după chimioterapia mielosupresivă, concentrațiile serice de pegfilgrastim sunt menținute. Eliminarea pegfilgrastimului este neliniară față de doză; clearance-ul seric al pegfilgrastimului scade o dată cu creșterea dozei. Pegfilgrastimul pare a fi eliminat în mod principal prin clearance mediat de neutrofile, care se saturează la doze mari. Conform unui mecanism autoreglat de clearance, concentrația serică de pegfilgrastim scade repede la apariția revenirii neutrofilelor la valorile normale (vezi figura 1).

Figura 1. Profilul valorii mediane a concentrației serice a pegfilgrastimului și numărul absolut de neutrofile (NAN) la pacienți tratați prin chimioterapie după o singură injecție de 6 mg



Datorită mecanismului de clearance mediat de neutrofile, nu se așteaptă ca farmacocinetica pegfilgrastimului să fie afectată de insuficiența renală sau hepatică. Într-un studiu deschis unidoză (n = 31) s-a constatat că diferite stadii ale insuficienței renale, inclusiv boala renală în stadiu terminal, nu au avut impact asupra farmacocineticii pegfilgrastimului.

Vârstnici

Date limitate arată că farmacocinetica pegfilgrastimului la subiecții în vârstă (> 65 de ani) este similară cu cea de la adulți.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica pegfilgrastimului a fost studiată la 37 de pacienți copii și adolescenți cu sarcom, cărora li s-au administrat 100 μg/kg pegfilgrastim după încheierea chimioterapiei VAdriaC/IE. Cel mai tânăr grup de vârstă (0-5 ani) a avut o expunere medie mai mare la pegfilgrastim (ASC) (± Deviație Standard) ($47,9 \pm 22,5 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$) decât copiii mai mari cu vârsta cuprinsă între 6-11 ani și între 12-21 ani ($22,0 \pm 13,1 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$, respectiv, $29,3 \pm 23,2 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$) (vezi pct. 5.1). Cu excepția grupului mai tânăr (0-5 ani), media ASC la pacienții copii și adolescenți părea similară cu cea a pacienților adulți cu cancer de sân stadiul II-IV cu risc crescut, cărora li s-au administrat 100 μg/kg pegfilgrastim după încheierea tratamentului cu doxorubicină/docetaxel (vezi pct. 4.8 și 5.1).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice din studii convenționale privind toxicitatea după doze repetate au arătat efecte farmacologice așteptate, care includ creșterea numărului de leucocite, hiperplazie mieloidă în măduva osoasă, hematopoieză extramedulară și splenomegalie.

Nu au existat reacții adverse la puii șobolanilor cărora li s-a administrat pegfilgrastim subcutanat, dar la iepure, pegfilgrastimul a determinat toxicitate embrion-fetală (pierdere embrionară) la doze cumulative de aproximativ 4 ori doza recomandată la om și care nu s-au observat când iepurii gestați au fost expuși la doza recomandată la om. În studii la șobolan, pegfilgrastimul poate traversa bariera placentară. Studiile la șobolan au arătat că performanța de reproducere, fertilitatea, ciclul estral, zilele dintre împerechere și coitus și supraviețuirea intrauterină nu au fost afectate de pegfilgrastimul administrat subcutanat. La om, relevanța acestor date nu este cunoscută.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acetat de sodiu*
Sorbitol (E420)
Polisorbat 20
Apă pentru preparate injectabile

*Acetatul de sodiu este format prin titrarea acidului acetic glacial cu hidroxid de sodiu.

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, în mod special cu soluții de clorură de sodiu.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

Pelgraz poate fi păstrat la temperatura camerei (nu peste 25 °C ± 2 °C) pentru o perioadă unică de până la 72 de ore. Pelgraz lăsat la temperatura camerei peste 72 de ore trebuie aruncat.

A nu se congela. Expunerea accidentală la temperaturi de înghețare pentru o perioadă unică de mai puțin 24 de ore nu afectează advers stabilitatea Pelgraz.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Seringă preumplută (din sticlă de tipul I) cu ac din oțel inoxidabil atașat permanent, cu dispozitiv de siguranță pentru ac.

Dopul pentru acul seringii conține cauciuc natural uscat (vezi pct. 4.4).

Fiecare seringă preumplută conține 0,6 ml de soluție injectabilă. Cutia conține o seringă preumplută și un tampon impregnat cu alcool, în blister ca ambalaj.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Înainte de utilizare, soluția de Pelgraz trebuie inspectată vizual pentru evidențierea de particule. Numai o soluție care este limpede și incoloră trebuie injectată.

Agitarea excesivă poate agrega pegfilgrastimul, făcându-l biologic inactiv.

Lăsați seringă preumplută să ajungă la temperatura camerei înainte de injectare.

Atunci când se administrează medicamentul cu ajutorul seringii preumplute manuale, se permite seringii preumplute să ajungă la temperatura camerei înainte de injectare.

Utilizarea seringii preumplute cu dispozitivul de siguranță pentru ac

Dispozitivul de siguranță pentru ac acoperă acul după injectare, pentru a preveni leziunile prin înțepare. Acest fapt nu afectează funcționarea normală a seringii. Pistonul trebuie să fie apăsat lent și cu presiune egală, până când este administrată întreaga doză și pistonul ajunge la capătul cursei. Seringa trebuie extrasă din locul de injectare menținând presiune pe piston. Dispozitivul de siguranță a acului va acoperi acul când pistonul este eliberat.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1313/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 septembrie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web site-ul Agenției Europene a Medicamentelor <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabili pentru eliberarea seriei

Accord Healthcare Limited
Sage House
319 Pinner Road
North Harrow
Middlesex
HA1 4HF
Marea Britanie

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Pelgraz 6 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
pegfilgrastim

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține pegfilgrastim 6 mg în 0,6 ml (10 mg/ml) soluție injectabilă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acetat de sodiu, sorbitol (E420), polisorbit 20, apă pentru preparate injectabile. Citește prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMĂ FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă
1 seringă preumplută + 1 tampon cu alcool

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Evitați agitarea puternică.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1313/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

pelgraz 6 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA SERINGII

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pelgraz 6 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
pegfilgrastim
Administrare subcutanată

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6 mg

6. ALTE INFORMAȚII

Accord

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Pelgraz 6 mg soluție injectabilă în seringă preumplută pegfilgrastim

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Pelgraz și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Pelgraz
3. Cum să utilizați Pelgraz
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Pelgraz
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Pelgraz și pentru ce se utilizează

Pelgraz conține substanța activă pegfilgrastim. Pegfilgrastim este o proteină produsă prin biotehnologie la nivelul bacteriei numită *E. coli*. Aceasta aparține unui grup de proteine numite citokine și este foarte asemănătoare unei proteine naturale (factor de stimulare a coloniei de granulocite) produsă de propriul dumneavoastră corp.

Pelgraz se folosește pentru reducerea duratei neutropeniei (număr mic de celule albe din sânge) și pentru reducerea neutropeniei febrile (număr mic de celule albe și febră) care poate fi determinată de folosirea chimioterapiei citotoxice (medicamente care distrug celulele cu creștere rapidă). Celulele albe sunt importante pentru că vă ajută corpul în lupta împotriva infecțiilor. Aceste celule sunt foarte sensibile la efectele chimioterapiei, care le poate reduce semnificativ numărul. Dacă numărul lor scade sub un nivel-limită, acestea s-ar putea să nu mai fie suficiente pentru a lupta împotriva bacteriilor și poate apărea un risc crescut de infecție.

Medicul v-a recomandat Pelgraz pentru a încuraja producerea de celule albe de către măduva dumneavoastră osoasă (acea parte din os care produce celule albe), pentru a ajuta corpul să lupte împotriva infecțiilor.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Pelgraz

Nu utilizați Pelgraz

- dacă sunteți alergic la pegfilgrastim, filgrastim sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Pelgraz, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă:

- prezentați o reacție alergică, inclusiv slăbiciune, scăderea tensiunii arteriale, dificultăți de respirație, umflarea feței (anafilaxie), roșeață și înroșirea feței, erupții trecătoare pe piele și urticarie cu mâncărime.
- aveți alergie la latex. Capacul acului de la seringă preumplută conține un derivat de latex care poate produce reacții alergice severe.
- prezentați tuse, febră și dificultăți de respirație. Acestea pot fi semne ale sindromului de detresă respiratorie acută (SDRA).
- aveți oricare dintre următoarele reacții adverse sau combinații din următoarele reacții adverse:
 - umflături localizate sau generalizate care pot fi asociate cu urinări mai puțin frecvente ale apei, dificultăți de respirație, umflarea abdomenului și senzația de plenitudine și o senzație generală de oboseală.Acestea pot fi simptome ale unei afecțiuni numite „Sindrom de permeabilitate capilară” care face ca sângele să iasă din vasele mici de sânge în corpul dumneavoastră. Vezi punctul 4.
- aveți dureri în partea stângă superioară a abdomenului sau dureri la nivelul vârfului umărului. Acesta poate fi un semn al unei probleme cu splina dumneavoastră (splenomegalie).
- ați avut recent o infecție pulmonară gravă (pneumonie), lichid în plămâni (edem pulmonar), inflamație a plămânilor (boală pulmonară interstițială) sau o radiografie pulmonară anormală (infiltrație pulmonară).
- aveți cunoștință despre modificarea oricărui număr al celulelor sanguine (de exemplu creșterea numărului de globule albe sanguine sau anemie) sau scăderea numărului de plachete sanguine care determină reducerea capacității sângelui dumneavoastră de a se coagula (trombocitopenie). Doctorul dumneavoastră poate dori să vă monitorizeze îndeaproape.
- aveți anemie cu celule în formă de seceră (siclemie). Doctorul dumneavoastră vă va monitoriza îndeaproape această afecțiune.
- dacă aveți semne de alergie apărute brusc cum sunt erupție cutanată, mâncărime sau urticarie, umflarea feței, buzelor, limbii sau a altor părți ale corpului, scurtarea respirației, respirație suierătoare sau tulburări de respirație, acestea pot fi semne ale unei reacții alergice severe.

Medicul dumneavoastră vă va verifica în mod regulat sângele și urina deoarece Pelgraz poate dăuna filtrelor subțiri din interiorul rinichilor (glomerulonefrită).

Trebuie să vorbiți cu doctorul dumneavoastră despre riscurile de a dezvolta cancer de sânge. Dacă dezvoltați sau este posibil să se dezvolte cancer de sânge, nu trebuie să utilizați Pelgraz decât dacă vă recomandă medicul dumneavoastră.

Inflamarea aortei (vasul mare de sânge care transportă sângele de la inimă în tot corpul) a fost raportată rar la pacienții cu cancer și la donatorii sănătoși. Simptomele pot include febră, durere abdominală, stare generală de rău, durere la nivelul spatelui și creștere a valorilor markerilor inflamatori (de exemplu, proteina C reactivă și numărul de globule albe din sânge). Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă apar aceste simptome.

Lipsa răspunsului la pegfilgrastim

În cazul în care constatați lipsa de răspuns sau eșec în a menține răspunsul la tratamentul cu pegfilgrastim, doctorul dumneavoastră va investiga motivele incluzând dezvoltarea de anticorpi care neutralizează activitatea pegfilgrastimului.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Pelgraz la copii nu au fost stabilite. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a lua orice medicament.

Pelgraz împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament. Pelgraz nu a fost testat la femei gravide. Este important să spuneți medicului dacă:

- sunteți gravidă;
- credeți că puteți fi gravidă; sau
- intenționați să rămâneți gravidă.

Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Pelgraz, vă rugăm să vă informați medicul.

Dacă medicul dumneavoastră nu vă recomandă altfel trebuie să opriți alăptarea dacă folosiți Pelgraz.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Pelgraz nu are nici un efect sau are un efect neglijabil asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Pelgraz conține sorbitol (E420) și acetat de sodiu

Acest medicament conține 50 mg sorbitol per fiecare unitate de volum, care este echivalent cu 30 mg per doză de 6 mg. .

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Pelgraz

Pelgraz se folosește la adulți cu vârsta de 18 ani și peste.

Utilizați întotdeauna Pelgraz exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Doza uzuală este o injecție subcutană (injecție sub piele) de 6 mg utilizând o seringă preumplută și trebuie administrată la cel puțin 24 de ore după ultima doză de chimioterapie de la sfârșitul fiecărui ciclu de chimioterapie.

Nu agitați cu putere Pelgraz, deoarece acest lucru îi poate afecta activitatea.

Auto-injecțarea Pelgraz

Medicul va decide dacă este mai bine pentru dumneavoastră să vă injectați Pelgraz singur. Medicul sau asistenta medicală vă vor arăta cum se efectuează injecția. Nu încercați să vă injectați singur dacă nu ați fost în prealabil instruit pentru aceasta de medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală.

Instrucțiunile privind modul în care să vă administrați injecția sunt prezentate mai jos, dar pentru tratamentul corect al bolii dumneavoastră este necesară cooperarea strânsă și constantă cu medicul dumneavoastră.

Dacă nu sunteți sigur în legătură cu modul în care să vă administrați injecția sau dacă aveți întrebări, cereți ajutorul medicului dumneavoastră sau al asistentei medicale.

Cum îmi injectez Pelgraz?

Va trebui să vă administrați injecția în țesutul aflat imediat sub piele. Aceasta se numește injecție subcutanată. Va trebui să vă administrați injecțiile la aproximativ aceeași oră în fiecare zi.

Echipamentele necesare

Pentru a vă administra o injecție subcutanată, veți avea nevoie de următoarele:

- o seringă preumplută cu Pelgraz;
- un tampon impregnat cu alcool.

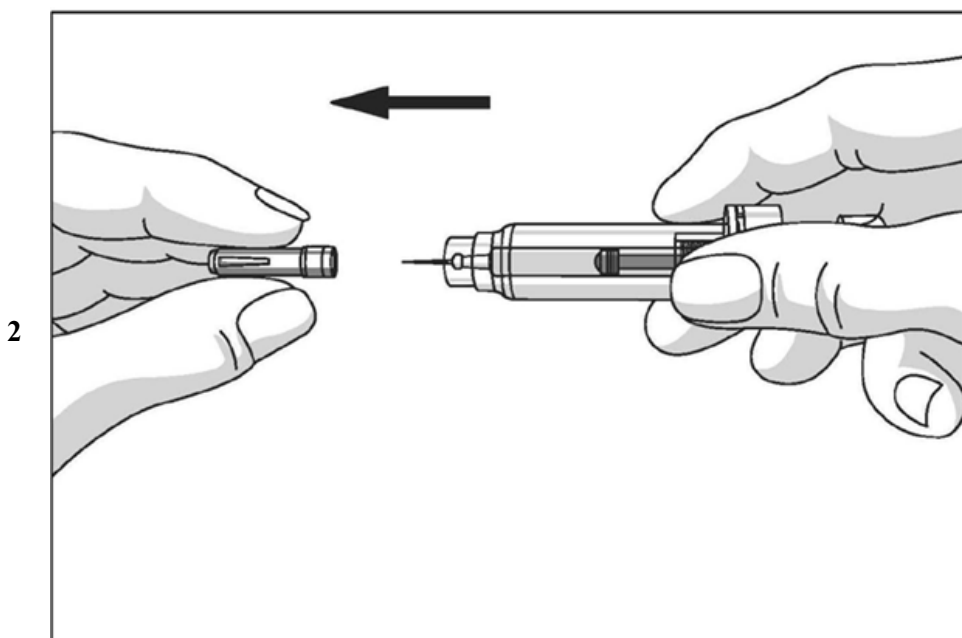
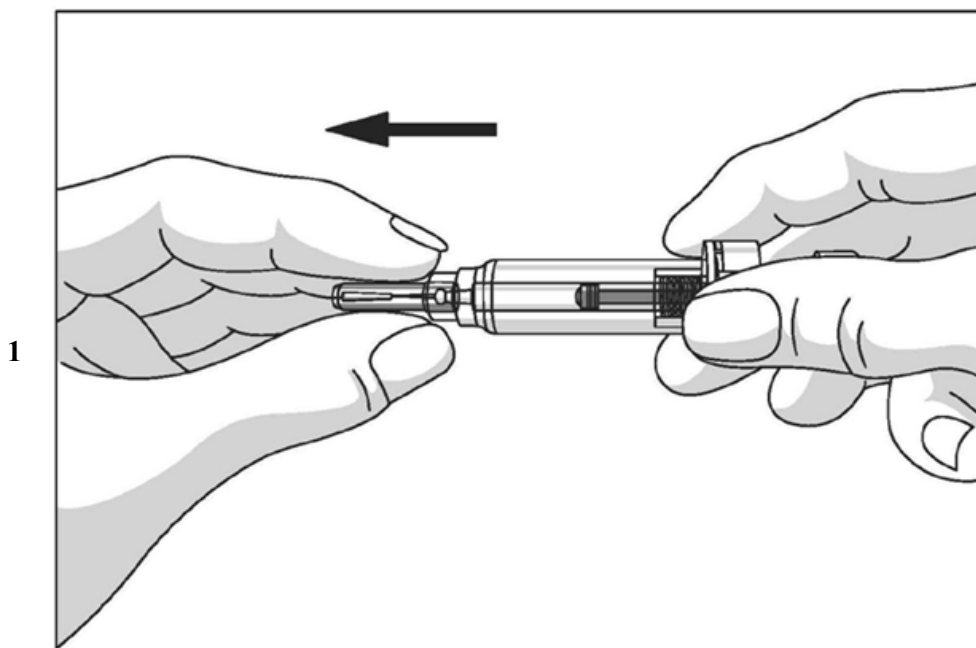
Ce trebuie să fac înainte de a-mi injecta subcutanat Pelgraz?

1. Scoateți din frigider seringa preumplută.
2. Nu scoateți dopul de pe acul seringii până când nu sunteți gata de injecție.
3. Verificați data expirării de pe eticheta seringii preumplute (EXP). Nu o utilizați dacă ultima zi a lunii înscrise pe etichetă a trecut sau dacă seringa a fost ținută afară din frigider mai mult de 72 de ore sau a expirat din alte motive.
4. Verificați aspectul Pelgraz. Trebuie să fie un lichid limpede și incolor. Dacă sunt prezente particule, nu trebuie să îl utilizați.
5. Pentru o injecție mai confortabilă, lăsați seringa preumplută să ajungă la temperatura camerei, timp de 30 de minute, sau țineți ușor în mână seringa preumplută timp de câteva minute. Nu încălziți Pelgraz în nici un alt mod (de exemplu, nu îl încălziți în cuptorul cu microunde sau în apă caldă).
6. **Spălați-vă bine pe mâini.**
7. Găsiți un loc confortabil și bine luminat și așezați la îndemână toate materialele de care aveți nevoie (seringa preumplută și tamponul impregnat cu alcool).

Cum pregătesc injecția cu Pelgraz?

Înainte de a vă injecta Pelgraz, trebuie să efectuați următoarele:

1. Țineți seringa și scoateți ușor dopul de pe ac, fără a răsuca. Trageți drept dopul, dintr-o mișcare, conform ilustrațiilor 1 și 2. Nu atingeți acul și nu apăsați pe piston.



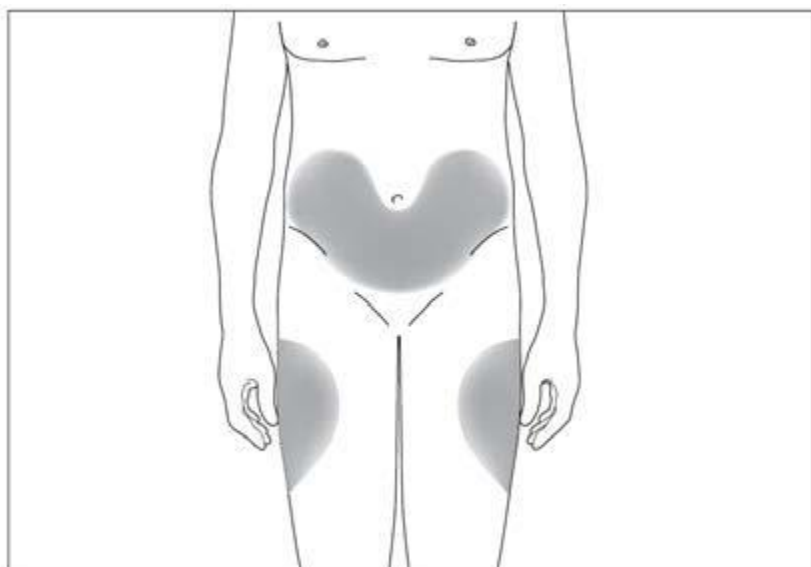
2. Este posibil să observați o mică bulă de aer în seringă preumplută. Nu este nevoie să eliminați bula de aer înainte de injectare. Injectarea soluției cu bula de aer nu este dăunătoare.
3. Acum puteți utiliza seringă preumplută.

Unde trebuie să îmi administrez injecția?

Cele mai potrivite locuri pentru auto-injecție sunt:

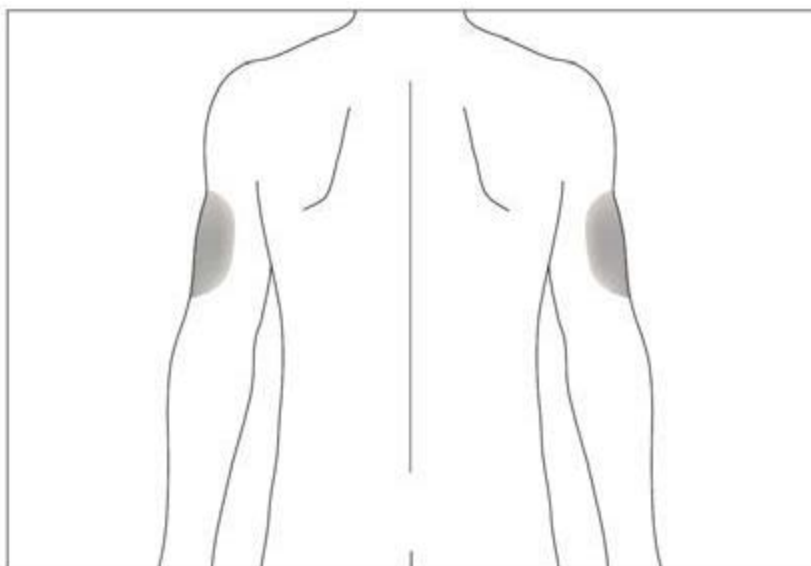
- partea superioară a coapselor; și
- abdomenul, cu excepția zonei din jurul buricului (a se vedea ilustrația 3).

3



Dacă vă face injecția altcineva, poate folosi și partea din spate a brațelor (a se vedea ilustrația 4).

4

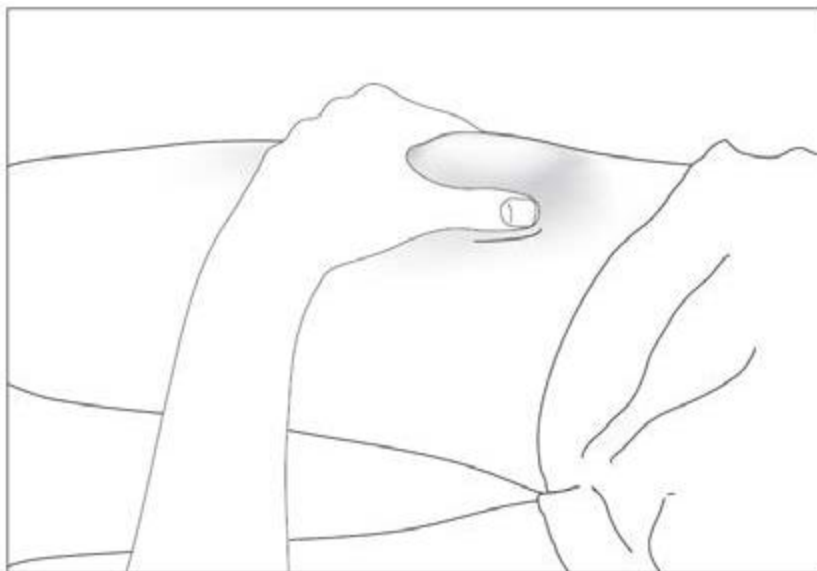


Este mai bine să schimbați de fiecare dată locul injecției, pentru a evita riscul de durere într-un anumit loc.

Cum îmi administrez injecția?

- a. Dezinfectați locul injecției utilizând un tampon impregnat cu alcool și apucați pielea între degetul mare și degetul arătător, fără a strânge (a se vedea ilustrația 5).

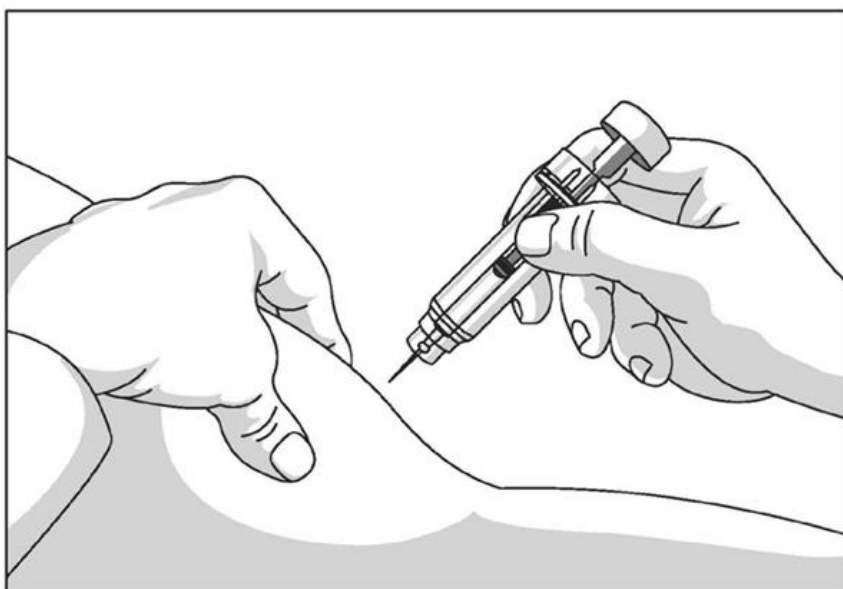
5



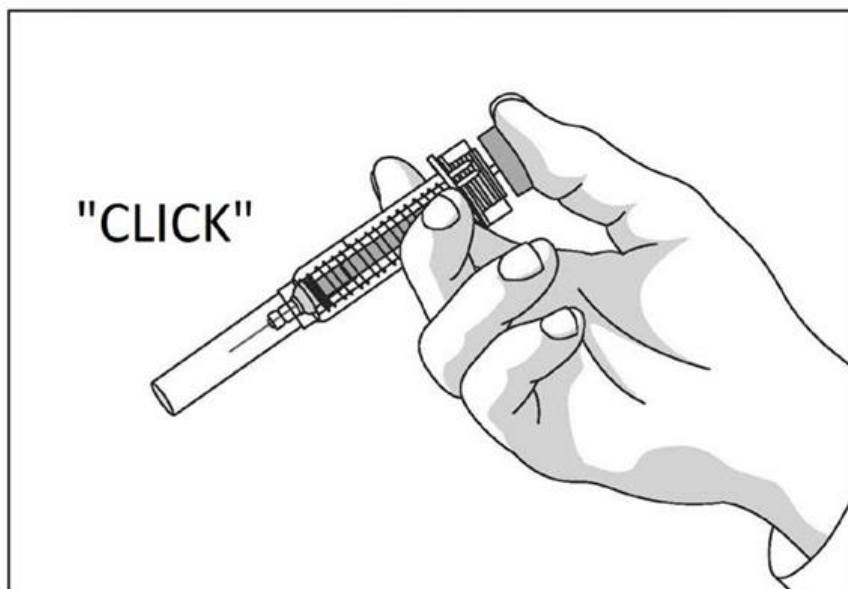
Seringă preumplută, cu dispozitiv de siguranță pentru ac

- b. Introduceți complet acul în piele, după cum v-a arătat asistenta medicală sau medicul dumneavoastră (a se vedea ilustrația 6).
- c. Trageți ușor pistonul, pentru a confirma că nu a fost înțepat un vas de sânge. Dacă vedeți sânge în seringă, scoateți acul și introduceți-l în alt loc.
- d. Ținând în permanență pielea între degete, apăsați pe piston lent și cu presiune constantă, ținând de flanșa pentru deget, până când întreaga doză a fost administrată și pistonul a ajuns la capătul cursei. Nu eliberați pistonul de sub presiune!
- e. După injectarea lichidului, în timp ce țineți seringă în același unghi și țineți pistonul apăsat, scoateți acul și apoi dați drumul pliului de piele. Manșonul de protecție va acoperi automat acul și se va auzi un declic sonor, care confirmă activarea gărzii de protecție (a se vedea ilustrația 7). Garda acului nu se va activa dacă nu a fost administrată întreaga doză.

6



7



Rețineți

Dacă aveți probleme, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale pentru ajutor și recomandări.

Eliminarea seringilor folosite

Eliminați seringă conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră, ale farmacistului sau ale asistentei medicale.

Dacă utilizați Pelgraz mai mult decât trebuie

Dacă ați utilizat mai mult Pelgraz decât era necesar, trebuie să contactați medicul, farmacistul sau asistenta medicală.

Dacă uitați să utilizați Pelgraz

Dacă vă efectuați singur injecția și ați uitat să vă administrați doza de Pelgraz, trebuie să contactați medicul pentru a discuta când va trebui să vă injectați următoarea doză.

Dacă încetați să utilizați Pelgraz

Medicul dumneavoastră vă va spune când să încetați să utilizați Pelgraz. Este normal să urmați mai multe cure de tratament cu Pelgraz.

Dacă aveți întrebări ulterioare despre cum se utilizează acest medicament adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, Pelgraz poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Vă rugăm să spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse sau combinații din următoarele reacții adverse:

- umflături localizate sau generalizate care pot fi asociate cu urinări mai puțin frecvente, dificultăți respiratorii, umflături la nivelul abdomenului și senzație de plenitudine și o stare generală de oboseală. Aceste simptome se dezvoltă, în general, într-un mod rapid.

Acestea pot fi simptome ale unei afecțiuni mai puțin frecvente numite sindrom de permeabilitate capilară (poate afecta până la 1 din 100 de persoane) care fac ca sângele să iasă din vasele mici de sânge în corpul dumneavoastră și care necesită îngrijiri medicale urgente.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- durerea osoasă. Medicul vă va spune ce să luați pentru a ușura această durere.
- greață și dureri de cap.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- durere la locul injectării.
- dureri generale la nivelul articulațiilor și mușchilor.
- durere în piept care nu este cauzată de o boală a inimii sau de un atac de cord.
- pot apărea anumite modificări ale sângelui, dar ele vor fi detectate de testele de rutină. Numărul de globule albe poate crește pentru o scurtă perioadă de timp. Numărul de plachete sanguine poate scădea, ceea ce poate duce la apariția de vânătăi.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- reacții de tip alergic, cum sunt roșeață și înroșirea feței, erupții trecătoare pe piele și urticarie cu mâncărimi.
- reacții alergice grave, inclusiv anafilaxie (slăbiciune, scăderea tensiunii arteriale, greutate în respirație, umflarea feței).
- creștere a mărimii splinei.
- ruptură splenică. Anumite cazuri de ruptură splenică au fost letale. Este important să vă contactați medicul imediat dacă apare durere în partea superioară stângă a abdomenului sau în umărul stâng, deoarece aceasta poate indica apariția unei probleme legate de splină.
- probleme respiratorii. Dacă tușiți, aveți febră sau dificultăți respiratorii, spuneți medicului.
- sindromul Sweet (leziuni colorate, reliefate, dureroase la nivelul membrelor și câteodată la nivelul feței și gâtului, cu febră), dar și alți factori pot juca un anumit rol.
- vasculită cutanată (inflamarea vaselor de sânge din piele).
- modificări ale filtrelor subțiri din rinichi (glomerulonefrită).
- roșeață la locul injectării.
- rezultate anormale ale analizelor de sânge (lactat dehidrogenaza, acidul uric și fosfataza alcalină).
- rezultate anormale ale analizelor de sânge care vizează funcționarea ficatului (alanin aminotransferaza și aspartat aminotransferaza).
- tuse cu sânge (hemoptizie)

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane):

- inflamarea aortei (vasul mare de sânge care transportă sângele de la inimă în tot corpul), vezi pct. 2.
- sângerare la nivelul plămânilor (hemoragie pulmonară)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Pelgraz

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta de seringă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

Pelgraz poate fi expus la temperatura camerei (nu peste 25 °C ± 2 °C) pentru o singură perioadă maximă de 72 de ore. Dacă Pelgraz este lăsat la temperatura camerei mai mult de 72 de ore, trebuie eliminat. Dacă aveți întrebări despre păstrare, adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.

A nu se congela. Expunerea accidentală la temperaturi de congelare pe o perioadă unică mai scurtă de 24 de ore nu are un efect negativ asupra stabilității Pelgraz.

A se păstra în seringă preumplută, pentru a fi protejată de lumină.

Nu folosiți acest medicament dacă observați că soluția este tulbure sau dacă există particule în ea.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Pelgraz

- Substanța activă este pegfilgrastimul. Fiecare seringă preumplută conține pegfilgrastim 6 mg în 0,6 ml soluție.
- Celelalte componente sunt acetat de sodiu, sorbitol (E420), polisorbitat 20 și apă pentru preparate injectabile (vezi pct. 2).

Cum arată Pelgraz și conținutul ambalajului

Pelgraz este o soluție injectabilă limpede, incoloră, în seringă preumplută cu ac pentru injectare. Fiecare seringă preumplută conține 0,6 ml de soluție.

Pelgraz este disponibil în cutii cu 1 seringă preumplută, cu dispozitiv de siguranță pentru ac premontat, în cutii cu blistere individuale, și un tampon impregnat cu alcool.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

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

Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web site-ul Agenției Europene a Medicamentelor: <http://www.ema.europa.eu/>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Pelgraz nu conține conservanți. Dat fiind posibilul risc de contaminare microbiană, seringile Pelgraz sunt exclusiv de unică folosință.

A nu se congela. Expunerea accidentală la temperaturi de congelare pe o perioadă unică mai scurtă de 24 de ore nu afectează stabilitatea Pelgraz. Dacă expunerea a depășit 24 de ore sau Pelgraz a fost congelat de mai multe ori, NU trebuie utilizat.

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea factorilor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite, denumirea medicamentului (Pelgraz) și numărul de lot al seringii administrate trebuie să fie înregistrate clar în fișa pacientului.

Utilizare seringii preumplute cu dispozitivul de siguranță pentru ac

Dispozitivul de siguranță pentru ac acoperă acul după injectare, pentru a preveni leziunile prin înțepare. Acest fapt nu afectează funcționarea normală a seringii. Apăsăți pe piston lent și cu presiune egală, până când este administrată întreaga doză și pistonul ajunge la capătul cursei. Seringa trebuie extrasă din locul de injectare menținând presiune pe piston. Dispozitivul de siguranță pentru ac va acoperi acul când pistonul este eliberat.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.