

## SAŽETAK O KARAKTERISTIKAMA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Pelgraz 6 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Pelgraz 6 mg otopina za injekciju u napunjenom injektoru

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Pelgraz 6 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 6 mg pegfilgrastima\* u 0,6 ml otopine za injekciju. Koncentracija iznosi 10 mg/ml samo na temelju proteinskog dijela\*\*.

Pelgraz 6 mg otopina za injekciju u napunjenom injektoru

Jedan napunjeni injektor sadrži 6 mg pegfilgrastima\* u 0,6 ml otopine za injekciju. Koncentracija iznosi 10 mg/ml samo na temelju proteinskog dijela\*\*.

\* Proizveden u stanicama *Escherichia coli* tehnologijom rekombinantne DNK i zatim konjugiran s polietilenglikolom (PEG).

\*\* Koncentracija iznosi 20 mg/ml ako se uključi i PEG.

Potentnost ovog lijeka ne smije se uspoređivati s potentnošću drugih pegiliranih ili nepegiliranih proteina iste terapijske skupine. Za više informacija vidjeti dio 5.1.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna napunjena štrcaljka ili napunjeni injektor sadrži 30 mg sorbitola (E420).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra, bezbojna otopina za injekciju.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Skraćenje trajanja neutropenije i smanjenje incidencije febrilne neutropenije u odraslih bolesnika koji se liječe citotoksičnom kemoterapijom zbog maligne bolesti (izuzev kronične mijeloične leukemije i mijelodisplastičkih sindroma).

## 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Pelgraz mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u onkologiji i/ili hematologiji.  
Doziranje

### Doziranje

Jednokratna doza lijeka Pelgraz od 6 mg (jedna napunjena štrcaljka ili napunjeni injektor) preporučuje se uz svaki kemoterapijski ciklus, najmanje 24 sata nakon primjene citotoksične kemoterapije.

### Posebne populacije

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Pelgraza u djece i adolescenata nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

#### Bolesnici s oštećenom bubrežnom funkcijom

Ne preporučuje se promjena doze u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom, uključujući i one s terminalnim stadijem bolesti bubrega.

### Način primjene

Pelgraz je namijenjen za supkutanu primjenu. Injekcije je potrebno primijeniti supkutanom putem u bedro, abdomen ili nadlakticu.

Za uputu o rukovanju s lijekom prije primjene vidjeti dio 6.6.

## 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

## 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv primijenjenog lijeka mora se jasno evidentirati.

### Akutna mijeloična leukemija (AML)

Ograničeni klinički podaci upućuju na usporediv učinak pegfilgrastima i filgrastima na vrijeme potrebno za oporavak od teške neutropenije u bolesnika s de novo AML-om (vidjeti dio 5.1). Međutim, dugoročni učinci pegfilgrastima na AML nisu ustanovljeni, stoga se lijek mora primjenjivati s oprezom u toj populaciji bolesnika.

G-CSF može potaknuti rast mijeloičnih stanica in vitro, a slični učinci mogu se vidjeti i kod nekih nemijeloičnih stanica in vitro.

Sigurnost i djelotvornost pegfilgrastima nije ispitivana u bolesnika s mijelodisplastičnim sindromom, kroničnom mijeloičnom leukemijom te u bolesnika sa sekundarnom AML-om, stoga se lijek ne smije primjenjivati u tih bolesnika. Osobitu pozornost treba obratiti na razlikovanje dijagnoze blastične transformacije u kroničnoj mijeloičnoj leukemiji od AML-a.

Sigurnost i djelotvornost primjene pegfilgrastima u bolesnika s de novo AML-om mladih od 55 godina s citogenetskim nalazom t(15;17) nisu utvrđeni.

Nisu provedena ispitivanja sigurnosti i djelotvornosti pegfilgrastima u bolesnika koji primaju visokodoznu kemoterapiju. Ovaj lijek se ne smije koristiti kako bi se povisila doza citotoksične kemoterapije iznad doza utvrđenih režima doziranja.

### Plućne nuspojave

Plućne nuspojave, posebice intersticijska upala pluća, prijavljene su nakon primjene faktora stimulacije rasta granulocita (G-CSF). Većem riziku mogu biti izloženi bolesnici koji su nedavno preboljeli plućne infiltrate ili upalu pluća (vidjeti dio 4.8).

Pojava plućnih simptoma, kao što su kašalj, vrućica i dispneja, povezanih s radiološkim znacima plućnih infiltrata i pogoršanjem funkcije pluća uz povišen broj neutrofila mogu biti početni znaci akutnog sindroma respiratornog distresa u odraslih (engl. acute respiratory distress syndrome, ARDS). U takvim slučajevima prema procjeni liječnika primjenu pegfilgrastima treba prekinuti i primijeniti odgovarajuće liječenje (vidjeti dio 4.8).

### Glomerulonefritis

Prijavljen je glomerulonefritis u bolesnika koji su primali filgrastim i pegfilgrastim. Općenito su se slučajevi glomerulonefritisa riješili nakon smanjenja doze ili prestanka primjene filgrastima i pegfilgrastima. Preporučuje se praćenje rezultata analize urina.

### Sindrom povećane propusnosti kapilara

Sindrom povećane propusnosti kapilara prijavljen je nakon primjene G-CSF-a, a karakteriziraju ga hipotenzija, hipoalbuminemija, edemi i hemokoncentracija. Bolesnike koji razviju sindrom povećane propusnosti kapilara mora se pažljivo nadzirati i primijeniti uobičajenu simptomatsku terapiju, koja može uključivati i potrebu za intenzivnim liječenjem (vidjeti dio 4.8).

### Splenomegalija i ruptura slezene

Nakon primjene pegfilgrastima prijavljeni su obično asimptomatski slučajevi splenomegalije i slučajevi rupture slezene, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Zbog toga veličinu slezene treba pažljivo nadzirati (npr. klinički pregled, ultrazvuk). Mogućnost rupture slezene treba uzeti u obzir u bolesnika koji se žale na bol u lijevom gornjem dijelu abdomena ili vrhu ramena.

### Trombocitopenija i anemija

Liječenje pegfilgrastimom u monoterapiji ne isključuje razvoj trombocitopenije niti anemije uslijed liječenja punom dozom mijelosupresivne kemoterapije prema propisanom rasporedu. Preporučuje se redovito praćenje broja trombocita i hematokrita. Potreban je poseban oprez pri primjeni pojedinačnih ili kombiniranih kemoterapeutika za koje se zna da uzrokuju tešku trombocitopeniju.

### Mijelodisplastični sindrom i akutna mijeloična leukemija u bolesnika s rakom dojke i pluća

U opservacijskom ispitivanju nakon stavljanja lijeka na tržište, pegfilgrastim je zajedno s kemoterapijom i/ili radioterapijom bio povezan s razvojem mijelodisplastičnog sindroma (MDS) i akutne mijeloične leukemije (AML) u bolesnika s rakom dojke i pluća (vidjeti dio 4.8). Pratite bolesnike s rakom dojke i pluća zbog znakova i simptoma MDS-a/AML-a.

### Anemija srpastih stanica

Krize srpastih stanica povezane su s primjenom pegfilgrastima u bolesnika koji imaju nasljedno obilježje srpastih stanica ili bolest srpastih stanica (vidjeti dio 4.8). Stoga liječnici trebaju s oprezom prepisivati pegfilgrastim u bolesnika s nasljednim obilježjem srpastih stanica ili s bolesti srpastih stanica, pažljivo pratiti odgovarajuće kliničke i laboratorijske parametre te paziti na moguću povezanost ovog lijeka s povećanjem slezene i vazookluzivnom krizom.

### Leukocitoza

Broj leukocita od  $100 \times 10^9/L$  ili više primijećen je u manje od 1 % bolesnika koji su primali pegfilgrastim. Nisu prijavljene nuspojave koje bi se mogle izravno pripisati tom stupnju leukocitoze.

Takav je porast broja leukocita prolazan, tipično se uočava od 24 do 48 sati nakon primjene lijeka i u skladu je s farmakodinamičkim učincima ovog lijeka. U skladu s kliničkim učincima i mogućnošću razvoja leukocitoze, tijekom trajanja liječenja treba redovito kontrolirati broj leukocita. Ako broj leukocita nakon očekivane najniže vrijednosti prelazi  $50 \times 10^9/L$ , liječenje ovim lijekom treba odmah prekinuti.

#### Preosjetljivost

Kod bolesnika liječenih pegfilgrastimom prijavljena je preosjetljivost, uključujući anafilaktičke reakcije, koja se može javiti kod prvog ili sljedećeg liječenja. Liječenje pegfilgrastimom se mora trajno prekinuti u bolesnika koji razviju klinički značajnu preosjetljivost. Pegfilgrastim se ne smije primjenjivati kod bolesnika s preosjetljivošću na pegfilgrastim ili filgrastim u anamnezi. Ako dođe do ozbiljne alergijske reakcije, treba primijeniti odgovarajuću terapiju te pažljivo pratiti stanje bolesnika kroz nekoliko dana.

#### Stevens Johnsonov sindrom (SJS)

SJS, koji može biti životno ugrožavajući ili smrtonosan, rijetko je prijavljen kod liječenja pegfilgrastimom. Ako se tijekom primjene pegfilgrastima u bolesnika razvio SJS, ni u jednom trenutku se ne smije ponovno započeti tog bolesnika liječiti pegfilgrastimom.

#### Imunogenost

Kao i kod svih terapijskih proteina, postoji mogućnost izazivanja imunološkog odgovora. Stopa stvaranja antitijela protiv pegfilgrastima je u pravilu niska. Vezujuća antitijela pojavljuju se kao što se očekuje kod svih bioloških lijekova, međutim do sada nisu povezana s neutralizirajućom aktivnosti.

#### Aortitis

Nakon primjene filgrastima ili pegfilgrastima u zdravih ispitanika i bolesnika s rakom prijavljen je aortitis. Simptomi koji su se javljali su vrućica, bol u trbuhu, malaksalost, bol u leđima i povišeni upalni markeri (npr. C-reaktivni protein i broj bijelih krvnih stanica). U većini slučajeva aortitis je dijagnosticiran CT snimkom i obično se povlačio nakon prekida primjene filgrastima ili pegfilgrastima. Vidjeti također dio 4.8.

#### Mobilizacija perifernih krvotvornih matičnih stanica

Sigurnost i djelotvornost Pelgraza u mobilizaciji krvotvornih matičnih stanica u bolesnika ili zdravih darivatelja nije odgovarajuće ispitana.

#### Ostale posebne mjere opreza

Povećana hematopoetska aktivnost koštane srži kao odgovor na terapiju faktorima rasta povezana je s prolaznim pozitivnim nalazima pri dijagnostičkom snimanju koštane srži. To treba imati na umu prilikom interpretacije dobivenih nalaza snimanja koštane srži.

#### Svi bolesnici

Pokrov igle napunjene štrcaljke sadrži suhu prirodnu gumu (derivat lateksa), koja može uzrokovati alergijske reakcije.

#### Pomoćne tvari

##### Sorbitol

Treba uzeti u obzir aditivni učinak istodobno primijenjenih lijekova koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) te unos sorbitola (ili fruktoze) prehranom.

##### Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi od 6 mg, tj. zanemarive količine natrija.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Zbog moguće osjetljivosti brzo dijelećih mijeloidnih stanica na citotoksičnu kemoterapiju, pegfilgrastim treba primijeniti najmanje 24 sata nakon primjene citotoksične kemoterapije. U kliničkim se ispitivanjima pegfilgrastim sigurno primjenjivao 14 dana prije kemoterapije. Istodobna primjena Pelgraza i kemoterapijskog lijeka nije procijenjena u bolesnika. Na životinjskim modelima se pokazalo da je istodobna primjena pegfilgrastima i 5-fluorouracila (5-FU) ili drugih antimetabolita potencirala mijelosupresiju.

Moguće interakcije s drugim hematopoetskim faktorima rasta i citokinima nisu posebno ispitivane u kliničkim ispitivanjima.

Potencijal za interakciju s litijem, koji također potiče otpuštanje neutrofila, nije posebno istraživao. Nema dokaza da bi takva interakcija bila štetna.

Sigurnost i djelotvornost Pelgraza nisu ispitivani u bolesnika koji primaju kemoterapiju povezanu s odgođenom mijelosupresijom, npr. nitrozoureju.

Nisu provedena specifična ispitivanja interakcija ili metabolizma, no klinička ispitivanja nisu upućivala na interakciju pegfilgrastima s bilo kojim drugim lijekovima.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni pegfilgrastima u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti pegfilgrastim tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

##### Dojenje

Nema dovoljno podataka o izlučivanju pegfilgrastima/metabolita u majčino mlijeko u ljudi. Ne može se isključiti rizik za novorođenčce/dojenče. Nužno je donijeti odluku o tome treba li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja pegfilgrastimom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

##### Plodnost

Pegfilgrastim nije utjecao na sposobnost reprodukcije ili plodnost mužjaka i ženki štakora nakon što su dobivali tjedne kumulativne doze, otprilike 6 do 9 puta više od doza preporučenih za ljude (procjena temeljem površine tijela) (vidjeti dio 5.3).

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Pegfilgrastim ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### **4.8 Nuspojave**

##### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave bile su bol u kostima (vrlo često  $\geq 1/10$ ) i mišićno-koštana bol (često  $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ). Bol u kostima je uglavnom bila blaga do umjerena, prolazna i u većine bolesnika se mogla kontrolirati standardnim analgeticima.

Reakcije preosjetljivosti, uključujući osip na koži, urtikariju, angioedem, dispneju, eritem, navale crvenila i hipotenziju, javljale su se tijekom prvog ili sljedećeg liječenja pegfilgrastimom (manje često  $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ). U bolesnika koji primaju pegfilgrastim mogu se javiti ozbiljne alergijske reakcije, uključujući anafilaksiju (manje često) (vidjeti dio 4.4).

Sindrom povećane propusnosti kapilara, koji može biti životno ugrožavajući ukoliko se ne počne liječiti na vrijeme, prijavljen je manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ) u bolesnika s rakom koji su na kemoterapiji nakon primjene G-CSF-a; vidjeti dio 4.4 i dio „Opis odabranih nuspojava“ ispod.

Splenomegalija, obično asimptomatska, je manje česta.

Manje često su nakon primjene pegfilgrastima prijavljeni slučajevi rupture slezene, uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4).

Manje često su prijavljene plućne nuspojave, uključujući intersticijsku upalu pluća, plućni edem, plućne infiltrate i plućnu fibrozu. Manje često su ovi slučajevi rezultirali respiratornim zatajenjem ili ARDS-om, koji mogu imati smrtni ishod (vidjeti dio 4.4).

Izolirani slučajevi krize srpastih stanica prijavljeni su u bolesnika koji imaju nasljedno obilježje srpastih stanica ili bolest srpastih stanica (manje često) (vidjeti dio 4.4).

#### Tablični prikaz nuspojava

Podaci u sljedećoj tablici prikazuju nuspojave prijavljene tijekom kliničkih ispitivanja i spontanog prijavljivanja. Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su navedene prema ozbiljnosti od najozbiljnijih prema manje ozbiljnim.

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Nuspojave				
	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 i < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000)	Vrlo rijetko (< 1/10 000)
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)			Mijelodisplastični sindrom <sup>1</sup> Akutna mijeloična leukemija <sup>1</sup>		
Poremećaji krvi i limfnog sustava		Trombocitopenija <sup>1</sup> Leukocitoza <sup>1</sup>	Kriza srpastih stanica <sup>2</sup> , Splenomegalija <sup>2</sup> Ruptura slezene <sup>2</sup>		
Poremećaji imunološkog sustava			Reakcije preosjetljivosti; Anafilaksija		
Poremećaji metabolizma i prehrane			Povišena razina mokraćne kiseline		
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja <sup>1</sup>				
Krvožilni poremećaji			Sindrom povećane propusnosti kapilara <sup>1</sup>	Aortitis	
Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Nuspojave				
	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 i < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000)	Vrlo rijetko (< 1/10 000)

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			Sindrom akutnog respiratornog distresa <sup>2</sup> ; Plućne nuspojave (intersticijska upala pluća, plućni edem, plućni infiltrati i plućna fibroza) Hemoptiza	Plućno krvarenje	
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina <sup>1</sup>				
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Sweetov sindrom (akutna febrilna neutrofilna dermataza) <sup>1,2</sup> ; Kožni vaskulitis <sup>1,2</sup>	Stevens- Johns onov sindrom	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Bol u kostima	Mišićno-koštana bol (mijalgija, artralgijska bol u udovima, bol u leđima, mišićno-koštana bol, bol u vratu)			
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				Glomerulonefritis <sup>2</sup>	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Bol na mjestu injiciranja <sup>1</sup> Nekardijalna bol u prsištu	Reakcije na mjestu injiciranja <sup>2</sup>		
Pretrage			Povišena razina laktatdehidrogenaze i alkalne fosfataze <sup>1</sup> ; Prolazno povišenje vrijednosti testova jetrene funkcije za ALT ili AST <sup>1</sup>		

1 Vidjeti dio „Opis odabranih nuspojava“ ispod.

2 Ove su nuspojave uočene nakon stavljanja lijeka u promet, ali ne i u randomiziranim, kontroliranim kliničkim ispitivanjima u odraslim bolesnika. Kategorija učestalosti je procijenjena statističkim izračunom na temelju 1576 bolesnika koji su pegfilgrastim primali u devet randomiziranih kliničkih ispitivanja.

#### Opis odabranih nuspojava

Manje često su prijavljeni slučajevi Sweetova sindroma, iako u nekim slučajevima ulogu u tome može imati i podležuća hematološka zloćudna bolest.

U bolesnika liječenih pegfilgrastimom zabilježeni su manje česti slučajevi kožnog vaskulitisa. Mehanizam nastanka vaskulitisa u bolesnika koji primaju pegfilgrastim nije poznat.

Reakcije na mjestu injiciranja, uključujući eritem na mjestu injiciranja (manje često), kao i bol na mjestu injiciranja (često), javljale su se prilikom prvog ili sljedećeg liječenja pegfilgrastimom.

Prijavljeni su česti slučajevi leukocitoze (broj leukocita  $> 100 \times 10^9/l$ ) (vidjeti dio 4.4).

Reverzibilna, blaga do umjerena povišenja razine mokraćne kiseline i alkalne fosfataze, bez povezanih kliničkih učinaka, bila su manje česta. Reverzibilna, blaga do umjerena povišenja razine laktat dehidrogenaze bez povezanih kliničkih učinaka bila su manje česta u bolesnika koji su dobivali pegfilgrastim nakon citotoksične kemoterapije.

U bolesnika koji su primali kemoterapiju često su primijećeni mučnina i glavobolja.

Manje često su u bolesnika, koji su nakon citotoksične kemoterapije primili pegfilgrastim, zabilježeni slučajevi povišenja vrijednosti testova jetrene funkcije za alanin aminotransferaze (ALT) ili aspartat aminotransferaze (AST). Ta povišenja su prolazna i vraćaju se na početne vrijednosti.

Povećani rizik od MDS-a/AML-a nakon liječenja lijekom Pelgraz zajedno s kemoterapijom i/ili radioterapijom primijećen je u epidemiološkom ispitivanju bolesnika s rakom dojke i pluća (vidjeti dio 4.4).

Prijavljeni su česti slučajevi trombocitopenije.

Slučajevi sindroma povećane propusnosti kapilara uz primjenu G-CSF-a prijavljeni su nakon stavljanja lijeka na tržište. Obično su se javili u bolesnika s uznapredovalom malignom bolesti, sepsom, bolesnika koji su uzimali kemoterapiju s više lijekova ili bolesnika na aferezi (vidjeti dio 4.4).

#### Pedijatrijska populacija

Iskustvo u djece je ograničeno. Primijećena je veća učestalost ozbiljnih nuspojava u mlađe djece, u dobi 0-5 godina (92 %) u odnosu na stariju djecu, u dobi 6-11 godina (80 %) i 12-21 godina (67 %), odnosno odrasle. Najčešće prijavljena nuspojava bila je bol u kostima (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

#### Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena djelovanja lijeka, doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno djelovanje lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu primjenu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### **4.9 Predoziranje**

Jednokratna doza od 300 µg/kg primijenjena je supkutano ograničenom broju zdravih dobrovoljaca i bolesnika s rakom pluća ne-malih stanica bez pojave ozbiljnih reakcija. Nuspojave su bile slične onima koje se javljaju kod nižih doza pegfilgrastima.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

## 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunostimulatori, faktor stimulacije kolonija; ATK oznaka: L03AA13

Pelgraz je biosličan lijek. Detaljne informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

Ljudski faktor stimulacije rasta granulocita (G-CSF) je glikoprotein, koji regulira stvaranje i otpuštanje neutrofila iz koštane srži. Pegfilgrastim je kovalentni konjugat rekombinantnog ljudskog G-CSF-a (r-metHuG-CSF) s jednom molekulom apolietilenglikola od 20 kd. Pegfilgrastim je oblik filgrastima produljenog djelovanja uslijed smanjenog bubrežnog klirensa. Dokazano je da pegfilgrastim i filgrastim imaju jednak mehanizam djelovanja i dovode do znatnog porasta broja neutrofila u perifernoj krvi unutar 24 sata te manjeg porasta broja monocita i/ili limfocita. Slično kao i kod filgrastima, neutrofilni nastali kao odgovor na pegfilgrastim imaju normalnu ili poboljšanu funkciju, kako je pokazano ispitivanjima kemotaktičke i fagocitne funkcije. Kao i drugi hematopoetski faktori rasta, G-CSF pokazuje in vitro stimulirajuća svojstva na ljudske endotelne stanice. G-CSF može potaknuti rast mijeloidnih stanica, uključujući zloćudne stanice, in vitro, a slični učinci mogu se primijetiti i na nekim nemijeloidnim stanicama in vitro.

U dva randomizirana, dvostruko slijepa, pivotalna ispitivanja u bolesnica s rakom dojke visokog rizika, stadij II-IV podvrgnutih mijelosupresivnoj kemoterapiji koja se sastojala od doksorubicina i docetaksela, primjena pegfilgrastima, u pojedinačnoj dozi jednom po ciklusu, smanjila je trajanje neutropenije i učestalost pojave febrilne neutropenije slično kao dnevna primjena filgrastima (medijan od 11 dnevnih primjena). Bez potpore faktorom rasta primijećeno je da takav režim rezultira srednjim trajanjem neutropenije 4. stupnja od 5 do 7 dana te incidenciju pojave febrilne neutropenije od 30 do 40 %. U jednom ispitivanju (n = 157), u kojemu je primjenjivana fiksna doza pegfilgrastima od 6 mg, srednje vrijeme trajanja neutropenije 4. stupnja u skupini koja je primala pegfilgrastim iznosilo je 1,8 dana, a 1,6 dana u skupini koja je primala filgrastim (razlika od 0,23 dana, 95 % CI - 0,15, 0,63). Tijekom cijelog ispitivanja stopa febrilne neutropenije u bolesnika liječenih pegfilgrastimom iznosila je 13 %, a 20 % u bolesnika liječenih filgrastimom (razlika 7 %, 95 % CI od -19 %, 5 %). U drugom ispitivanju (n=310), u kojemu je primjenjivana doza prilagođena tjelesnoj težini (100 µg/kg), srednje trajanje neutropenije 4. stupnja u skupini liječenoj pegfilgrastimom iznosilo je 1,7 dana, u usporedbi s 1,8 dana u skupini liječenoj filgrastimom (razlika 0,03 dana, 95 % CI -0,36, 0,30). Ukupna stopa febrilne neutropenije u bolesnika liječenih pegfilgrastimom iznosila je 9 %, a 18 % u bolesnika liječenih filgrastimom (razlika 9%, 95 % CI od -16,8 %, -1,1 %).

U placebo kontroliranom, dvostruko slijepom ispitivanju provedenom u bolesnica s karcinomom dojke, ispitivan je učinak pegfilgrastima na incidenciju pojave febrilne neutropenije nakon primjene kemoterapijskog režima povezanog s razvojem febrilne neutropenije sa stopom od 10-20 % (docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> svaka 3 tjedna tijekom 4 ciklusa). Randomizirano je 928 bolesnica tako da primaju ili pojedinačnu dozu pegfilgrastima ili placebo približno 24 sata (2. dan) nakon svakog kemoterapijskog ciklusa. Incidencija febrilne neutropenije bila je niža u bolesnica randomiziranih u grupu koja je dobivala pegfilgrastima u usporedbi s bolesnicama koje su dobivale placebo (1 % prema 17 %, p < 0,001). Incidencija bolničkog liječenja i intravenske primjene antiinfektivnih lijekova, povezanog s kliničkom dijagnozom febrilne neutropenije, bila je niža u skupini liječenoj pegfilgrastimom nego u skupini koja je primala placebo (1 % prema 14 %, p = 0,001 te 2 % prema 10%, p = 0,001).

U malom (n = 83), randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju faze II, u bolesnika s de novo AML-om liječenih kemoterapijom uspoređivan je pegfilgrastim (pojedinačna doza od 6 mg) s filgrastimom, primjenjivanim tijekom indukcijske kemoterapije. Medijan vremena oporavka od teške neutropenije procijenjen je na 22 dana u obje skupine. Dugoročni ishod nije ispitivan (vidjeti dio 4.4).

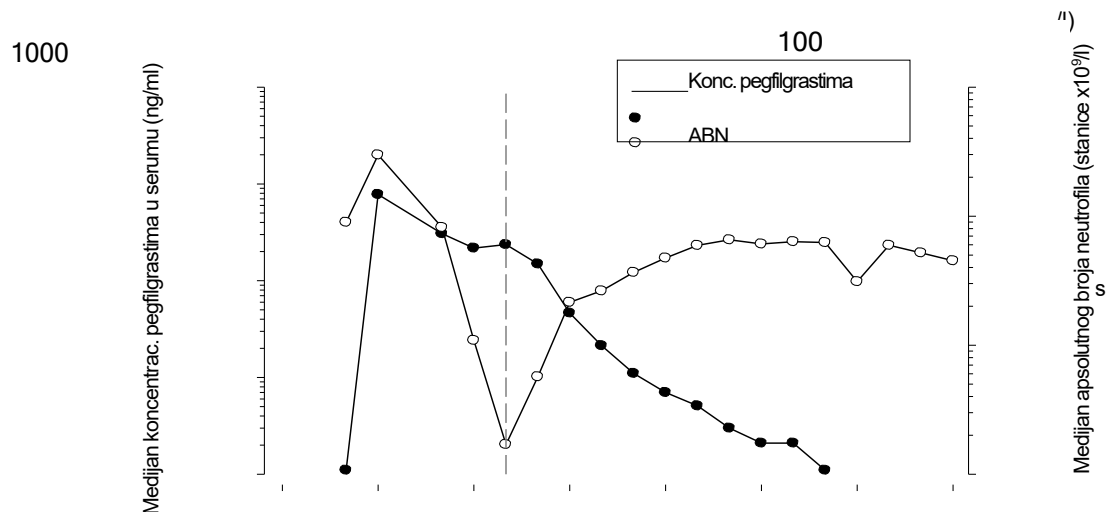
U fazi II (n = 37) multicentričnog, randomiziranog, otvorenog ispitivanja pedijatrijskih bolesnika sa sarkomom koji su primali 100 µg/kg pegfilgrastima nakon 1. ciklusa kemoterapije vinkristinom, doksorubicinom i ciklofosamidom (VAdriaC/IE) uočeno je dulje trajanje teške neutropenije (neutrofilni < 0,5 × 10<sup>9</sup>/l) u mlade djece u dobi od 0-5 godina (8,9 dana) u odnosu na stariju djecu u dobi 6-11 i 12-21 godine (6 odnosno 3,7 dana) te u odnosu na odrasle. Dodatno je primijećena i veća incidencija febrilne neutropenije u mlade djece u dobi od 0-5 godina (75 %) u usporedbi sa starijom djecom u dobi od 6-11 i 12-21 godine (70 % odnosno 33 %) odnosno odraslima (vidjeti dio 4.8 i 5.2).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon jednokratne supkutane doze pegfilgrastima vršna se koncentracija pegfilgrastima u serumu postiže 16 do 120 sati nakon doziranja, a koncentracija pegfilgrastima u serumu održava se tijekom razdoblja neutropenije nakon mijelosupresivne kemoterapije. Eliminacija pegfilgrastima je nelinearna s obzirom na dozu; povećanjem doze smanjuje se klirens pegfilgrastima u serumu. Čini se da se pegfilgrastim uglavnom eliminira klirensom posredovanim neutrofilima, koji postaje zasićen pri višim dozama. U skladu sa samoregulatorajućim mehanizmom klirensa, koncentracija pegfilgrastima u serumu brzo opada s početkom oporavka neutrofila (vidjeti sliku 1).

Slika 1. Profil medijana vrijednosti koncentracije pegfilgrastima u serumu i apsolutnog broja neutrofila (ABN) u bolesnika koji se liječe kemoterapijom nakon jedne injekcije od 6 mg

Slika 1. Profil medijana vrijednosti koncentracije pegfilgrastima u serumu i apsolutnog broja neutrofila (ABN) u bolesnika koji se liječe kemoterapijom nakon jedne injekcije od 6 mg



Dan ispitivanja

Zbog mehanizma klirensa koji posreduju neutrofilima ne očekuje se da bi oštećena funkcija jetre ili bubrega utjecala na farmakokinetiku pegfilgrastima. U otvorenom ispitivanju pojedinačne doze (n = 31) različiti stadiji oštećenja funkcije bubrega, uključujući terminalni stadij bolesti, nisu utjecali na farmakokinetiku pegfilgrastima.

#### Starije osobe

Ograničeni podaci ukazuju da je farmakokinetika pegfilgrastima u starijih ispitanika (> 65 godina) slična kao i u odraslih.

#### Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika pegfilgrastima ispitivana je u 37 pedijatrijskih bolesnika sa sarkomom koji su primali 100 µg/kg pegfilgrastima nakon završetka kemoterapije po protokolu VAdriaC/IE. Djeca u najmlađoj dobnoj skupini (0 - 5 godina) imala su veću srednju ekspoziciju pegfilgrastimu (AUC) ( $\pm$  standardno odstupanje) ( $47,9 \pm 22,5 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ ) u odnosu na stariju djecu u dobi od 6 - 11, odnosno 12 - 21 godine ( $22,0 \pm 13,1 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$  te  $29,3 \pm 23,2 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ ) (vidjeti dio 5.1). Uz iznimku najmlađe dobne skupine (0 - 5 godina), srednji AUC pedijatrijskih bolesnika bio je sličan onom odraslih bolesnika s visokorizičnim rakom dojke stadij II-IV, koji su primali 100 µg/kg pegfilgrastima nakon završetka terapije doksorubicinom/docetakselom (vidjeti dio 4.8 i 5.1).

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci dobiveni konvencionalnim ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza pokazuju očekivane farmakološke učinke, uključujući povećanje broja leukocita, mijeloičnu hiperplaziju u koštanoj srži, ekstramedularnu hematopoezu i povećanje slezene.

U potomstvu skotnih štakora kojima je supkutano primijenjen pegfilgrastim nisu primijećene nuspojave, ali se pokazalo da je pegfilgrastim u zečeva uzrokovao embrionalnu/fetalnu toksičnost (gubitak embrija) pri kumulativnim dozama koje su bile oko 4 puta veće od preporučene doze za ljude, no isto se nije pokazalo kod primjene doza koje odgovaraju preporučenoj dozi za ljude. Ispitivanja provedena u štakora pokazala su da pegfilgrastim može proći kroz posteljicu. Ispitivanja provedena u štakora ukazala su i na to da supkutana primjena pegfilgrastima nema utjecaja na reproduktivne sposobnosti, plodnost, ciklus estrusa, dane između parenja i koitusa i intrauterino preživljavanje.

Važnost ovih nalaza za ljude nije poznata.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

natrijev acetat\*  
sorbitol (E420)  
polisorbitat 20  
voda za injekcije

\*Natrijev acetat nastaje titracijom ledene acetatne kiseline s natrijevim hidroksidom.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, osobito ne s otopinama natrijevog klorida.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C).

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**6.2.2025.**

Pelgraz se može izložiti sobnoj temperaturi (ne višoj od 25 °C, ± 2 °C) jednokratno, tijekom razdoblja od najviše 72 sata. Pelgraz ostavljen na sobnoj temperaturi dulje od 72 sata se mora ukloniti.

Ne zamrzavati. Slučajno jednokratno izlaganje temperaturama zamrzavanja u razdoblju kraćem od 24 sata ne utječe nepovoljno na stabilnost Pelgraza.

Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

## 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

### Pelgraz 6 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Napunjena štrcaljka (staklo tipa I) s fiksno pričvršćenom iglom za injekciju od nehrđajućeg čelika, sa sigurnosnim štitičkom za iglu.

Pokrov igle napunjene štrcaljke sadrži suhu prirodnu gumu (vidjeti dio 4.4).

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,6 ml otopine za injekciju. Veličina pakiranja: jedna napunjena štrcaljka s jastučićem natopljenim alkoholom, u blister pakiranju.

### Pelgraz 6 mg otopina za injekciju u napunjenom injektoru

Napunjeni injektor koji sadrži napunjenu štrcaljku (staklo tipa I) s fiksno pričvršćenom iglom za injekciju od nehrđajućeg čelika. S vanjske strane napunjene štrcaljke nalazi se uređaj za samostalnu primjenu (napunjeni injektor).

Pokrov igle napunjene štrcaljke sadrži suhu prirodnu gumu (vidjeti dio 4.4).

Jedan napunjeni injektor sadrži 0,6 ml otopine za injekciju. Veličina pakiranja: jedan napunjeni injektor s jastučićem natopljenim alkoholom, u blister pakiranju.

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

### Pelgraz 6 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Prije uporabe, potrebno je provjeriti sadrži li otopina Pelgraza vidljive čestice. Injicirati se smije samo bistra, bezbojna otopina.

Presnažno protresanje može prouzročiti agregaciju pegfilgrastima te ga tako učiniti biološki neaktivnim.

Prije injiciranja pričekajte 30 minuta da napunjena štrcaljka dosegne sobnu temperaturu. Uporaba napunjene štrcaljke sa sigurnosnim štitičkom za iglu

Sigurnosni štitičkom za iglu prekriva iglu nakon injiciranja kako bi se spriječila ubodna ozljeda iglom. To ne utječe na normalno funkcioniranje štrcaljke. Potisnite klip te ga snažno pritisnite pri kraju injiciranja kako biste potpuno ispraznili štrcaljku. Čvrsto držite kožu dok ne završite s injiciranjem.

Držite štrcaljku mirno i polako podignite palac s glave klipa. Klip će se podići zajedno s palcem, a opruga će povući iglu s mjesta injiciranja u sigurnosni štitičkom za iglu.

**Nemojte koristiti napunjenu štrcaljku ako Vam je ispala na tvrdu površinu.**

### Pelgraz 6 mg otopina za injekciju u napunjenom injektoru

Prije uporabe, potrebno je provjeriti sadrži li otopina Pelgraza vidljive čestice. Injicirati se smije samo bistra, bezbojna otopina.

Presnažno protresanje može prouzročiti agregaciju pegfilgrastima te ga tako učiniti biološki neaktivnim.

Prije injiciranja pričekajte 30 minuta da napunjeni injektor dosegne sobnu temperaturu.

### Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

#### **6.7. Režim izdavanja**

Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa; izuzetno se izdaje uz recept za potrebe nastavka bolničkog liječenja (ZU/Rp)

#### **7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište), PROIZVOĐAČA GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet) I NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

##### **Proizvođač (administrativno sjedište)**

Accord Healthcare Polska sp. z.o.o.  
ul Tasmowa 7, 02-677 Varšava  
Poljska

##### **Proizvođač (mjesto puštanja lijeka u promet)**

Accord Healthcare Polska sp. z.o.o.  
ul Lutomierska 50, 95-200 Pabianice,  
Poljska

Accord Healthcare B.V. Winthontlaan 200, 3526 KV Ut  
Winthontlaan 200, 3526 KV Utrecht,  
Holandija

##### **Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet**

AptaPharma d.o.o.  
Bulevar vojvode Stepe Stepanovića 181d  
78 000 Banja Luka  
Bosna i Hercegovina

#### **8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

PELGRAZ, 6 mg, otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki, 6 mg/0,6 ml x 1 napunjena štrcaljka s jastučićem natopljenim alkoholom, u blister pakiranju, u kutiji: broj dozvole: 04-07.3-1-5654/23 od 13.12. 2023. god.

PELGRAZ, 6 mg, otopina za injekciju u napunjenom injektoru, 6 mg/0,6 ml x 1 napunjeni injektor s jastučićem natopljenim alkoholom, u blister pakiranju, u kutiji: broj dozvole: 04-07.3-1-5653/23 od 13.12. 2023. god.

#### **9. DATUM ZADNJE REVIZIJE**

06.02.2025.godine