

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Pelmeg 6 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 6 mg pegfilgrastima* v 0,6 ml raztopine za injiciranje. Koncentracija je 10 mg/ml na podlagi beljakovine same**.

*Pegfilgrastim izdelujejo s tehnologijo rekombinantne DNA v celicah *Escherichia coli*, ki ji sledi konjugacija s polietilenglikolom (PEG).

** Če je vključen še delež PEG, je koncentracija 20 mg/ml. Učinkovitosti tega zdravila se ne sme primerjati z učinkovitostjo drugih pegiliranih ali nepegiliranih proteinov iz iste terapevtske skupine. Za več informacij glejte poglavje 5.1.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 30 mg sorbitola (E 420).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje
bistra, brezbarvna raztopina za injiciranje

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Skrajšanje trajanja nevtropenije in incidence febrilne nevtropenije pri odraslih bolnikih, zdravljenih s citotoksično kemoterapijo za maligne bolezni (z izjemo kronične mieloidne levkemije in mielodisplastičnih sindromov).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Pelmeg morajo uvesti in nadzorovati zdravniki, izkušeni v onkologiji in/ali hematologiji.

Odmerjanje

Za vsak cikel kemoterapije priporočajo en 6-miligramski odmerek (eno napolnjeno injekcijsko brizgo) zdravila Pelmeg, ki je dana vsaj 24 ur po citotoksični kemoterapiji.

Posebne skupine bolnikov *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost pegfilgrastima pri otrocih še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic se spreminjanje odmerka ne priporoča; to velja tudi za bolnike s končno odpovedjo ledvic.

Način uporabe

Zdravilo Pelmeg se injicira subkutano. Injekcije se morajo dati v stegno, trebuh ali nadlaket.

Za navodila glede ravnanja z zdravilom pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil morata biti jasno dokumentirana ime in številka serije prejetega zdravila.

Pri bolnikih z *de novo* akutno mieloidno levkemijo (AML) omejeni klinični podatki kažejo primerljiv učinek pegfilgrastima in filgrastima na čas do okrevanja po hudi nevtropeniji (glejte poglavje 5.1). Vendar dolgoročni učinki zdravila Pelmeg pri AML niso ugotovljeni, zato ga je treba pri tej populaciji bolnikov uporabljati previdno.

Granulocitne kolonije spodbujajoči faktor lahko spodbudi rast mieloidnih celic *in vitro*; podobni učinki bi se lahko pojavili pri nekaterih nemieloidnih celicah *in vitro*.

Varnost in učinkovitost zdravila Pelmeg nista raziskani pri bolnikih z mielodisplastičnim sindromom, kronično mielogeno levkemijo in sekundarno AML, zato ga pri takšnih bolnikih ne smete uporabljati. Posebno pozornost je treba nameniti razlikovanju diagnoze blastne transformacije kronične mieloidne levkemije od AML.

Varnost in učinkovitost uporabe zdravila Pelmeg pri bolnikih z *de novo* AML, mlajših od 55 let in s citogenetiko t(15;17), nista ugotovljeni.

Varnosti in učinkovitosti zdravila Pelmeg niso raziskovali pri bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo v velikih odmerkih. Tega zdravila ne smete uporabljati za zvečevanje odmerka citotoksične kemoterapije preko uveljavljenih shem odmerjanja.

Neželene reakcije na pljučih

Po uporabi G-CSF so poročali o neželenih reakcijah na pljučih, zlasti intersticijski pljučnici. Bolj ogroženi so lahko bolniki z nedavno anamnezo pljučnih infiltratov ali pljučnice (glejte poglavje 4.8). Pojav pljučnih znakov, kot so kašelj, zvišana telesna temperatura in dispneja v povezavi z radiološkimi znaki pljučnih infiltratov, in poslabšanje pljučne funkcije skupaj z zvečanim številom nevtrofilcev utegnejo biti preliminarni znaki sindroma akutne dihalne stiske (ARDS - Acute Respiratory Distress Syndrome). V takih primerih je treba zdravilo Pelmeg po presoji zdravnika prenehati dajati in poskrbeti za ustrezno zdravljenje (glejte poglavje 4.8).

Glomerulonefritis

Pri bolnikih, ki so dobivali filgrastim ali pegfilgrastim, so poročali o glomerulonefritisu. Na splošno so primeri glomerulonefritisa izzveneli po zmanjšanju odmerka ali prenehanju uporabe filgrastima ali pegfilgrastima. Priporočljivo je spremljanje laboratorijskih izvidov urina.

Sindrom kapilarne prepustnosti

Po uporabi granulocitne kolonije spodbujajočega faktorja so poročali o sindromu kapilarne prepustnosti, za katerega so značilni hipotenzija, hipoalbuminemija, edemi in hemokoncentracija. Bolnike, ki se jim pojavijo simptomi sindroma kapilarne prepustnosti, je treba natančno kontrolirati in deležni morajo biti standardnega simptomatskega zdravljenja, ki lahko vključuje potrebo po intenzivni negi (glejte poglavje 4.8).

Splenomegalija in ruptura vranice

Po uporabi pegfilgrastima so poročali o v splošnem asimptomatskih primerih splenomegalije in o primerih rupture vranice, vključno z nekaterimi smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.8). Zato moramo skrbno spremljati velikost vranice (npr. s kliničnim pregledom, ultrazvokom). Na diagnozo rupture vranice moramo misliti pri bolnikih, ki poročajo o bolečini v zgornjem levem delu trebuha ali v predelu lopatice.

Trombocitopenija in anemija

Zdravljenje s samim pegfilgrastimom ne prepreči trombocitopenije in anemije, ker se hkrati vzdržuje mielosupresivna kemoterapija s polnimi odmerki po predpisani shemi. Priporočajo redno spremljanje števila trombocitov in hematokrita. Posebna previdnost je potrebna med uporabo posameznih kemoterapevtikov ali njihovih kombinacij, za katere je znano, da povzročajo hudo trombocitopenijo.

Mielodisplastični sindrom in akutna mieloična levkemija pri bolnikih z rakom dojke in pljučnim rakom

V opazovalni študiji v obdobju trženja zdravila je bila uporaba pegfilgrastima skupaj s kemoterapijo in/ali radioterapijo povezana s pojavom mielodisplastičnega sindroma (MDS) in akutne mieloične levkemije (AML) pri bolnikih z rakom dojke in pljučnim rakom (glejte poglavje 4.8). Bolnike z rakom dojke in pljučnim rakom spremljajte za znake in simptome MDS/AML.

Srpastocelična anemija

Pri bolnikih s srpastocelično dispozicijo ali s srpastocelično anemijo je bila uporaba pegfilgrastima povezana s srpastocelično krizo (glejte poglavje 4.8). Zato morajo biti zdravniki previdni, kadar predpisujejo zdravilo Pelmeg bolnikom s srpastocelično dispozicijo ali s srpastocelično anemijo, spremljati morajo ustrezne klinične parametre in laboratorijski status in biti pozorni na morebitno povezavo tega zdravila z zvečanjem vranice in vazookluzivno krizo.

Levkocitoza

Pri manj kot 1 % bolnikov, ki prejemajo terapijo s pegfilgrastimom, so opazili število belih krvničk, ki je enako $100 \times 10^9/l$ ali večje. Ne poročajo o neželenih učinkih, ki bi jih bilo možno neposredno pripisati tej stopnji levkocitoze. Takšno zvišanje belih krvničk je prehodno, opazimo ga tipično 24 do 48 ur po uporabi zdravila in se sklada s farmakodinamskimi učinki tega zdravila. Zaradi kliničnih učinkov in zaradi možnosti levkocitoze je treba med zdravljenjem redno kontrolirati število belih krvničk. Če število levkocitov po pričakovanem najmanjšem številu preseže $50 \times 10^9/l$, je treba nemudoma prenehati z zdravljenjem s tem zdravilom.

Preobčutljivost

Pri bolnikih, zdravljenih s pegfilgrastimom, so poročali o preobčutljivosti, vključno z anafilaktičnimi reakcijami, ki se pojavijo med začetnim ali nadaljnjim zdravljenjem. Dokončno prenehajte z zdravljenjem z zdravilom Pelmeg pri bolnikih s klinično signifikantno preobčutljivostjo. Zdravila Pelmeg ne dajajte bolnikom z anamnezo preobčutljivosti na pegfilgrastim ali filgrastim. V primeru

resne alergijske reakcije je treba poskrbeti za ustrezno zdravljenje in pazljivo spremljanje bolnika še nekaj dni.

Stevens-Johnsonov sindrom

V povezavi z zdravljenjem s pegfilgrastimom so redko poročali o Stevens-Johnsonovem sindromu (SJS), ki je lahko smrtno nevaren ali smrten. Če se je pri bolniku ob uporabi pegfilgrastima pojavil SJS, se pri tem bolniku nikoli več ne sme ponovno uvesti zdravljenja s pegfilgrastimom.

Imunogenost

Kot pri vseh terapevtskih beljakovinah obstaja možnost imunogenosti. Stopnja nastajanja protiteles proti pegfilgrastimu je na splošno nizka. Vezavna protitelesa se pojavijo po pričakovanjih pri vseh bioloških zdravilih, vendar jih doslej niso povezali z nevtralizacijskim delovanjem.

Aortitis

Po dajanju G-CSF zdravim osebam in bolnikom z rakom so poročali o aortitisu. Simptomi, ki so se pojavili, vključujejo zvišano telesno temperaturo, bolečine v trebuhu, slabo počutje, bolečine v hrbtu in zvišane vrednosti vnetnih označevalcev (npr. C-reaktivnega proteina in števila belih krvnih celic). Aortitis so v večini primerov diagnosticirali s slikanjem s CT, na splošno pa je minil po ukinitvi G-CSF (glejte poglavje 4.8).

Druga opozorila

Varnosti in učinkovitosti zdravila Pelmeg za mobilizacijo matičnih krvotvornih celic pri bolnikih ali zdravih dajalcih niso primerno ovrednotili.

Povečana hemopoetična aktivnost kostnega mozga zaradi zdravljenja z rastnimi dejavniki je bila povezana s prehodnimi pozitivnimi izvidi pri slikanju kosti, kar je treba upoštevati pri interpretaciji izvidov na podlagi slikanja kosti.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje 30 mg sorbitola v eni napolnjeni injekcijski brizgi, kar je enako 50 mg/ml. Upoštevati je treba aditivni učinek sočasnega jemanja zdravil, ki vsebujejo sorbitol (ali fruktozo), in sorbitola (ali fruktoze), ki ga vnesemo s hrano.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 6 mg odmerka, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaradi možne občutljivosti hitro se delečih mieloidnih celic za citotoksično kemoterapijo je treba zdravilo Pelmeg dati vsaj 24 ur po aplikaciji citotoksične kemoterapije. V kliničnih preskušanjih so pegfilgrastim varno dajali 14 dni pred kemoterapijo. Sočasne uporabe zdravila Pelmeg s katerim koli kemoterapevtskim zdravilom pri bolnikih niso ovrednotili. Pokazali so, da v živalskih modelih sočasna uporaba pegfilgrastima in 5-fluorouracila (5-FU) ali drugih antimetabolitov okrepi mielosupresijo.

Možnih interakcij z drugimi hemopoetičnimi rastnimi faktorji in citokini v kliničnih preskušanjih niso posebej raziskovali.

Potenciala za medsebojno delovanje z litijem, ki tudi pospešuje sproščanje nevtrofilcev, niso posebej raziskali. Ni dokazov, da bi bilo takšno medsebojno delovanje škodljivo.

Pri bolnikih, ki dobivajo kemoterapijo, povezano z odloženo mielosupresijo, na primer nitrozouree, varnosti in učinkovitosti zdravila Pelmeg niso ovrednotili.

Posebnih študij medsebojnega delovanja ali presnove niso izvedli, vendar klinična preskušanja niso pokazala medsebojnega delovanja pegfilgrastima s kakšnimi drugimi zdravili.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi pegfilgrastima pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zdravila Pelmeg ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Ni dovolj podatkov o izločanju pegfilgrastima/presnovkov v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitivjo zdravljenja z zdravilom Pelmeg, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Pegfilgrastim ni vplival na sposobnost razmnoževanja ali plodnost podganjih samcev ali samic pri kumulativnih tedenskih odmerkih, ki so približno 6-krat do 9-krat višji od priporočenega odmerka za človeka (na podlagi telesne površine) (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Pelmeg nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželena učinka, o katerih so najpogosteje poročali, sta bila bolečina v kosteh (zelo pogosti [$> 1/10$]) in mišičnoskeletna bolečina (pogosti). Bolečina v kosteh je bila na splošno blage do zmerne stopnje, prehodna in jo je bilo pri večini bolnikov mogoče obvladati s standardnimi analgetiki.

Med začetnim ali nadaljnjim zdravljenjem s pegfilgrastimom so se pojavile reakcije preobčutljivostne vrste, vključno z izpuščajem na koži, urtikarijo, angioedemom, dispnejo, eritemom, zardevanjem in hipotenzijo (občasni [$\geq 1/1.000$ do $< 1/100$]). Bolnikom, ki prejemajo pegfilgrastim, se lahko pojavijo resne alergijske reakcije, vključno z anafilaksijo (občasni) (glejte poglavje 4.4).

Občasno ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) so pri bolnikih z rakom, ki so prejeli kemoterapijo po uporabi granulocitne kolonije spodbujajočega faktorja, poročali o sindromu kapilarne prepustnosti, ki je lahko smrtno nevaren, če ni zdravjen takoj; glejte poglavje 4.4 in poglavje "Opis izbranih neželenih učinkov" spodaj.

Občasen neželen učinek je splenomegalija, praviloma asimptomatska.

Občasno je bila po uporabi pegfilgrastima opisana ruptura vranice, vključno z nekaj smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.4). Občasno so poročali o pljučnih neželenih reakcijah, vključno z intersticijsko pljučnico, pljučnim edemom, pljučnimi infiltrati in pljučno fibrozo. Občasno so ti primeri povzročili respiratorno insuficienco ali sindrom akutne dihalne stiske (ARDS - Acute Respiratory Distress Syndrome), ki sta lahko smrtna (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih s srpastocelično dispozicijo ali s srpastocelično anemijo so v posameznih primerih poročali o srpastocelični krizi (občasno pri bolnikih s srpastocelično anemijo) (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Podatki v spodnji preglednici opisujejo neželene učinke, zabeležene v kliničnih preskušanjih in med spontanim poročanjem. Znotraj posamezne skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki				
	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)	Zelo redki (< 1/10 000)
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)			mielodisplastični sindrom ¹ akutna mieloična levkemija ¹		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		trombocitopenija ¹ levkocitoza ¹	srpastocelična anemija s krizo ² , splenomegalija ² , ruptura vranice ²		
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivostne reakcije, anafilaksija		
Presnovne in prehranske motnje			zvišanje sečne kisline		
Bolezni živčevja	glavobol ¹				
Žilne bolezni			sindrom kapilarne prepustnosti ¹	aortitis	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			sindrom akutne dihalne stiske ² , pljučne neželene reakcije (intersticijska pljučnica, pljučni edem, pljučni infiltrati in pljučna fibroza), hemoptiza	pljučna krvavitev	
Bolezni prebavil	navzea ¹				
Bolezni kože in podkožja			Sweetov sindrom (akutna febrilna nevtrofilna dermatitoza) ^{1,2} ; kožni vaskulitis ^{1,2}	Stevens-Johnsonov sindrom	

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki				
	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)	Zelo redki (< 1/10 000)
Bolezni mišičnoskeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečina v kosteh	mišično-skeletna bolečina (mialgija, artralgiya, bolečina v okončini, bolečina v hrbtu, mišično-skeletna bolečina, bolečina v vratu)			
Bolezni sečil			glomerulonefritis ²		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		bolečina na mestu injiciranja, bolečina v prsih, ki ne izvira od srca ¹	reakcije na mestu injiciranja ²		
Preiskave			zvišanje laktatdehidrogenaze in alkalne fosfataze ¹ , prehodno zvišanje jetrnih funkcijskih testov za ALT ali AST ¹		

¹ Glejte poglavje "Opis izbranih neželenih učinkov" spodaj.

² Ti neželeni učinki so bili ugotovljeni med spremljanjem v obdobju trženja zdravila, niso pa jih opažali v randomiziranih, kontroliranih kliničnih preskušanjih pri odraslih, ki so podpirala pridobitev dovoljenja za promet. Kategorija pogostnosti je ocenjena s statističnim izračunom na podlagi podatkov o 1576 bolnikih, ki so prejeli pegfilgrastim v devetih randomiziranih kliničnih preskušanjih.

Opis izbranih neželenih učinkov

Občasno so poročali o primerih Sweetovega sindroma, vendar ima v nekaterih primerih lahko pri tem vlogo osnovna maligna hematološka bolezen.

Občasno so pri bolnikih, zdravljenih s pegfilgrastimom, poročali o dogodkih kožnega vaskulitisa. Mehanizem vaskulitisa pri bolnikih, ki prejema pegfilgrastim, ni znan.

Med začetnim ali nadaljnjim zdravljenjem s pegfilgrastimom so se pojavile reakcije na mestu injiciranja, vključno z eritemom na mestu injiciranja (občasni) in tudi bolečino na mestu injiciranja (pogosti).

Pogosto so poročali o primerih levkocitoze (število belih krvničk > 100 x 10⁹/l) (glejte poglavje 4.4).

Reverzibilno, blago do zmerno zvišanje sečne kisline in alkalne fosfataze brez pridruženih kliničnih učinkov se je pojavilo občasno; reverzibilno, blago do zmerno zvišanje laktatne dehidrogenaze brez pridruženih kliničnih učinkov se je pojavilo občasno pri bolnikih, ki so dobivali pegfilgrastim po citotoksični kemoterapiji.

Navzeo in glavobole so zelo pogosto opazili pri bolnikih, ki so dobivali kemoterapijo.

Občasno so se bolnikom, ki so po citotoksični kemoterapiji dobili pegfilgrastim, pojavila zvišanja jetrnih funkcijskih testov za ALT (alanin-aminotransferaze) ali AST (aspartat-aminotransferaze). Ta zvišanja so prehodna in vrednosti se vrnejo na izhodiščne.

V epidemiološki študiji pri bolnikih z rakom dojke in pljučnim rakom so opazili večje tveganje za pojav MDS/AML po zdravljenju z zdravilom pegfilgrastim skupaj s kemoterapijo in/ali radioterapijo (glejte poglavje 4.4).

Pogosto so poročali o primerih trombocitopenije.

V obdobju trženja zdravila so poročali o primerih sindroma kapilarne prepustnosti med uporabo granulocitne kolonije spodbujajočega faktorja. Ti primeri so se na splošno pojavili pri bolnikih z napredovalimi malignimi boleznimi, sepsa, uporabo več zdravil za kemoterapijo ali zdravljenih z aferezo (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Izkušnje pri otrocih so omejene. Pri mlajših otrocih, starih od 0 do 5 let, so ugotovili večjo pogostnost resnih neželenih reakcij (92 %) kot pri starejših otrocih, starih od 6 do 11 (80 %) in 12 do 21 let (67 %) ter pri odraslih. Najpogosteje poročan neželen učinek je bil bolečina v kosteh (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Omejeno število zdravih prostovoljcev in bolnikov z nedrobnoceličnim pljučnim rakom je prejelo subkutane posamične odmerke 300 µg/kg brez resnih neželenih reakcij. Neželeni učinki so bili podobni tistim pri preiskovancih, ki so prejeli nižje odmerke pegfilgrastima.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti, Kolonije spodbujajoči faktorji; oznaka ATC: L03AA13

Zdravilo Pelmeg je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

Faktor, ki stimulira humane granulocitne kolonije (G-CSF), je glikoprotein, ki uravnava nastajanje nevtrofilcev in njihovo sproščanje iz kostnega mozga. Pegfilgrastim je kovalenten konjugat rekombinantnega humanega G-CSF (r-metHuG-CSF) z eno samo molekulo 20 kd polietilenglikola (PEG). Pegfilgrastim je dolgo trajajoča oblika filgrastima zaradi zmanjšanega ledvičnega očistka. Dokazali so, da imata pegfilgrastim in filgrastim enak način delovanja, v 24 urah povzročita izrazito zvišanje števila nevtrofilcev v periferni krvi, medtem ko je zvišanje monocitov in/ali limfocitov manjše. Podobno kot pri filgrastimu nevtrofilci, ki nastanejo pri odgovoru na pegfilgrastim, kažejo normalno ali zvečano delovanje, kot kažejo testi kemotaktične in fagocitne funkcije. Tako kot pri drugih hematopoetičnih rastnih faktorjih so tudi pri G-CSF pokazali, da *in vitro* spodbuja humane endotelijske celice. G-CSF lahko pospešuje rast mieloidnih celic, z malignimi celicami vred, *in vitro*, podobne učinke pa lahko vidimo na nekaterih nemieloidnih celicah *in vitro*.

V dveh randomiziranih, dvojno slepih ključnih študijah pri bolnikih z visoko tveganim rakom na dojki v II. do IV. stadiju na mielosupresivni kemoterapiji z doksorubicinom in docetakselom je uporaba

pegfilgrastima v obliki enega samega odmerka na cikel skrajšala trajanje nevtropenije in incidenco febrilne nevtropenije, podobno kot so opazili pri vsakodnevni uporabi filgrastima (mediana števila dnevnik aplikacij je bila 11). Poročajo, da je ta odmerna shema v odsotnosti podpore s strani ravnega faktorja povzročila nevtropenijo 4. stopnje, ki je povprečno trajala 5 do 7 dni, in 30-40 % incidenco febrilne nevtropenije. V eni študiji (n = 157), v kateri so uporabili stalni odmerek 6 mg pegfilgrastima, je bilo srednje trajanje nevtropenije 4. stopnje v skupini s pegfilgrastimom 1,8 dni, v skupini s filgrastimom pa 1,6 dni (razlika 0,23 dneva, 95 % IZ je -0,15, 0,63). V celotni študiji je bila pogostost febrilne nevtropenije pri bolnikih, zdravljenih s pegfilgrastimom, 13 %, pri bolnikih, zdravljenih s filgrastimom, pa 20 % (razlika 7 %, 95 % IZ je -19 %, 5 %). V drugi študiji (n = 310), v kateri so uporabljali za telesno maso popravljen odmerek (100 µg/kg), je bilo srednje trajanje nevtropenije 4. stopnje v skupini s pegfilgrastimom 1,7 dni, v skupini s filgrastimom pa 1,8 dni (razlika 0,03 dneva, 95 % IZ je -0,36, 0,30). Celotna pogostost febrilne nevtropenije je bila pri bolnikih, zdravljenih s pegfilgrastimom, 9 %, pri bolnikih, zdravljenih s filgrastimom, pa 18 % (razlika 9 %, 95 % IZ je -16,8 %, -1,1 %).

V dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri bolnicah z rakom na dojki so ocenili učinek pegfilgrastima na incidenco febrilne nevtropenije po uporabi takšne sheme kemoterapije, ki je povezana z 10-20 % deležem febrilne nevtropenije (docetaksel 100 mg/m² vsake 3 tedne za 4 cikle). Devetstoosemndvajset bolnic so randomizirali na en odmerek pegfilgrastima ali placebo, uporabljen približno 24 ur (2. dan) po kemoterapiji v vsakem ciklusu. Incidenca febrilne nevtropenije je bila nižja pri bolnicah, ki so dobivale pegfilgrastim, kot pri tistih, ki so dobivale placebo (1 % v primerjavi s 17 %, p < 0,001). Med prejemnicami pegfilgrastima je bila tudi manjša incidenca hospitalizacij in intravensko uporabljene antiinfektivne terapije, povezanih s klinično diagnozo febrilne nevtropenije, kot med prejemnicami placeba (1 % v primerjavi s 14 %, p < 0,001, ter 2 % v primerjavi z 10 %, p < 0,001).

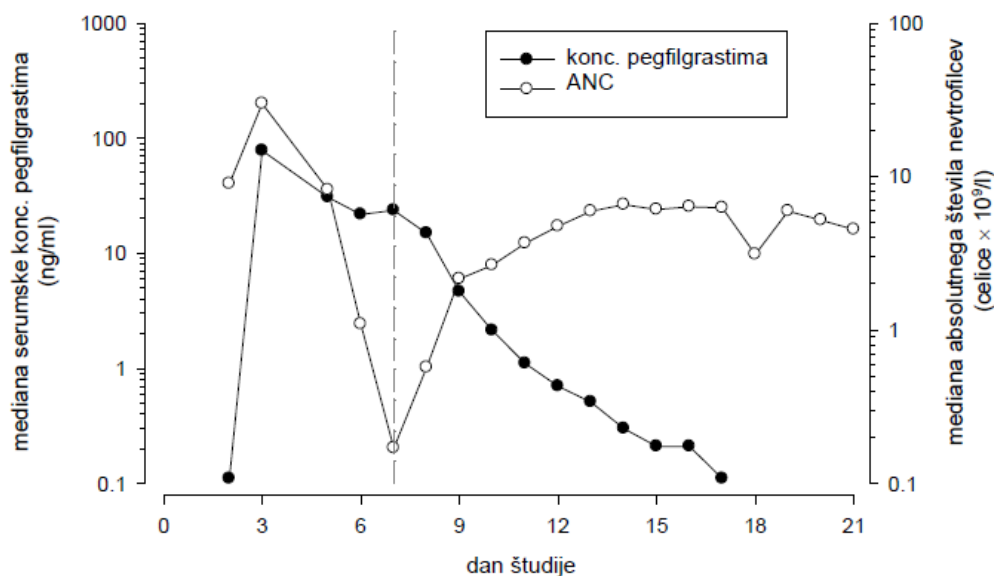
Majhna (n = 83) randomizirana, dvojno slepa študija II. faze pri bolnikih, ki so dobivali kemoterapijo zaradi *de novo* akutne mieloidne levkemije, je primerjala pegfilgrastim (enkratni odmerek 6 mg) s filgrastimom ob aplikaciji med indukcijsko kemoterapijo. Ocenjeni mediani čas do okrevanja po hudi nevtropeniji je bil v obeh obravnavanih skupinah 22 dni. Dolgoročnega izida niso raziskali (glejte poglavje 4.4).

V multicentrični, randomizirani, odprti študiji II. faze pri pediatričnih bolnikih s sarkomom (n = 37), ki so dobili 100 µg/kg pegfilgrastima po 1. ciklusu kemoterapije z vinkristinom, doksorubicinom in ciklofosfamidom (VAdriaC/IE), so pri mlajših otrocih, starih od 0 do 5 let, ugotovili dolgotrajnejšo hudo nevtropenijo (nevtrofilci < 0,5 x 10⁹/L) (8,9 dni) kot pri starejših otrocih, starih od 6 do 11 let (6 dni) in 12 do 21 let (3,7 dni) in pri odraslih. Poleg tega so pri mlajših otrocih, starih od 0 do 5 let, ugotovili večjo incidenco febrilne nevtropenije (75 %) kot pri starejših otrocih, starih od 6 do 11 (70 %) in 12 do 21 let (33 %) ter pri odraslih (glejte poglavji 4.8 in 5.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po enem samem subkutanem odmerku pegfilgrastima se najvišja serumska koncentracija pegfilgrastima pojavi 16 do 120 ur po odmerku, serumske koncentracije pegfilgrastima se vzdržujejo v obdobju nevtropenije po mielosupresivni kemoterapiji. Izločanje pegfilgrastima iz telesa je glede na odmerek nelinearno; serumski očistek pegfilgrastima se z naraščajočim odmerkom zmanjšuje. Zdi se, da se pegfilgrastim izloča iz telesa v glavnem z očiščkom, ki ga sprožijo nevtrofilci in ki se pri večjih odmerkih nasiti. V skladu z avtoregulacijskim mehanizmom očiščka se serumska koncentracija pegfilgrastima ob nastopu okrevanja nevtrofilcev hitro zniža (glejte sliko 1).

Slika 1. Profil mediane serumske koncentracije pegfilgrastima in absolutnega števila nevtrofilcev (ANC – Absolute Neutrophil Count) pri bolnikih, zdravljenih s kemoterapijo, po eni sami 6-miligramski injekciji



Zaradi mehanizma očistka, ki ga sprožijo nevtrofilci, ne pričakujemo, da bi na farmakokinetiko pegfilgrastima vplivala ledvična ali jetrna okvara. Različne stopnje okvare ledvic, vključno s končno odpovedjo ledvic, v odprti študiji posamičnega odmerka (n = 31) niso vplivale na farmakokinetiko pegfilgrastima.

Starejši

Omejeni podatki kažejo, da je farmakokinetika pegfilgrastima pri starejših osebah (> 65 let) podobna kot pri odraslih.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko pegfilgrastima so raziskali pri 37 pediatričnih bolnikih s sarkomom, ki so po dokončanju kemoterapije z VAdriaC/IE dobili 100 µg/kg pegfilgrastima. V najmlajši starostni skupini (od 0 do 5 let) je bila povprečna izpostavljenost pegfilgrastimu (AUC) (± standardni odklon) večja (47,9 ± 22,5 µg h/ml) kot med otroci, starimi od 6 do 11 (22,0 ± 13,1 µg h/ml) in od 12 do 21 let (29,3 ± 23,2 µg h/ml) (glejte poglavje 5.1). Razen v najmlajši starostni skupini (od 0 do 5 let) je bila povprečna AUC pri pediatričnih bolnikih podobna kot pri odraslih bolnikih z visoko tveganim stadijem II-IV raka dojke, ki so dobili 100 µg/kg pegfilgrastima po dokončanju doksorubicina/docetaksela (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki iz konvencionalnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih so razkrili pričakovane farmakološke učinke, ki so zajemali zvišanje števila levkocitov, mieloidno hiperplazijo v kostnem mozgu, ekstramedularno hematopoezo in zvečanje vranice.

Pri potomcih brejih podgan, ki so jim subkutano dali pegfilgrastim, niso opazili neželenih učinkov, pri kuncih pa so pokazali, da pegfilgrastim v kumulativnih odmerkih, ki so približno 4-krat višji od priporočenega odmerka za človeka, povzročata toksičnost za zarodek/plod (izgubo zarodka), česar pa niso videli, ko so breje kunčje samice izpostavili priporočenemu odmerku za človeka. V študijah na podganah so pokazali, da utegne pegfilgrastim prehajati posteljico. Študije na podganah so pokazale,

da subkutano dajanje pegfilgrastima ne vpliva na sposobnost razmnoževanja, plodnost, obdobje estrusa, dneve med parjenjem in koitusom ter intrauterino preživetje. Pomen teh ugotovitev za ljudi ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev acetat*
sorbitol (E 420)
polisorbat 20
voda za injekcije
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

* Natrijev acetat je pripravljen z mešanjem natrijevega acetata trihidrata in oetne kisline.

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravilo se ne sme mešati z drugimi zdravili, predvsem z raztopinami natrijevega klorida.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Zdravilo Pelmeg sme biti izpostavljeno sobni temperaturi (ne nad 30 °C) za enkratno obdobje, ki ne sme preseči 96 ur. Zdravilo Pelmeg, ki je bilo na sobni temperaturi več kot 96 ur, je treba zavreči.

Ne zamrzujte. Nehotena izpostavitve temperaturam pod lediščem za največ dve obdobji, od katerih nobeno ne traja dlje kot 72 ur, nima negativnega vpliva na stabilnost zdravila Pelmeg.

Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Napolnjena injekcijska brizga (iz stekla tipa I) z zaporko iz bromobutilne gume in iglo iz nerjavnega jekla z avtomatskim ščitnikom igle.

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 0,6 ml raztopine za injiciranje. Pakiranje z eno napolnjeno injekcijsko brizgo v pretisnem omotu.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Pred uporabo morate raztopino zdravila Pelmeg pregledati glede vidnih delcev. Injicirati smete samo raztopino, ki je bistra in brezbarvna.

Zaradi čezmernega stresanja se lahko pegfilgrastim agregira, s čimer postane biološko neaktiven.

Pred uporabo brizge pustite, da se napolnjena injekcijska brizga 30 minut segreje na sobno temperaturo.

Neuporabljen zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Mundipharma Corporation (Ireland) Limited,
United Drug House Magna Drive, Magna Business Park,
Citywest Road, Dublin 24,
Irska

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/18/1328/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 20. november 2018
Datum zadnjega podaljšanja: 20. november 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobni podatki o tem zdravilu so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

3P BIOPHARMACEUTICALS SL
C/ Mocholi 2, Poligono Industrial Mocholi
31110 Noain
Španija

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

PharmaKorell GmbH
Georges-Köhler-Str. 2,
79539 Loerrach
Nemčija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA BRIZGO V PRETISNEM OMOTU

1. IME ZDRAVILA

Pelmeq 6 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
pegfilgrastim

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 6 mg pegfilgrastima v 0,6 ml (10 mg/ml) raztopine za injiciranje.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev acetat, sorbitol (E 420), polisorbit 20 in voda za injekcije.
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 napolnjena injekcijska brizga z avtomatskim ščitnikom igle (0,6 ml)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za enkratno uporabo
za subkutano uporabo

Pomembno: Pred ravnanjem z napolnjeno injekcijsko brizgo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Izogibajte se močnemu stresanju.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte!

Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mundipharma Corporation (Ireland) Limited,
United Drug House Magna Drive, Magna Business Park,
Citywest Road, Dublin 24,
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1328/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Pelmeg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT Z BRIZGO

1. IME ZDRAVILA

Pelmeg 6 mg raztopina za injiciranje
pegfilgrastim

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mundipharma

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Logotip

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA BRIZGE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Pelmeg 6 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
pegfilgrastim
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,6 ml

6. DRUGI PODATKI

Mundipharma

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Pelmeg 6 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi pegfilgrastim

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Pelmeg in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Pelmeg
3. Kako uporabljati zdravilo Pelmeg
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Pelmeg
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Pelmeg in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Pelmeg vsebuje učinkovino pegfilgrastim. Pegfilgrastim je beljakovina, biotehnološko pridobljena iz bakterij *E. coli*. Spada v skupino beljakovin, imenovanih citokini, in je zelo podobna naravni beljakovini (t. i. granulocitne kolonije spodbujajočemu faktorju), ki nastaja v telesu.

Zdravilo Pelmeg se uporablja pri odraslih bolnikih za skrajšanje trajanja nevtropenije (zmanjšano število belih krvničk) in zmanjševanje pojavljanja febrilne nevtropenije (zmanjšano število belih krvničk z zvišano telesno temperaturo), ki ju lahko povzroča uporaba citotoksične kemoterapije (zdravila, ki uničujejo hitro rastoče celice). Bele krvničke so pomembne, ker se pomagajo vašemu telesu boriti proti okužbam. Te celice so zelo občutljive za učinke kemoterapije, ki lahko povzroči zmanjšanje števila teh celic v vašem telesu. Če bele krvničke padejo na nizko raven, jih lahko v telesu ne ostane dovolj, da bi se lahko borile proti bakterijam, in nevarnost okužb se bo pri vas zvečala.

Vaš zdravnik vam je predpisal zdravilo Pelmeg, da bi spodbudilo vaš kostni mozeg (tisti del kosti, ki izdeluje krvničke) k izdelavi več belih krvničk, ki pomagajo vašemu telesu boriti se proti okužbam.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Pelmeg

Ne uporabljajte zdravila Pelmeg

- če ste alergični na pegfilgrastim, filgrastim, beljakovine, ki izvirajo iz *E. coli*, ali katero koli sestavino tega zdravila.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Pelmeg se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če se vam pojavi alergijska reakcija, vključno s šibkostjo, padcem krvnega tlaka, težavami z dihanjem, otekanjem obraza (anafilaksa), pordelostjo in navali vročine, izpuščajem na koži in predeli kože, ki srbijo.
- če začnete kašljati, se vam zviša telesna temperatura in začnete težko dihati. To je lahko znak sindroma akutne dihalne stiske (ARDS).
- če se vam pojavi kateri od naslednjih neželenih učinkov ali kombinacija teh neželenih učinkov:
 - oteklost ali zabuhlost, ki jo lahko spremlja manj pogostejše odvajanje urina, težko dihanje, oteklost trebuha in občutek polnosti ter splošen občutek utrujenosti.To so lahko simptomi motnje, imenovane "sindrom kapilarne prepustnosti", ki povzroči puščanje krvi iz drobnih krvnih žilic v telesu. Glejte poglavje 4.
- če začutite bolečino levo zgoraj v trebuhu ali v predelu lopatice. To je lahko znak, da imate težave z vranico (splenomegalija).
- če ste nedavno imeli hudo okužbo pljuč (pljučnico), tekočino v pljučih (pljučni edem), vnetje pljuč (intersticijsko pljučno bolezen) ali nenormalen izvid rentgenskega slikanja pljuč (pljučne infiltrate).
- če ste seznanjeni z morebitnimi spremembami števila krvnih celic (npr. s povečanjem števila belih krvničk ali anemijo) ali z zmanjšanim številom krvnih ploščic v krvi, kar zmanjša sposobnost strjevanja krvi (trombocitopenija). Zdravnik vas bo morda moral natančneje kontrolirati.
- če imate srpastocelično anemijo. Zdravnik bo lahko natančneje kontroliral vaše stanje.
- če imate raka dojke ali pljučnega raka, lahko zdravilo Pelmeg v kombinaciji s kemoterapijo in/ali zdravljenjem z obsevanjem poveča vaše tveganje za predrakavo krvno bolezen, imenovano mielodisplastični sindrom (MDS), ali krvnega raka, imenovanega akutna mieloična levkemija (AML). Simptomi lahko vključujejo utrujenost, vročino in nagnjenost k podplutbam ali krvavenju.
- če se vam pojavijo nenadni znaki alergije, kot so izpuščaj, srbečica ali koprivnica na koži, otekanje obraza, ustnic, jezika ali drugih delov telesa, kratka sapa, piskajoče ali oteženo dihanje. To so lahko znaki hude alergijske reakcije.
- če imate simptome vnetja aorte (velike žile, ki prenaša kri od srca po telesu), o tem so redko poročali pri bolnikih z rakom in zdravih darovalcih. Simptomi lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo, bolečine v trebuhu, slabo počutje, bolečine v hrbtu in zvišane vrednosti vnetnih označevalcev. Povejte zdravniku, če se pri vas pojavijo ti simptomi.

Zdravnik vam bo redno kontroliral kri in urin, kajti zdravilo Pelmeg lahko okvari drobne filtre v ledvicah (povzroči glomerulonefritis).

Ob uporabi zdravila Pelmeg so poročali o hudih kožnih reakcijah (Stevens-Johnsonov sindrom). Če opazite katerega od simptomov, opisanih v poglavju 4, prenehajte uporabljati zdravilo Pelmeg in nemudoma poiščite zdravniško pomoč.

S svojim zdravnikom se posvetujte o tveganjih za nastanek krvnega raka. Če se vam bodo pojavili ali je verjetno, da se vam bodo pojavili krvni raki, ne smete uporabljati zdravila Pelmeg, razen če vam to naroči zdravnik.

Izguba odziva na pegfilgrastim

Če se ne odzivate več na zdravljenje s pegfilgrastimom ali z njim ni mogoče vzdrževati odziva, bo zdravnik preučil razloge za to, vključno s tem ali so se vam pojavila protitelesa, ki nevtralizirajo delovanje pegfilgrastima.

Druga zdravila in zdravilo Pelmeg

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo. Zdravila Pelmeg pri nosečnicah niso preskusili. Pomembno je, da poveste zdravniku, če:

- ste noseči,
- mislite, da bi lahko bili noseči, ali
- načrtujete zanositev.

Če med zdravljenjem z zdravilom Pelmeg zanosite, o tem obvestite zdravnika.

Če uporabljate zdravilo Pelmeg, morate prenehati dojit, razen če vam zdravnik ne naroči drugače.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Pelmeg nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Pelmeg vsebuje sorbitol (E 420) in natrijev acetat

To zdravilo vsebuje 30 mg sorbitola v eni napolnjeni injekcijski brizgi, kar je enako 50 mg/ml.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 6 mg odmerka, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako uporabljati zdravilo Pelmeg

Zdravilo Pelmeg je namenjeno uporabi pri odraslih, starih 18 ali več let.

Natančno upoštevajte zdravnikova navodila glede uporabe zdravila Pelmeg. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Običajni odmerek je ena 6-miligramska subkutana injekcija (podkožna injekcija) z uporabo napolnjene injekcijske brizge, ki jo morate prejeti vsaj 24 ur po zadnjem odmerku kemoterapije na koncu vsakega cikla kemoterapije.

Zdravila Pelmeg ne smete močno stresati, ker to lahko vpliva na njegovo delovanje.

Samoinjiciranje zdravila Pelmeg

Mogoče se bo zdravnik odločil, da bi bilo za vas prikladneje, če si zdravilo Pelmeg injicirate sami. Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta pokazala, kako si boste sami dajali injekcije. Če vas samoinjiciranja še niso naučili, si ne poskušajte sami dajati injekcij.

Nadaljnja navodila za samoinjiciranje zdravila Pelmeg si preberite v poglavju na koncu tega navodila za uporabo.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Pelmeg, kot bi smeli

Če uporabite več zdravila Pelmeg, kot bi smeli, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Če ste si pozabili injicirati zdravilo Pelmeg

Če ste pozabili odmerek zdravila Pelmeg, se posvetujte z zdravnikom glede tega, kdaj si boste injicirali naslednji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravniku morate nemudoma povedati, če se vam pojavi kateri od naslednjih neželenih učinkov ali kombinacija teh neželenih učinkov:

- oteklost ali zabuhlost, ki jo lahko spremlja manj pogostejše odvajanje urina, težko dihanje, oteklost trebuha in občutek polnosti ter splošen občutek utrujenosti. Ti simptomi se na splošno pojavijo hitro.

To so lahko simptomi občasne motnje (pojavi se lahko pri do 1 od 100 oseb), imenovane "sindrom kapilarne prepustnosti", ki povzroči puščanje krvi iz drobnih krvnih žilic v telesu, in zahteva nujno zdravniško pomoč.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- bolečine v kosteh. Zdravnik vam bo povedal, kaj lahko vzamete za lajšanje bolečin v kosteh.
- siljenje na bruhanje in glavoboli.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- bolečina na mestu injiciranja
- splošne bolečine ter bolečine v sklepih in mišicah
- pojavijo se lahko nekatere spremembe v krvi, vendar jih zaznamo z rutinskimi krvnimi preiskavami. Število belih krvničk se vam lahko za krajše časovno obdobje poveča. Število krvnih ploščic se vam lahko zmanjša, kar lahko povzroči nastajanje podplutb.

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- reakcije alergijske vrste, vključno s pordelostjo in zardevanjem, izpuščajem na koži in dvignjenimi predeli kože, ki srbijo.
- resne alergijske reakcije, vključno z anafilaksijo (slabotnost, padec krvnega tlaka, težave z dihanjem, otekanje obraza).
- povečana vranica.
- ruptura vranice. Nekateri primeri rupture vranice so bili usodni. Pomembno je, da nemudoma pokličete svojega zdravnika, če se pojavi bolečina v zgornjem levem delu trebuha ali v predelu leve rame, saj je lahko povezana s težavami z vašo vranico.
- težave pri dihanju. Če kašljate, imate vročino in težko dihate, o tem obvestite svojega zdravnika.
- Sweetov sindrom (izbočene, boleče spremembe slivove barve na okončinah in včasih tudi na obrazu in vratu z zvišano telesno temperaturo), vendar tu lahko vplivajo tudi drugi dejavniki.
- kožni vaskulitis (vnetje krvnih žil v koži)
- okvara drobnih filtrov v ledvicah (glomerulonefritis)
- pordelost na mestu injiciranja
- izkašljevanje krvi (hemoptiza)
- boleznj krvi (mielodisplastični sindrom [MDS] ali akutna mieloična levkemija [AML]).

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1 000 bolnikov)

- vnetje aorte (velika žila, ki prenaša kri od srca po telesu), glejte poglavje 2.
- krvavitev iz pljuč (pljučna krvavitev)
- Stevens-Johnsonov sindrom, ki se lahko pojavi kot rdečkaste lise v obliki tarče ali krožne lise na trupu, pogosto z mehurčki na sredini, luščenje kože, razjede v ustih, grlu, nosu, genitalijah in očeh, pred tem pa se lahko pojavijo vročina in gripi podobni simptomi. Če se vam pojavijo ti

simptomi, prenehajte uporabljati zdravilo Pelmeg in se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali poiščite zdravniško pomoč. Glejte tudi poglavje 2.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Pelmeg

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na nalepki injekcijske brizge poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Zdravilo Pelmeg smete vzeti iz hladilnika in ga hraniti pri sobni temperaturi (pod 30 °C) največ 4 dni dolgo. Ko injekcijsko brizgo vzamete iz hladilnika in le-ta doseže sobno temperaturo (pod 30 °C), jo morate v 4 dneh porabiti ali pa zavreči.

Ne zamrzujte. Zdravilo Pelmeg je mogoče uporabiti, če je bilo nehote zamrznjeno za največ dve obdobji, od katerih nobeno ni trajalo dlje kot 72 ur.

Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne uporabite tega zdravila, če opazite, da je zdravilo motno ali da v njem plavajo delci.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Pelmeg

- Učinkovina je pegfilgrastim. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 6 mg pegfilgrastima v 0,6 ml raztopine.
- Pomožne snovi so natrijev acetat, sorbitol (E 420), polisorbit 20 in voda za injekcije. Glejte poglavje 2.

Izgled zdravila Pelmeg in vsebina pakiranja

Zdravilo Pelmeg je bistra, brezbarvna raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (6 mg/0,6 ml).

Ena škatla vsebuje 1 napolnjeno stekleno injekcijsko brizgo s pričvrščeno iglo iz nerjavnega jekla in pokrovčkom igle. Na voljo je napolnjena injekcijska brizga z avtomatičnim ščitnikom igle.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Mundipharma Corporation (Ireland) Limited,
United Drug House Magna Drive, Magna Business Park,
Citywest Road, Dublin 24,
Irska

Proizvajalec

PharmaKorell GmbH
Georges-Köhler-Str. 2,
D-79539 Lörrach
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Mundipharma BV
Tél/Tel: +32 2 358 54 68
info@mundipharma.be

България

ТП „Мундифарма Гезелшафт м.б.Х.“
Тел.: + 359 2 962 13 56
mundipharma@mundipharma.bg

Česká republika

Mundipharma Gesellschaft m.b.H.,
organizační složka
Tel: + 420 296 188 338
office@mundipharma.cz

Danmark

Mundipharma A/S
Tlf: + 45 45 17 48 00
nordics@mundipharma.dk

Deutschland

Mundipharma GmbH
Tel: + 49 (0) 69 506029-000
info@mundipharma.de

Eesti

Medis Pharma Lithuania
Tel: +37052512550
medis.lt@medis.com

Ελλάδα

Mundipharma Corporation (Ireland) Limited
Τηλ: + 353 1 206 3800

España

Mundipharma Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 91 3821870
infomed@mundipharma.es

Lietuva

EGIS Pharmaceuticals PLC atstovybė
Tel.:+ 370 5 231 4658
info@egis.lt

Luxembourg/Luxemburg

Mundipharma BV
Tél/Tel: +32 2 358 54 68
info@mundipharma.be

Magyarország

Egis Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 803 5555
mailbox@egis.hu

Malta

Mundipharma Corporation (Ireland) Limited
Tel: +353 1 206 3800

Nederland

Mundipharma Pharmaceuticals B.V.
Tel: + 31 (0)33 450 82 70
info@mundipharma.nl

Norge

Mundipharma AS
Tlf: + 47 67 51 89 00
nordics@mundipharma.dk

Österreich

Mundipharma Gesellschaft m.b.H.
Tel: +43 (0)1 523 25 05-0
info@mundipharma.at

Polska

Mundipharma Polska Sp. z o.o.
Tel.: + (48 22) 866 87 12
biuro@mundipharma.pl

France

MUNDIPHARMA SAS
Tél: +33 1 40 65 29 29
infomed@mundipharma.fr

Hrvatska

Medis Adria d.o.o
Tel: + 385 (0) 1 230 34 46
medis.hr@medis.com

Ireland

Mundipharma Pharmaceuticals Limited
Tel: +353 1 206 3800

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000
icepharma@icepharma.is

Italia

Mundipharma Pharmaceuticals Srl
Tel: +39 02 3182881
infomedica@mundipharma.it

Κύπρος

Mundipharma Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22 815656
info@mundipharma.com.cy

Latvija

EGIS Pharmaceuticals PLC parstavnecibas
Tel: + 371 676 13 859
info@egis.lv

Portugal

Mundipharma Farmacêutica Lda
Tel: +351 21 901 31 62
med.info@mundipharma.pt

România

Egis Rompharma SRL
Tel: +40 21 412 00 17
office@egis.ro

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: +386 158969 00
medis.si@medis.com

Slovenská republika

Mundipharma Ges.m.b.H.-o.z.
Tel: + 4212 6381 1611
mundipharma@mundipharma.sk

Suomi/Finland

Mundipharma Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 8520 2065
nordics@mundipharma.dk

Sverige

Mundipharma AB
Tel: + 46 (0)31 773 75 30
nordics@mundipharma.dk

United Kingdom (Northern Ireland)

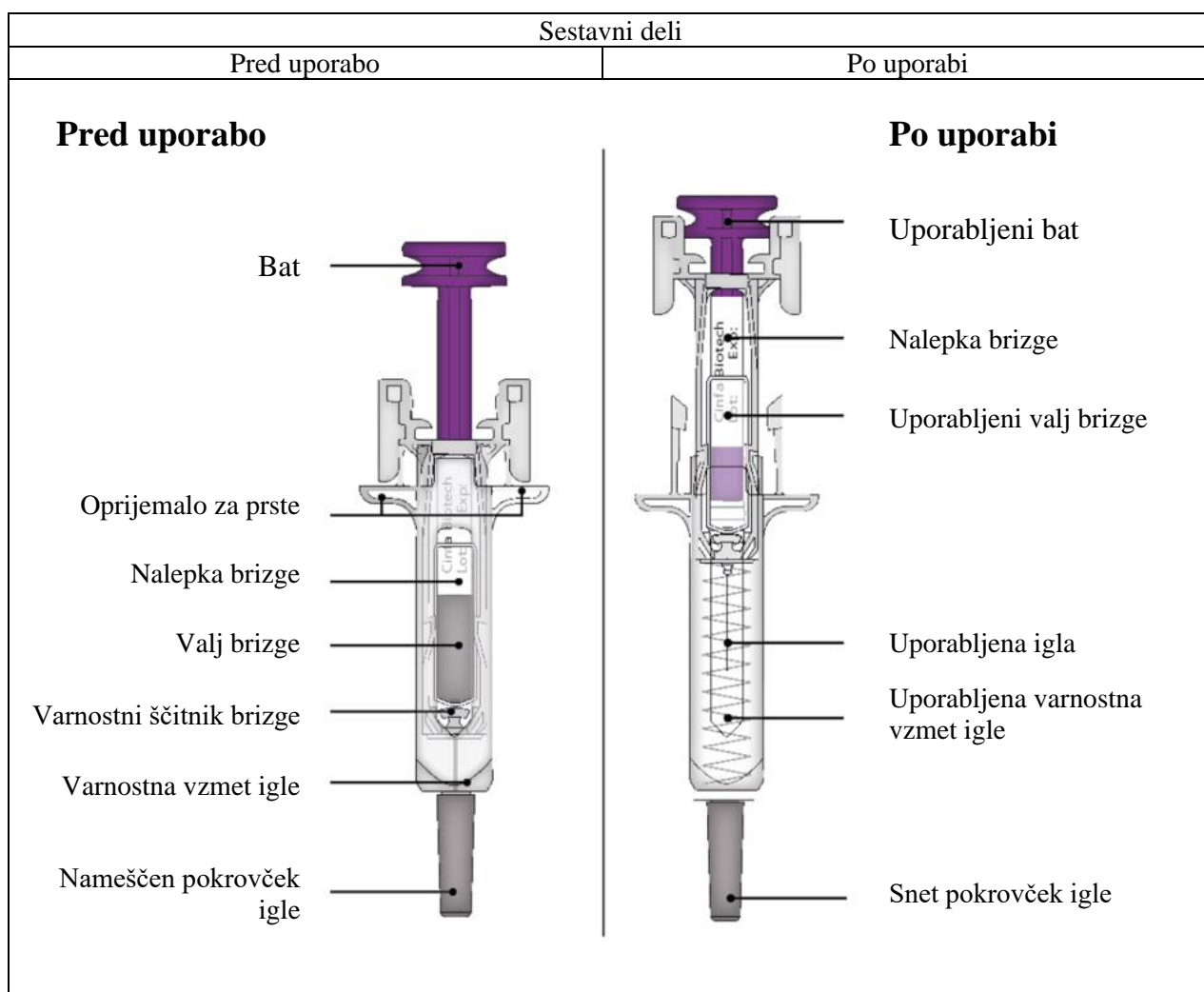
Mundipharma Pharmaceuticals Limited
Tel: +353 1 206 3800

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne .

Drugi viri informacij

Podrobni podatki o tem zdravilu so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu/>

Navodilo za uporabo:

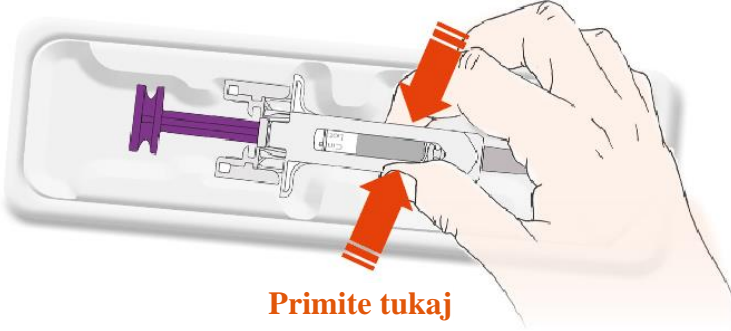


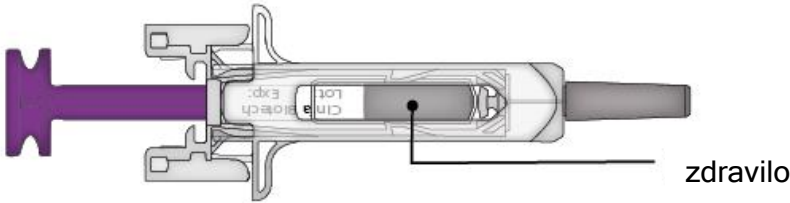
Pomembno

Pred uporabo zdravila Pelmeg v napolnjeni injekcijski brizgi z avtomatskim ščitnikom igle preberite te pomembne informacije:

- Pomembno je, da si injekcij ne poskušate dajati sami, dokler vas tega ne nauči zdravnik ali zdravstveni delavec.
 - Zdravilo Pelmeg se daje kot injekcija v tkivo tik pod kožo (subkutano injiciranje).
 - ✗ **Ne odstranite** pokrovčka igle z napolnjene injekcijske brizge, dokler niste pripravljeni za injiciranje.
 - ✗ **Ne uporabite** napolnjene injekcijske brizge, če je ta pred tem padla na trdo površino. Uporabite novo napolnjeno injekcijsko brizgo in se posvetujte s svojim zdravnikom ali zdravstvenim delavcem.
 - ✗ **Ne poskušajte** aktivirati napolnjene injekcijske brizge pred injiciranjem.
 - ✗ **Ne poskušajte** odstraniti prozornega varnostnega ščitnika z napolnjene injekcijske brizge.
 - ✗ **Ne poskušajte** odstraniti nalepke z valja napolnjene injekcijske brizge pred dajanjem injekcije.
- Če imate kakšna vprašanja, se obrnite na svojega zdravnika ali zdravstvenega delavca.

1. korak: Priprava	
A	Vzemite podlogo z napolnjeno injekcijsko brizgo iz pakiranja in pripravite opremo, potrebno za injiciranje: alkoholne zložence, kosom vate ali zloženeč gaze, obliž in vsebnik za ostre odpadke (ni priloženo).
Da injiciranje ne bo neprijetno, pustite napolnjeno injekcijsko brizgo približno 30 minut pred injiciranjem na sobni temperaturi. Skrbno si umijte roke z milom in vodo.	
Novo napolnjeno injekcijsko brizgo in ostalo opremo položite na čisto, dobro osvetljeno delovno površino.	
<ul style="list-style-type: none"> ✗ Ne poskušajte ogrevati brizge z viri toplote, kot sta vroča voda ali mikrovalovna pečica. ✗ Napolnjene injekcijske brizge ne puščajte izpostavljene neposredni sončni svetlobi. ✗ Napolnjene injekcijske brizge ne stresajte. ✗ Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte nedosegljivo otrokom! 	

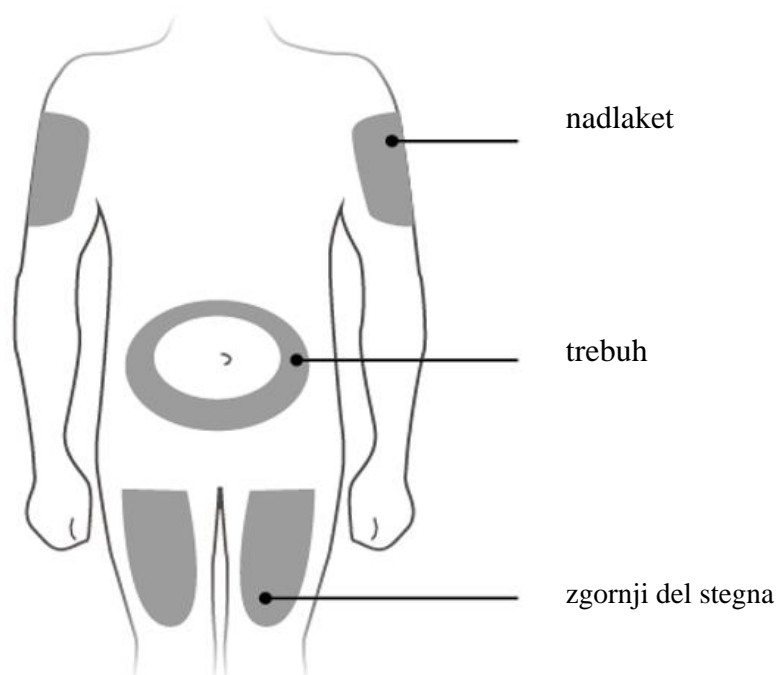
B	Odprite podlogo, tako da z nje odlepите pokrivno folijo. Napolnjeno injekcijsko brizgo vzemite iz podloge tako, da jo primete za njen varnostni ščitnik.
 <p>Primate tukaj</p>	
Zaradi varnosti:	
<ul style="list-style-type: none"> ✗ Ne primite brizge za bat. ✗ Ne primite brizge za pokrovček igle. 	

C	Preglejte zdravilo in napolnjeno injekcijsko brizgo.
 <p>zdravilo</p>	
<ul style="list-style-type: none"> ✗ Napolnjene injekcijske brizge ne uporabite, če: <ul style="list-style-type: none"> • je zdravilo motno ali so v njem delci. Biti mora bistra in brezbarvna tekočina. • se kateri koli del zdi počen ali zlomljen. • pokrovček igle manjka ali ni trdno nameščen. • je že preteklo zadnji dan meseca, navedenega v datumu izteka roka uporabnosti, ki je natisnjen na nalepki. <p>V vsakem od teh primerov se posvetujte s svojim zdravnikom ali zdravstvenim delavcem.</p>	

2. korak: Pripravite se

A

Temeljito si umijte roke. Pripravite in očistite mesto za injiciranje.



Zdravilo lahko injicirate v:

- zgornji del stegna.
- trebuh (razen v predelu 5 cm okrog popka).
- zunanji del nadlakti (le v primeru, če vam injekcijo da kdo drug).

Mesto injiciranja očistite z alkoholnim zložencem. Pustite, da se koža posuši.

✘ Pred injiciranjem se **ne dotikajte** mesta injiciranja.

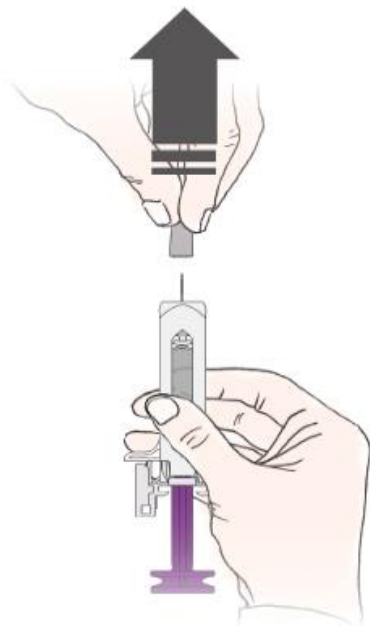


Ne injicirajte v predele, kjer je koža občutljiva, podpluta, pordela ali trda.

Izognite se injiciranju v predele, kjer so brazgotine ali strije.

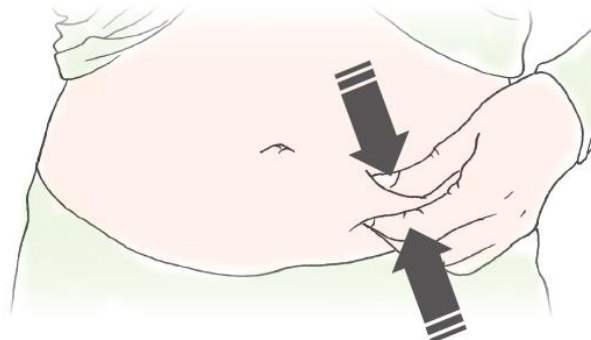
B

Skrbno potegnite pokrovček igle naravnost z nje in proč od vašega telesa.



C

Stisnite mesto injiciranja, da boste ustvarili trdno površino.



Pomembno je, da držite kožo med injiciranjem stisnjeno.

3. korak: Injiciranje

A

Držite kožno gubo. ZABODITE iglo v kožo.



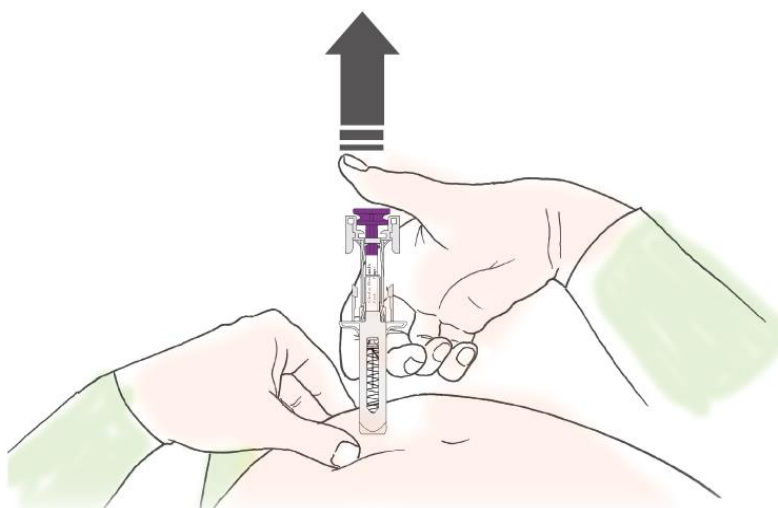
Ne dotikajte se očiščenega predela kože.

B POTISKAJTE bat počasi in s stalnim pritiskom povsem do konca, dokler ne začutite ali zaslišite "tlesk".



Pomembno je, da potisnete vse do "tleska", saj le tako injicirate celotni odmerek.

C DVIGNITE palec. Potem brizgo ODMAKNITE s kože.



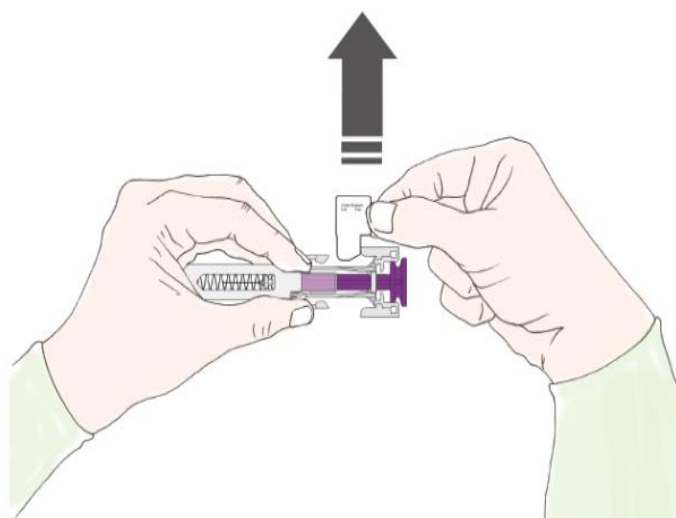
Ko boste bat sprostili, bo varnostni ščitnik injekcijske brizge varno pokril injekcijsko iglo.

✘ Pokrovčka igle **ne nameščajte** nazaj na uporabljeno injekcijsko brizgo.

Samo za zdravstveno osebje

Tržno ime in številko serije uporabljenega zdravila je treba jasno dokumentirati v bolnikovo kartoteko.

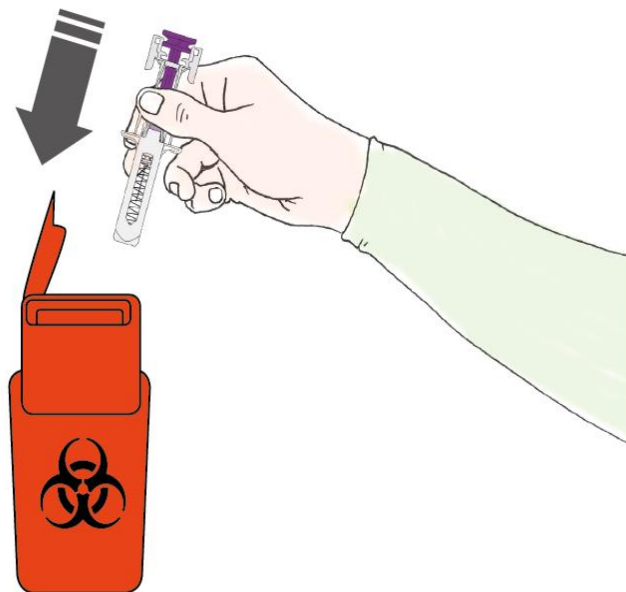
Odstranite in shranite nalepko z napolnjene injekcijske brizge.



Obrnite bat tako, da nalepko premaknete na mesto, s katerega jo boste lahko odstranili.

4. korak: Zaključek

A Zavrzite uporabljeno injekcijsko brizgo in drugo opremo v vsebnik za ostre odpadke.



Zdravilo odvrzite v skladu z lokalnimi predpisi. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

Brizgo in vsebnik za ostre odpadke shranjujte nedosegljivo otrokom!

- ✘ Napolnjene injekcijske brizge **ne smete** uporabiti znova.
- ✘ Napoljenih injekcijskih brizg **ne smete** reciklirati ali jih odvreči med gospodinjske odpadke.

B Preglejte mesto injiciranja.

Če opazite kri, na mesto injiciranja pritisnite s kosmom vate ali zložencem gaze. Mesta injiciranja **ne drgnite**. Če je treba, namestite obliž.