

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Léčivý přípravek již není registrován

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

UDENYCA 6 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje pegfilgrastimum* 6 mg v 0,6 ml injekčního roztoku. Koncentrace je 10 mg/ml založená pouze na obsahu bílkovin**.

* Léčivou látkou je kovalentní konjugát filgrastimu produkovaného buňkami *Escherichia coli* rekombinantní DNA technologií s polyethylenglykolem (PEG).

** Koncentrace je 20 mg/ml při zahrnutí podílu PEG.

Účinnost tohoto léčivého přípravku se nemá porovnávat s účinností jiné pegylované nebo nepegylované bílkoviny stejné terapeutické skupiny. Více informací viz bod 5.1.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 30 mg sorbitolu

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý, bezbarvý injekční roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Zkrácení doby trvání neutropenie a snížení incidence febrilní neutropenie u dospělých pacientů léčených cytotoxickou chemoterapií pro maligní nádorové onemocnění (s výjimkou chronické myeloidní leukemie a myelodysplastického syndromu).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba pegfilgrastimem má být zahájena a sledována lékaři se zkušenostmi v onkologii a/nebo hematologii.

Dávkování

Na jeden cyklus chemoterapie se doporučuje jedna dávka 6 mg pegfilgrastimu (jedna předplněná injekční stříkačka) podaná nejdříve 24 hodin po aplikaci cytostatik.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost pegfilgrastimu u dětí nebyly dosud stanoveny. Současné dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, nelze ale doporučit vhodné dávkování.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Úprava dávky u pacientů s poruchou funkce ledvin, včetně pacientů s terminálním stádiem onemocnění ledvin, není doporučena.

Způsob podání

Pegfilgrastim se podává subkutánně. Injekce má být aplikována do stehna, břicha nebo horní části paže. Pro pokyny k zacházení s léčivým přípravkem před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pro lepší dohledatelnost biologických léčivých přípravků má být zřetelně zaznamenán obchodní název podaného přípravku.

Na základě omezených dostupných klinických dat lze očekávat podobný účinek pegfilgrastimu a filgrastimu ve smyslu ovlivnění doby nutné k obnově počtu neutrofilů po těžké neutropenii u pacientů s nově zjištěnou akutní myeloidní leukémií (viz bod 5.1). Nicméně, dosud nejsou k dispozici dostatečné údaje o dlouhodobých účincích pegfilgrastimu u pacientů s akutní myeloidní leukémií. Proto má být u těchto pacientů přípravek UDENYCA podáván se zvláštní opatrností.

Růstový faktor stimulující kolonie granulocytů G-CSF může podporovat růst myeloidních buněk v podmínkách *in vitro* a podobný účinek může být ve stejných podmínkách pozorován i u některých nemyeloidních buněk.

Bezpečnost a účinnost pegfilgrastimu dosud nebyly zkoumány u pacientů s myelodysplastickým syndromem, chronickou myeloidní leukémií a u pacientů se sekundární akutní myeloidní leukémií (AML); proto se nemá u těchto pacientů používat. Zvláštní pozornost má být věnována rozlišení blastického zvratu u chronické myeloidní leukémie od akutní myeloidní leukémie.

Bezpečnost a účinnost podávání pegfilgrastimu pacientům s nově zjištěnou AML mladším 55 let s cytogenetickým nálezem t(15;17) dosud nebyly stanoveny.

Bezpečnost a účinnost pegfilgrastimu nebyly hodnoceny u pacientů léčených vysokými dávkami chemoterapeutik. Tento přípravek se nemá používat ke zvýšení dávky cytotoxické chemoterapie nad stanovené režimy dávkování.

Bezpečnost a účinnost pegfilgrastimu při mobilizaci krevních progenitorových buněk krve u pacientů nebo u zdravých dárců nebyly dostatečně zhodnoceny.

Zvýšená hematopoetická aktivita kostní dřeně jako odpověď na léčbu růstovým faktorem byla spojena s přechodně pozitivními nálezy při vyšetřeních kostí zobrazovacími metodami. To je třeba brát v úvahu při interpretaci těchto vyšetření.

Plicní nežádoucí účinky

Po podání G-CSF byly popsány plicní nežádoucí účinky, zejména případy intersticiální pneumonie. Pacienti, kteří v nedávné době před aplikací prodělali pneumonii nebo měli zjištěné plicní infiltráty, jsou pravděpodobně ve vyšším riziku (viz bod 4.8).

Výskyt známek plicního onemocnění jako je kašel, horečka a dyspnoe spolu s radiologickými známkami plicních infiltrátů, zhoršením plicních funkcí a zvýšením počtu neutrofilů může být předzvěstí syndromu akutní respirační tísně (ARDS). V těchto případech musí být léčba pegfilgrastimem ukončena podle rozhodnutí lékaře a má být zahájena odpovídající terapie (viz bod 4.8).

Glomerulonefritida

Glomerulonefritida byla hlášena u pacientů dostávajících filgrastim a pegfilgrastim. Obecně se případy glomerulonefritidy upravily po snížení dávky nebo po vysazení filgrastimu a pegfilgrastimu. Doporučuje se vyšetřovat moč.

Syndrom zvýšené permeability kapilár

Po podání G-CSF byl hlášen syndrom zvýšené permeability kapilár, který se vyznačuje hypotenzí, hypoalbuminemií, edémem a hemokoncentrací. Pacienti, u kterých se vyskytnou příznaky syndromu zvýšené permeability kapilár, mají být pečlivě sledováni a mají dostávat standardní symptomatickou léčbu, která může zahrnovat i intenzivní péči (viz bod 4.8).

Aortitida

Aortitida byla hlášena po podání hormonu G-CSF zdravým osobám i pacientům trpícím zhoubným nádorovým onemocněním. Mezi pozorované symptomy patřily horečka, bolest břicha, malátnost, bolest zad a zvýšené markery zánětu (např. C-reaktivního proteinu a počtu leukocytů). Ve většině případů byla aortitida diagnostikována počítačovou tomografií a po vysazení hormonu G-CSF obvykle odezněla (viz také bod 4.8).

Splenomegalie a ruptura sleziny

Po podání pegfilgrastimu byly hlášeny méně časté, ale obvykle asymptomatické případy splenomegalie a méně časté případy ruptury sleziny, včetně několika fatálních případů (viz bod 4.8). Velikost sleziny má být proto pečlivě sledována (např. klinickým vyšetřením a/nebo ultrazvukem). Na diagnózu ruptury sleziny je třeba myslet v případě, že si pacient stěžuje na bolesti v levém horním břišním kvadrantu nebo v oblasti horních partií ramene.

Trombocytopenie a anémie

Léčba samotným pegfilgrastimem nezabrání trombocytopenii ani anémii, protože plnodávkovaná myelosupresivní chemoterapie je udržována v rámci předepsaného schématu. Doporučuje se pravidelné monitorování počtu trombocytů a hematokritu. Zvláštní opatrnosti je třeba při podávání chemoterapeutik v monoterapii nebo v kombinaci, pokud je o nich známo, že způsobují těžkou trombocytopenii.

Srpkovitá anémie

S podáváním pegfilgrastimu přenašečům srpkovité anémie nebo pacientům se srpkovitou anémií byly spojeny krize srpkovité anémie (viz bod 4.8). Lékař má proto přenašečům srpkovité anémie nebo pacientům se srpkovitou anémií předepisovat pegfilgrastim s opatrností; má pravidelně kontrolovat příslušný klinický nález a laboratorní parametry a věnovat pozornost případnému zvětšení sleziny a výskytu vazookluzivní krize, jež by mohly doprovázet terapii tímto přípravkem.

Leukocytóza

Počet leukocytů $100 \times 10^9/l$ a vyšší byl zaznamenán u méně než 1 % pacientů léčených pegfilgrastimem. Žádné nežádoucí příhody přímo související s tímto stupněm leukocytózy nebyly hlášeny. Toto zvýšení počtu leukocytů je přechodného rázu, nastupuje typicky za 24 až 48 hodin po podání a je odrazem farmakodynamických účinků tohoto přípravku. V souladu s klinickými účinky tohoto léčivého přípravku a možnému riziku vzniku leukocytózy je třeba počet leukocytů během léčby kontrolovat v pravidelných intervalech. Pokud počet leukocytů překročí hodnotu $50 \times 10^9/l$ po dosažení očekávané nejnižší hodnoty, je třeba léčbu tímto přípravkem ihned přerušit.

Hypersenzitivita

U pacientů léčených pegfilgrastimem byla hlášena hypersenzitivita zahrnující anafylaktickou reakci, která se vyskytla při úvodní nebo následné léčbě. U pacientů s klinicky významnou hypersenzitivitou léčbu pegfilgrastimem trvale ukončete. Pegfilgrastim nepodávejte pacientům s hypersenzitivitou na pegfilgrastim nebo filgrastim v anamnéze. Při výskytu závažných alergických reakcí je třeba zahájit odpovídající léčbu s pečlivým sledováním pacienta po několik dní.

Stevensův-Johnsonův syndrom

V souvislosti s léčbou pegfilgrastimem byl vzácně hlášen Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), který může být život ohrožující nebo fatální. Pokud se u pacienta při používání pegfilgrastimu vyvinul SJS, nesmí být léčba pegfilgrastimem u tohoto pacienta již nikdy znovu zahájena.

Imunogenita

Může dojít k imunogenitě jako u všech bílkovinných léčivých přípravků. Rychlost tvorby protilátek proti pegfilgrastimu je obecně nízká. Vazebné protilátky se objevují stejně jako u všech biologických přípravků, momentálně však nevykazují neutralizační aktivitu.

Pomocné látky

Pegfilgrastim obsahuje sorbitol. Pacienti s hereditární intolerancí fruktózy (HIF) nemají tento léčivý přípravek používat/.

Pegfilgrastim obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce 6 mg, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Z důvodu potenciální sensitivity rychle se dělících myeloidních buněk na cytotoxickou chemoterapii má být pegfilgrastim podán nejdříve 24 hodin po aplikaci cytostatik. V klinických hodnoceních byl pegfilgrastim bezpečně podáván 14 dní před chemoterapií. Současné podávání pegfilgrastimu s jakýmkoliv chemoterapeutikem nebylo u pacientů hodnoceno. Současné podání pegfilgrastimu a fluoruracilu (5-FU) nebo jiných antimetabolitů během testů na zvířecím modelu mělo za následek potenciaci myelosuprese.

Možné interakce s ostatními hematopoetickými růstovými faktory a cytokiny nebyly v klinických hodnoceních specificky testovány.

Potenciální interakce s lithiem, jež rovněž podporuje uvolňování neutrofilů, nebyly specificky hodnoceny. Neexistuje však žádný důkaz toho, že by tato interakce měla nepříznivé účinky.

Bezpečnost a účinnost pegfilgrastimu nebyly hodnoceny u pacientů léčených chemoterapeutiky, jejichž podávání je doprovázeno pozdní myelosupresí, jako jsou například nitrosomočoviny.

Studie zaměřené specificky na interakce či metabolismus nebyly provedeny; výsledky klinických hodnocení však nenaznačují existenci interakcí pegfilgrastimu s jakýmkoliv jiným léčivým přípravkem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Pro použití pegfilgrastimu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje nebo jsou jen omezené údaje.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Přípravek UDENYCA se nedoporučuje podávat v těhotenství a ženám, které nepoužívají antikoncepci a mohly by otěhotnět.

Kojení

Není známo, zda se pegfilgrastim/metabolity vylučují do mateřského mléka. Riziko pro novorozence/kojené dítě nelze vyloučit. Musí být rozhodnuto, zda ukončit kojení nebo ukončit/pozastavit léčbu přípravkem UDENYCA posouzením přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro matku.

Fertilita

Pegfilgrastim neovlivnil reprodukční schopnost ani fertilitu potkaních samců nebo samic při kumulativních týdenních dávkách přibližně 6-9krát vyšších, než je doporučená dávka u lidí (na základě plochy povrchu těla) (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek UDENYCA nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem byla bolest kostí (velmi časté) a muskuloskeletální bolest (časté). Bolest kostí byla obecně mírná až středně silná, přechodná a byla u většiny pacientů zvládnutelná standardními analgetiky.

Při zahájení nebo opakované léčbě pegfilgrastimem se objevily hypersenzitivní reakce včetně vyrážky, kopřivky, angioedému, dyspnoe, erytému, zrudnutí a hypotenze, (méně časté). U pacientů dostávajících pegfilgrastim se mohou vyskytnout závažné alergické reakce včetně anafylaxe (méně časté) (viz bod 4.4).

Syndrom zvýšené permeability kapilár, který může být život ohrožující v případě opožděné léčby, byl hlášen méně často u pacientů s maligním nádorovým onemocněním podstupujících chemoterapii po podání G-CSF; viz bod 4.4 a část „Popis vybraných nežádoucích účinků“ níže.

Aortitida [frekvence „vzácné“] (viz bod 4.4).

Splenomegalie, obvykle asymptomatická, je méně častá.

Ruptura sleziny včetně několika fatálních případů je méně často hlášena po podání pegfilgrastimu (viz bod 4.4).

Byly popsány méně časté plicní nežádoucí účinky včetně intersticiální pneumonie, plicního edému, plicních infiltrátů či plicní fibrózy. Méně často vedly některé z popsanych případů k respiračnímu selhání nebo k syndromu akutní respirační tísně (ARDS), který může mít i fatální průběh (viz bod 4.4).

U přenašečů srpkovité anémie nebo pacientů se srpkovitou anémií byly hlášeny ojedinělé případy krizí akutních komplikací srpkovité anémie (méně časté u pacientů se srpkovitou anémií) (viz bod 4.4).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V tabulce níže jsou popsány nežádoucí účinky hlášené z klinických studií a spontánních hlášení. Nežádoucí účinky jsou řazeny podle frekvence výskytu uvedené v záhlaví při použití následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Nežádoucí účinky				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému		Trombocytopenie ¹ ; Leukocytóza ¹	Krize u srpkovité anémie ² ; Splenomegalie ² ; Ruptura sleziny ²		
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivní reakce; Anafylaxe		
Poruchy metabolismu a výživy			Vzestup hladiny kyseliny močové		
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy ¹				
Cévní poruchy			Syndrom zvýšené permeability kapilár ¹	Aortitida ²	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Syndrom akutní respirační tísně ² ; Plicní nežádoucí účinky (intersticiální pneumonie, plicní edém, plicní infiltráty, plicní fibróza) Hemoptýza	Plicní krvácení ²	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea ¹				
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Sweetův syndrom (akutní febrilní dermatóza) ^{1,2} ; Kožní vaskulitida ^{1,2}	Stevensův-Johnsonův syndrom	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest kostí	Muskuloskeletální bolest (myalgie, artralgie, bolest končetin, bolest zad, muskuloskeletální bolest, bolest krku)			
Poruchy ledvin a močových cest			Glomerulonefritida ²		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Bolest v místě injekce ¹ Nekardiální bolest na hrudi	Různé typy reakcí v místě injekce ²		
Vyšetření			Vzestup hladin laktátdehydrogenázy a alkalické fosfatázy ¹ ; Přechodný vzestup hladin funkčních jaterních testů u ALT nebo AST ¹		

¹ Viz část „Popis vybraných nežádoucích účinků“ níže.

² Tento nežádoucí účinek byl zaznamenán po uvedení léku na trh, nebyl však pozorován v randomizovaných, kontrolovaných, klinických studiích u dospělých. Kategorie frekvence byla odhadována ze statistického výpočtu na základě 1 576 pacientů léčených pegfilgrastimem v devíti randomizovaných klinických studiích.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Byly popsány méně časté případy Sweetova syndromu, ačkoli v některých těchto případech může hrát roli základní choroba - hematologická malignita.

U pacientů léčených pegfilgrastimem byly popsány méně časté případy kožní vaskulitidy. Mechanismus vzniku vaskulitidy u pacientů léčených pegfilgrastimem není znám.

Při počáteční nebo následné léčbě pegfilgrastimem se objevily reakce v místě vpichu, včetně erytému (méně časté) a rovněž bolesti v místě injekce (časté).

Byly zaznamenány časté případy leukocytózy (počet leukocytů $> 100 \times 10^9/l$) (viz bod 4.4).

U pacientů, kteří dostávali pegfilgrastim následně po cytotoxické chemoterapii, byly zaznamenány méně často reverzibilní lehké až střední vzestupy hladin kyseliny močové a alkalické fosfatázy, a méně často u laktátdehydrogenázy. Tyto vzestupy neměly žádný klinický korelát.

Nauzea a bolest hlavy byly zaznamenány velmi často u pacientů dostávajících chemoterapii.

U pacientů po podání pegfilgrastimu následně po cytotoxické chemoterapii byly pozorovány méně časté elevace funkčních jaterních testů jako ALT (alaninaminotranferázy) nebo AST (aspartátaminotransferázy). Tato zvýšení byla přechodná s návratem k výchozím hodnotám.

Byly hlášeny časté případy trombocytopenie.

V postmarketingovém sledování byly hlášeny případy syndromu zvýšené permeability kapilár při použití G-CSF. Obecně se vyskytly u pacientů s pokročilým stádiem maligního onemocnění, se sepsí, dostávajících vícesložkovou chemoterapii nebo podstupujících aferézu (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Zkušenosti s použitím u dětí jsou omezené. U mladších dětí ve věku 0-5 let (92 %) byl pozorován ve srovnání se staršími dětmi ve věku 6-11 let (80 %) a 12-21 let (67 %) a dospělými vyšší výskyt závažných nežádoucích účinků. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem byla bolest kostí (viz bod 5.1 a 5.2).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Omezenému počtu zdravých dobrovolníků a pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic byly subkutánně podávány jednorázové dávky 300 $\mu g/kg$ bez závažných nežádoucích účinků. Nežádoucí příhody byly podobné těm, které se vyskytly u jedinců dostávajících nižší dávky pegfilgrastimu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina; imunostimulancia, faktory stimulující kolonie hematopoetických buněk
ATC kód: L03AA13

Humánní G-CSF je glykoprotein, který reguluje tvorbu a uvolňování neutrofilů z kostní dřeně. Pegfilgrastim je kovalentním konjugátem rekombinantního humánního G-CSF (r-metHuG-CSF) s jednou molekulou 20 kd polyethylenoglykolu (PEG). Pegfilgrastim je formou filgrastimu s prodlouženou dobou účinku díky snížené renální clearance. Bylo prokázáno, že pegfilgrastim a filgrastim mají identický mechanismus účinku a navozují výrazné zvýšení počtu neutrofilů v periferní krvi během 24 hodin s malým zvýšením počtu monocytů a/nebo lymfocytů. Podobně jako u filgrastimu, neutrofily vytvořené jako odpověď na působení pegfilgrastimu mají normální nebo zlepšenou funkci, jak bylo demonstrováno během testů chemotaxe a fagocytózy. Stejně jako jiné hematopoetické růstové faktory, má i G-CSF stimulační účinky na humánní endoteliální buňky *in vitro*. G-CSF je schopen podněcovat růst myeloidních buněk včetně maligních buněk *in vitro* a podobný efekt lze pozorovat rovněž u některých nemyeloidních buněk *in vitro*.

Ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených pivotních studiích u pacientů s vysokorizikovým karcinomem prsu stadia II-IV léčených myelosupresivní chemoterapií zahrnující doxorubicin a docetaxel, použití pegfilgrastimu v jedné dávce na jeden cyklus snížilo trvání neutropenie a incidenci febrilní neutropenie podobně, jak bylo pozorováno po denním podávání filgrastimu (medián délky podávání byl 11 dní). Uvádí se, že v nepřítomnosti podpory růstovým faktorem má tento režim za následek průměrné trvání neutropenie 4. stupně 5 až 7 dní a incidenci febrilní neutropenie 30-40 %. V jedné studii (n = 157), ve které byla aplikována fixní dávka 6 mg pegfilgrastimu, bylo průměrné trvání neutropenie 4. stupně ve skupině na pegfilgrastimu 1,8 dne ve srovnání s 1,6 dne ve skupině na filgrastimu (rozdíl 0,23 dne, 95 % CI [interval spolehlivosti] -0,15; 0,63). Za celou studii dosáhl výskyt febrilní neutropenie 13 % u pacientů léčených pegfilgrastimem ve srovnání s 20 % u pacientů léčených filgrastimem (rozdíl 7 %, 95% CI -19 %; 5 %). Ve druhé studii (n = 310), ve které byla aplikována dávka upravená podle tělesné hmotnosti (100 µg/kg), bylo průměrné trvání neutropenie 4. stupně ve skupině na pegfilgrastimu 1,7 dne ve srovnání s 1,8 dne ve skupině na filgrastimu (rozdíl 0,03 dne, 95% CI -0,36; 0,30). Celkový výskyt febrilní neutropenie byl 9 % u pacientů léčených pegfilgrastimem ve srovnání s 18 % u pacientů léčených filgrastimem (rozdíl 9 %, 95% CI -16,8 %; -1,1 %).

Účinnost pegfilgrastimu na ovlivnění incidence febrilní neutropenie byla hodnocena ve dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii u pacientek s karcinomem prsu, léčených chemoterapeutickým režimem s 10-20 % rizikem vzniku febrilní neutropenie (docetaxel 100 mg/m² každé 3 týdny celkem v trvání čtyř cyklů). 928 pacientkám byl na základě randomizace jednorázově aplikován v každém cyklu chemoterapie buď pegfilgrastim nebo placebo, a to přibližně 24 hodin (den 2) po podané chemoterapii. Incidence febrilní neutropenie byla nižší u pacientek randomizovaných k aplikaci pegfilgrastimu ve srovnání se skupinou, které bylo aplikováno placebo (1 % versus 17 %, p < 0,001). Incidence hospitalizace a spotřeba intravenózních antiinfektiv v souvislosti s febrilní neutropenií byla nižší ve skupině léčené pegfilgrastimem ve srovnání se skupinou dostávající placebo (1 % versus 14 %, p < 0,001 a 2 % versus 10 %, p < 0,001).

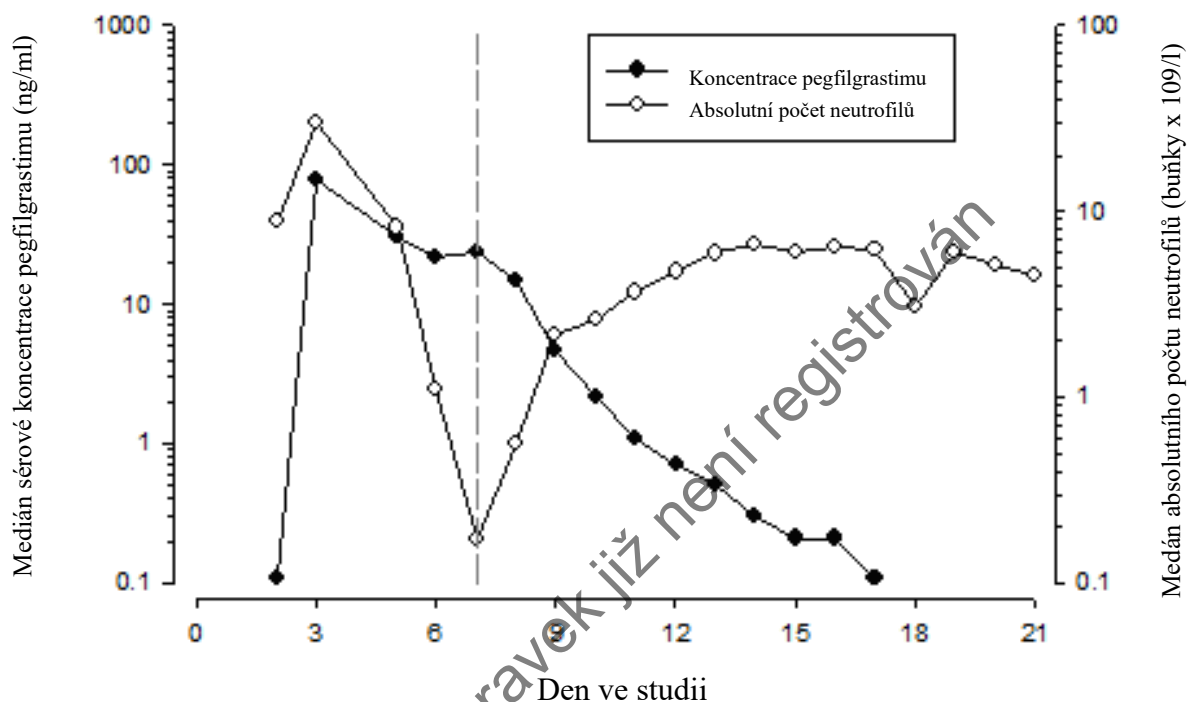
Malá (n = 83), randomizovaná, dvojité zaslepená studie fáze II porovnávala účinnost pegfilgrastimu (jednorázová aplikace dávky 6 mg) a filgrastimu podávaných během indukční fáze chemoterapie u pacientů s nově zjištěnou akutní myeloidní leukemií. Medián doby do obnovy počtu neutrofilů po těžké neutropenii byla v obou sledovaných skupinách 22 dnů. Dlouhodobé výsledky léčby nebyly hodnoceny (viz bod 4.4).

V multicentrické, randomizované, otevřené studii fáze II (n = 37) s pediatrickými pacienty se sarkomem, kteří dostali pegfilgrastim v dávce 100 µg/kg po 1. cyklu chemoterapie s vinkristinem, doxorubicinem, cyklofosfamidem (VADriaC/IE), bylo pozorováno delší trvání těžkého stupně neutropenie (počet neutrofilů < 0,5 x 10⁹) u mladších dětí ve věku 0-5 let (8,9 dne) ve srovnání se staršími dětmi ve věku 6-11 let (6 dnů) a ve věku 12-21 let (3,7 dne) a s dospělými. Rovněž byla pozorována vyšší incidence febrilní neutropenie u mladších dětí ve věku 0-5 let (75 %) ve srovnání se staršími dětmi ve věku 6-11 let (70 %) a ve věku 12-21 let (33 %) a s dospělými (viz bod 4.8 a 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po jednorázové subkutánní aplikaci pegfilgrastimu je vrcholové hladiny léčiva v séru dosaženo za 16 až 120 hodin po podání a sérové koncentrace pegfilgrastimu jsou dále udržovány během období neutropenie po myelosupresivní chemoterapii. Eliminace pegfilgrastimu je nelineární s ohledem na dávku; sérová clearance pegfilgrastimu klesá se stoupající dávkou. Zdá se, že pegfilgrastim je převážně eliminován clearance zprostředkovanou neutrofily, jež je při vyšších dávkách již saturována. Ve shodě s mechanismem samoregulační clearance, sérové koncentrace pegfilgrastimu rychle klesají v okamžiku obnovy neutrofilů (viz obrázek 1).

Obrázek 1. Profil mediánu sérové koncentrace pegfilgrastimu a absolutního počtu neutrofilů u pacientů léčených chemoterapií po jednorázovém injekčním podání dávky 6 mg



Vzhledem k mechanismu clearance zprostředkované neutrofily se neočekává, že by farmakokinetika pegfilgrastimu byla ovlivněna poruchou funkce ledvin nebo jater. V otevřené studii (n = 31) s použitím jednorázové dávky pegfilgrastimu neměl různý stupeň poruchy funkce ledvin, včetně terminálního stádia onemocnění ledvin, žádný vliv na farmakokinetiku pegfilgrastimu.

Starší pacienti

Omezený soubor dat naznačuje, že farmakokinetika pegfilgrastimu u starších osob (> 65 let) je obdobná jako u dospělých.

Pediatrická populace

Farmakokinetické vlastnosti pegfilgrastimu byly hodnoceny u 37 pediatrických pacientů se sarkomem, kteří dostali 100 µg/kg pegfilgrastimu po ukončení chemoterapie VAdriaC/IE. Nejmladší věková skupina (0-5 let) měla vyšší průměrnou expozici pegfilgrastimu ($AUC \pm$ standardní odchylka) ($47,9 \pm 22,5$ µg·h/ml) než starší děti ve věku 6-11 let ($22,0 \pm 13,1$ µg·h/ml) a 12-21 let ($29,3 \pm 23,2$ µg·h/ml) (viz bod 5.1). S výjimkou nejmladší věkové skupiny (0-5 let) byla u pediatrických pacientů průměrná expozice pegfilgrastimu (AUC) podobná té, která byla zjištěna u dospělých s vysokorizikovým karcinomem prsu ve stádiu II-IV léčených pegfilgrastimem v dávce 100 µg/kg po ukončení terapie kombinací doxorubicin/docetaxel (viz body 4.8 a 5.1).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podání potvrdily očekávaný farmakologický účinek včetně zvýšeného počtu leukocytů, myeloidní hyperplazie v kostní dřeni, extramedulární hematopoiezy a zvětšení sleziny.

U potomků březích samic potkanů, které dostávaly subkutánně pegfilgrastim, nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky. U králíků byla však po podávání kumulativních dávek, přibližně 4násobných než je doporučená dávka pro člověka, zjištěna embryo/fetální toxicita (ztráta embryí), která nebyla pozorována, když byly březí samice králíka vystaveny dávce doporučené pro člověka. Ve studiích na potkanech bylo zjištěno, že pegfilgrastim může prostupovat placentou. Studie u potkanů naznačují, že subkutánně podaný pegfilgrastim neovlivňuje reprodukční výkonnost, fertilitu, estrální cyklus, dny mezi pářením a pohlavním stykem a intrauterinní přežití. Význam těchto zjištění pro člověka není znám.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Trihydrát natrium-acetátu (k úpravě pH)
Kyselina octová (k úpravě pH)
Sorbitol (E420)
Polysorbát 20
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky, obzvlášť ne s roztoky chloridu sodného.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Přípravek UDENYCA může být vystaven pokojové teplotě (do 30 °C) na maximálně jedno období ne delší než 72 hodin. Pokud je ponechán při pokojové teplotě po dobu delší než 72 hodin, musí být zlikvidován.

Chraňte před mrazem. Náhodné vystavení přípravku UDENYCA teplotám pod bodem mrazu na jedno období kratší než 24 hodin neovlivní nepříznivě stabilitu pegfilgrastimu.

Uchovávejte vnitřní obal v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Předplněná injekční stříkačka s potaženým brombutylovým pryžovým uzávěrem a jehlou z nerezové oceli s automatickým chráničem jehly.

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,6 ml injekčního roztoku.

Balení: jedna krabice obsahuje jednu předplněnou injekční stříkačku s automatickým chráničem jehly s blistrem ve vaničce z plastu.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před podáním roztok pegfilgrastimu zkontrolujte, zda v něm nejsou viditelné částice. Podán může být pouze čirý a bezbarvý roztok.

Excesivní třepání může vést k agregaci pegfilgrastimu a způsobit, že bude biologicky inaktivní.

Předplněnou injekční stříkačku ponechte dosáhnout pokojové teploty.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ERA Consulting GmbH
Lange Strasse 70
29664 Walsrode
Německo
Tel.: +49 (0) 5161 9890 0
Fax: +49 (0) 5161 9890 18
E-mail: EUAgent@eraconsulting.com

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/18/1303/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. září 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ SARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

KBI Biopharma, Inc.
2500 Central Avenue
Boulder
Colorado
80301
USA

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Millmount Healthcare Limited
Block 7, City North Business Campus,
Stamullen Co. Meath, K32 YD60
Irsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoliv následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

UDENYCA 6 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
pegfilgrastimum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje pegfilgrastimum 6 mg v 0,6 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: trihydrát natrium-acetátu, sorbitol (E420), polysorbát 20, voda pro injekci. Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce (0,6 ml).

1 předplněná injekční stříkačka na jednorázové použití s automatickým chráničem jehly.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Důležité: než začnete používat předplněnou injekční stříkačku / než s ní začnete manipulovat, přečtěte si příbalovou informaci.

Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Zabraňte prudkému třepání.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ.**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

ERA Consulting GmbH
Lange Strasse 70
29664 Walsrode
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/18/1303/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

UDENYCA

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem bude doplněn.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH A STRIPECH

ŠTÍTEK VLOŽKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

UDENYCA 6 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
pegfilgrastimum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ERA Consulting GmbH
Lange Strasse 70
29664 Walsrode
Německo

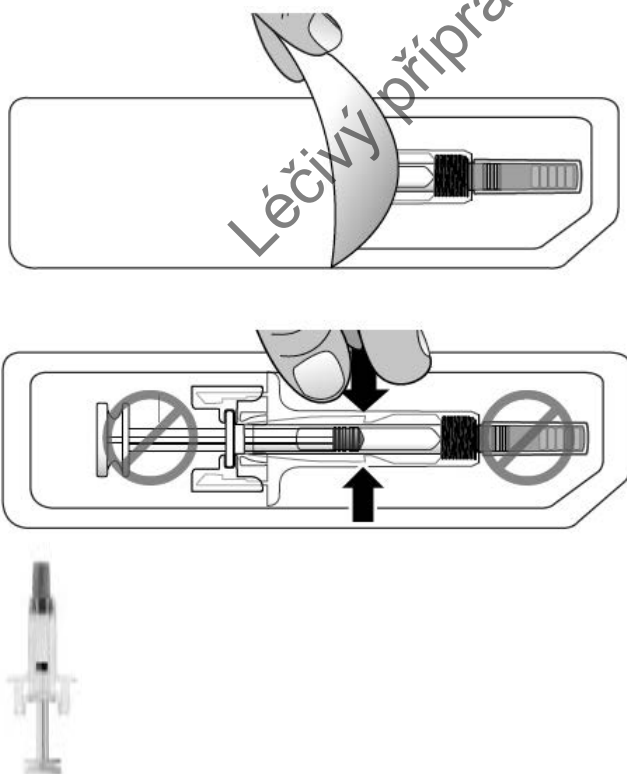
3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ



MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ STŘÍKAČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ

UDENYCA 6 mg
pegfilgrastimum
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

0,6 ml

6. JINÉ

ERA, GmbH – Německo

Léčivý přípravek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

Příbalová informace: informace pro pacienta

UDENYCA 6 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce pegfilgrastimum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se, svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je UDENYCA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek UDENYCA používat
3. Jak se přípravek UDENYCA používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek UDENYCA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je UDENYCA a k čemu se používá

UDENYCA obsahuje léčivou látku pegfilgrastim. Pegfilgrastim je bílkovina vyráběná biotechnologií pomocí bakterie *E.coli* a následně konjugací s polyethylenglykolem (PEG). Patří do skupiny bílkovin nazývaných cytokiny. Bílkovinná část je velmi podobná přirozené bílkovině tvořené ve Vašem těle.

Léčivý přípravek se používá ke zkrácení období nízkého počtu druhu bílých krvinek (neutropenie) a k potlačení výskytu nízkého počtu druhu bílých krvinek s horečkou (febrilní neutropenie), které mohou být způsobeny cytotoxickou chemoterapií (léčivý působícími proti rychle rostoucím buňkám). Bílé krvinky mají důležitou funkci pomáhat organismu v boji s infekcí. Tyto buňky jsou velmi citlivé na účinky chemoterapie, a to může vést ke snížení jejich počtu v organismu. Pokud počet bílých krvinek poklesne na nízkou úroveň, nezbyvá jich dostatek k boji s bakteriemi, což může znamenat zvýšené riziko infekčního onemocnění.

Přípravek UDENYCA Vám byla předepsán lékařem proto, aby podpořil kostní dřeň (část kosti, ve které se tvoří krevní buňky) k produkci většího množství bílých krvinek, které pomáhají organismu v boji s infekcí.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek UDENYCA používat

Nepoužívejte přípravek UDENYCA:

- jestliže jste alergický(á) na pegfilgrastim, filgrastim, nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku UDENYCA se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jestliže:

- se u Vás vyskytne alergická reakce včetně slabosti, poklesu krevního tlaku, dušnosti, otoku obličeje (anafylaxe), zrudnutí a návalů horka, vyrážky a svědící kůže,
- se u Vás vyskytne kašel, horečka a dušnost. To může být příznakem akutního syndromu dechové tísně (ARDS),
- se u Vás vyskytne některý z následujících nežádoucích účinků nebo jejich kombinace,
 - otok, který může být spojen s méně častým močením, dušnost, zvětšení objemu břicha a pocit plnosti a celkový pocit únavy,Mohou to být příznaky stavu nazývaného „syndrom zvýšené permeability kapilár“, který způsobuje prosakování krve z malých cév do těla. Viz bod 4,
- budete mít bolesti v levé horní části břicha, v levém podžebří nebo v levém rameni, protože tyto příznaky mohou souviset s postižením sleziny (zvětšení sleziny),
- jste nedávno měl(a) závažnou infekci plic (pneumonie), vodu na plicích, zánět plic nebo abnormální RTG snímky plic,
- jste si vědom(a) nějaké změny počtu krvinek (např. zvýšení počtu bílých krvinek nebo snížení počtu červených krvinek (anémie)) nebo snížení počtu krevních destiček, které snižuje srážlivost krve. Váš lékař Vás možná bude chtít pečlivě sledovat,
- trpíte srpkovitou anémií. Váš lékař může pečlivě sledovat Váš zdravotní stav,
- máte náhlé příznaky alergie, jako jsou vyrážka, svědění nebo kopřivka, otok obličeje, rtů, jazyka nebo jiných částí těla, dušnost, sípání nebo potíže s dechem. Může se jednat o příznaky závažné alergické reakce,
- zánět aorty (velké krevní cévy, která vede krev ze srdce do těla) byl u pacientů trpících zhoubným nádorovým onemocněním i zdravých dárců hlášen vzácně. Mezi příznaky patří horečka, bolest břicha, malátnost, bolest zad a zvýšené markery zánětu. Pokud se u vás tyto příznaky objeví, upozorněte na to svého lékaře.

Lékař Vám bude pravidelně kontrolovat krev a moč, protože UDENYCA může poškodit drobné filtry uvnitř ledvin (glomerulonefritida).

V souvislosti s používáním přípravku UDENYCA byly hlášeny závažné kožní reakce (Stevensův-Johnsonův syndrom). Přestaňte používat přípravek UDENYCA a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, pokud zaznamenáte některý z příznaků popsaných v bodu 4.

Poradte se se svým lékařem o riziku vzniku zhoubného onemocnění krve. Pokud se u Vás vyvine nebo by se mohlo vyvinout zhoubné onemocnění krve, smíte přípravek UDENYCA používat pouze v případě, že o tom rozhodne Váš lékař.

Ztráta odpovědi na pegfilgrastim

Pokud u Vás dojde ke ztrátě odpovědi nebo k nižší úrovni odpovědi na léčbu pegfilgrastimem, bude Váš lékař zkoumat důvody, proč k tomu došlo včetně toho, zda byly vytvořeny protilátky, které neutralizují účinek pegfilgrastimu.

Další léčivé přípravky a UDENYCA

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék. Přípravek UDENYCA nebyl testován u těhotných žen. Je důležité, abyste svému lékaři sdělila, zda:

- jste těhotná,
- myslíte si, že byste mohla být těhotná nebo,
- plánujete otěhotnět.

Pokud při léčbě přípravkem UDENYCA otěhotníte, informujte, prosím, svého lékaře.

Pokud lékař nerozhodne jinak, musíte přestat kojít, jestliže používáte přípravek UDENYCA.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek UDENYCA nemá vliv nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje.

Přípravek UDENYCA obsahuje sorbitol (E420) a trihydrát natrium-acetátu

Přípravek UDENYCA obsahuje sorbitol (typ cukru). Sorbitol je zdrojem fruktózy. Pokud Vám Váš lékař řekl, že Vy (nebo Vaše dítě) trpíte nesnášenlivostí určitých cukrů nebo u Vás byla diagnostikována nesnášenlivost fruktózy (HIF), což je vzácné genetické onemocnění, kdy daná osoba nemůže štěpit fruktózu, sdělte to svému lékaři ještě předtím, než Vy (nebo Vaše dítě) začnete tento léčivý přípravek používat.

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku na dávku 6 mg, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek UDENYCA používá

Přípravek UDENYCA je určen pouze dospělým pacientům ve věku 18 let a více.

Vždy používejte přípravek UDENYCA přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dávka

Obvyklá dávka je 6 mg v jedné podkožní injekci za použití předplněné injekční stříkačky. Má se podat nejdříve 24 hodin po aplikaci poslední dávky chemoterapeutik na konci každého cyklu chemoterapie.

Přípravek UDENYCA prudce neprotřepávejte, může to ovlivnit jeho účinnost.

Podávání injekcí přípravku UDENYCA pacientem samotným

Váš lékař může rozhodnout, že by pro Vás bylo vhodnější, abyste si sám (sama) podával(a) injekce přípravku UDENYCA. Postup, jakým si sám (sama) budete injekce podávat, Vám ukáže lékař nebo sestra. Nepokoušejte se dát si injekci sám (sama), pokud jste k tomu nebyl(a) vyškolen(a).

Pokyny, jak si sám (sama) podávat injekce přípravku UDENYCA, naleznete na konci této příbalové informace.

Jestliže jste použil(a) více přípravku UDENYCA, než jste měl(a)

V případě, že jste použil(a) více přípravku UDENYCA než jste měl(a), obraťte se na svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Jestliže jste zapomněl(a) podat injekci přípravku UDENYCA

Jestliže jste zapomněl(a) podat si dávku přípravku UDENYCA, obraťte se na svého lékaře a domluvte se, kdy si máte podat další dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Prosím, řekněte ihned svému lékaři, pokud se u Vás vyskytne některý z následujících nežádoucích účinků nebo jejich kombinace:

- otok, který může být spojen s méně častým močením, dušnost, zvětšení objemu břicha a pocit plnosti a celkový pocit únavy. Tyto příznaky mají obvykle rychlý nástup.

Mohou to být příznaky méně častého stavu nazývaného „syndrom zvýšené permeability kapilár“, který způsobuje prosakování krve z malých cév do těla a vyžaduje okamžitou lékařskou pomoc.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů):

- bolest kostí. Lékař Vám doporučí, co můžete proti bolesti užívat,
- pocit na zvracení a bolest hlavy.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout méně než 1 z 10 pacientů):

- bolest v místě injekce,
- bolestivost kloubů a svalů,
- některé změny se mohou objevit v krvi, ty však budou odhaleny v rámci pravidelných vyšetření krve. Na krátkou dobu může dojít ke zvýšení počtu bílých krvinek. Může se snížit počet krevních destiček, což může vést ke zvýšenému výskytu podlitin.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout méně než 1 ze 100 pacientů):

- alergické reakce včetně zčervenání a zrudnutí, kožní vyrážky a vyvýšených svědivých oblastí na kůži,
- závažné alergické reakce včetně anafylaxe (slabost, pokles krevního tlaku, dýchací obtíže, otok obličeje),
- zvětšení sleziny,
- ruptura (roztržení) sleziny. Některé případy ruptury sleziny byly smrtelné. Pokud se u Vás objeví bolest v levé horní části břicha nebo v levém rameni, je důležité ihned vyhledat lékaře, neboť tento příznak může být spojený s poškozením sleziny,
- potíže s dechem. Máte-li kašel, zvýšenou teplotu nebo potíže s dechem, sdělte to, prosím, svému lékaři,
- byl zaznamenán Sweetův syndrom (do modra zbarvené, vyvýšené bolestivé rány na končetinách a někdy i na obličeji a na krku, doprovázené horečkou). Zde však mohou hrát roli i jiné faktory,
- zánět krevních cév v kůži,
- poškození drobných filtrů uvnitř ledvin (glomerulonefritida),
- zčervenání v místě injekce,
- vykašlávání krve (hemoptýza).

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 pacienta z 1 000):

- zánět aorty (velké krevní cévy, která vede krev ze srdce do těla), viz bod 2.,
- krvácení z plic.
- Stevensův-Johnsonův syndrom, který se může projevit jako načervenalé ohraničené nebo kruhové skvrny často s centrálními puchýři na trupu, olupující se kůži, vředy v ústech, krku, nosu, na genitáliích a v očích a mohou mu předcházet příznaky podobné chřipce a horečka. Pokud se u Vás objeví tyto příznaky, přestaňte používat přípravek UDENYCA a kontaktujte svého lékaře nebo okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc. Viz také bod 2.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek UDENYCA uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na štítku injekční stříkačky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Přípravek UDENYCA můžete vyjmout z chladničky a uchovávat ji při pokojové teplotě (do 30 °C) nejdéle po dobu 72 hodin. Jestliže byla injekční stříkačka vyjmuta z chladničky a dosáhla pokojové teploty (do 30 °C), musí být buďto použita do 72 hodin, nebo zlikvidována.

Chraňte před mrazem. Přípravek UDENYCA je možné použít, pokud došlo k jejímu náhodnému zmrznutí na jedno období kratší než 24 hodin.

Uchovávejte vnitřní obal v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Tento přípravek nesmíte použít, pokud je zakalený nebo pokud jsou v něm částice.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek UDENYCA obsahuje

- Léčivou látkou je pegfilgrastimum. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje pegfilgrastimum 6 mg v 0,6 ml roztoku.
- Pomocnými látkami jsou kyselina octová a trihydrát natrium-acetátu (k úpravě pH), sorbitol (E420), polysorbát 20 a voda pro injekci. Viz bod 2.

Jak UDENYCA vypadá a co obsahuje toto balení

UDENYCA je čirý, bezbarvý injekční roztok v předplněné injekční stříkačce (6 mg/0,6 ml).

Jedno balení obsahuje 1 skleněnou předplněnou injekční stříkačku s jehlou z nerezové oceli a chráničem jehly.

Injekční stříkačky jsou obvykle poskytovány s automatickým chráničem jehly.

Držitel rozhodnutí o registraci

ERA Consulting GmbH
Lange Strasse 70
29664 Walsrode
Německo
Tel.: +49 (0) 5161 9890 0
Fax: +49 (0) 5161 9890 18
E-mail: EUAgent@eraconsulting.com

Výrobce

Millmount Healthcare Limited
Block 7, City North Business Campus,
Stamullen Co. Meath, K32 YD60
Irsko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

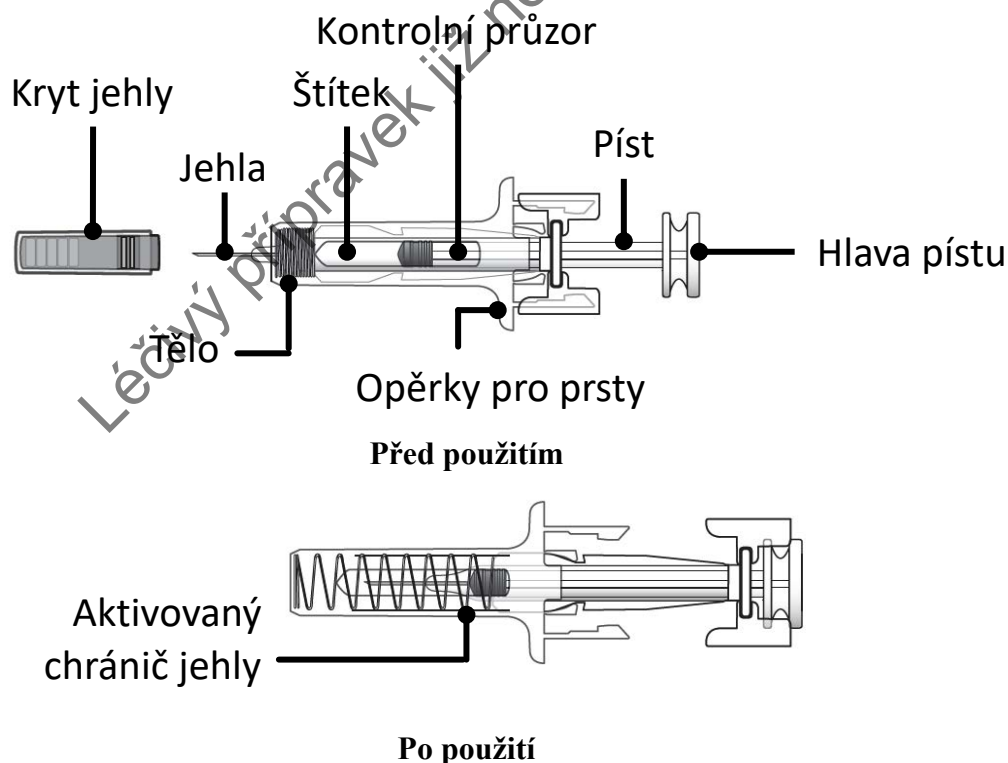
Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Pokyny k použití

Tento bod obsahuje pokyny, jak se postupuje při podávání injekcí přípravku UDENYCA samotným pacientem. Je důležité, abyste se nepokoušel(a) sám (sama) sobě podávat injekce, dokud Vám lékař, sestra nebo lékárník neposkytne odborný zázrak. Pokud máte otázky o způsobu podání injekcí, požádejte, prosím, svého lékaře, sestru nebo lékárníka o pomoc.

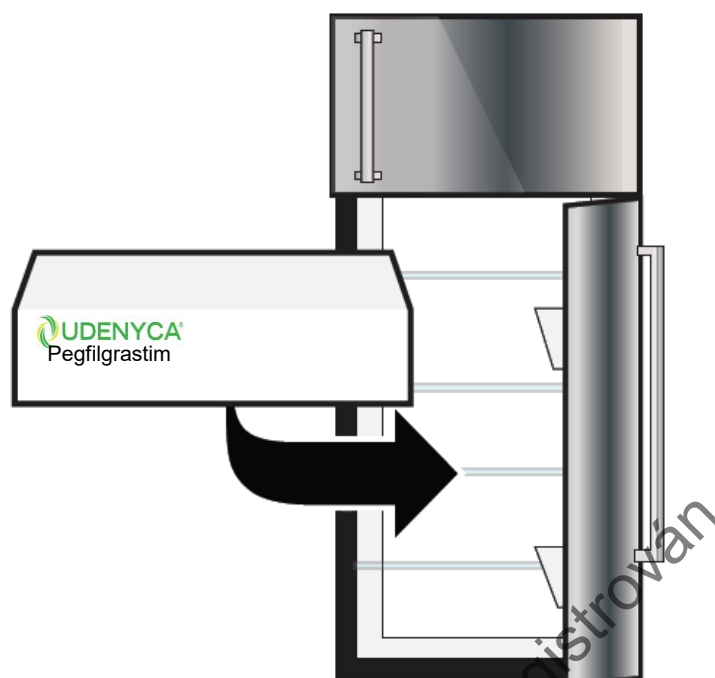
O této předplněné injekční stříkačce s automatickým chráničem jehly

- Abyste správně pochopil(a), jak se injekce podává, je důležité si před použitím této injekční stříkačky přečíst pokyny.
- Tento léčivý přípravek se dodává jako jednorázová předplněná injekční stříkačka, která obsahuje jednorázovou dávku. Po podání injekce je třeba injekční stříkačky zlikvidovat.
- Stříkačka má automatický chránič jehly, který po podání přípravku zakryje hrot jehly a je určen k tomu, aby zabránil poranění o jehlu.



Informace o uchovávání

- Uchovávejte předplněné injekční stříkačky v chladničce v původní krabici při teplotě 2° C - 8° C.



CHRAŇTE předplněnou injekční stříkačku před mrazem a neprotřepávejte. Pokud došlo k jejímu zmrznutí, před podáním ji nechte rozmraznout v chladničce. Pokud došlo k jejímu zmrznutí více než jednou, musí být zlikvidována.

- Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v původní krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem až do okamžiku, kdy budete připraven(a) ho použít.

NEPOUŽÍVEJTE předplněnou injekční stříkačku, pokud je ponechána při pokojové teplotě po dobu delší než 72 hodin.

NEPROTŘEPÁVEJTE předplněnou injekční stříkačku. Pokud byste s ní prudce zatřepal(a), roztok by mohl pění a nemá se pak použít.

NEPOUŽÍVEJTE tento léčivý přípravek, jestliže jste:

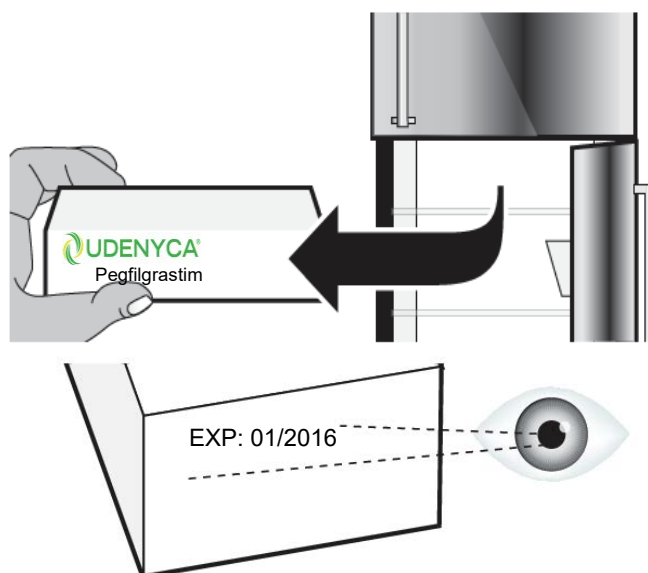
- alergický(á) na pegfilgrastim nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku.

Připravte injekci

1. Vyjměte krabičku z chladničky a zkontrolujte dobu použitelnosti.

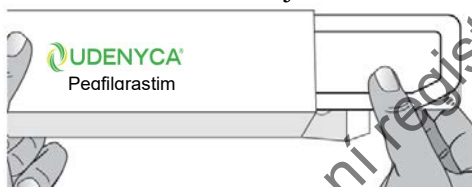
A: Vyjměte krabičku z chladničky a zkontrolujte dobu použitelnosti vytištěnou na krabici (viz obrázek 1).

NEPOUŽÍVEJTE po uplynutí doby použitelnosti. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.



OBRÁZEK 1

B: Otevřete krabičku a vyjměte uzavřenou vaničku s injekční stříkačkou (viz obrázek 2).



OBRÁZEK 2

2. Vyčkejte, až léčivý přípravek dosáhne pokojové teploty, a připravte si všechny pomůcky.

A: Uzavřenou vaničku s injekční stříkačkou dejte na rovný čistý povrch a ponechte ji při pokojové teplotě po dobu nejméně 30 minut (viz obrázek 3).



OBRÁZEK 3

NEPOKOUŠEJTE SE injekční stříkačku ohřívat žádným jiným způsobem, jako například v mikrovlnné troubě, teplou vodou či přímým slunečním světlem.

B: Připravte si tyto pomůcky (viz obrázek 4).



OBRÁZEK 4

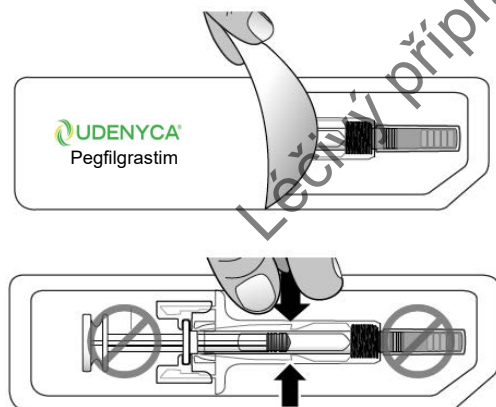
3. Umyjte si ruce a injekční stříkačku vyjměte z vaničky.

A: Umyjte si ruce mýdlem a teplou vodou (viz obrázek 5).



OBRÁZEK 5

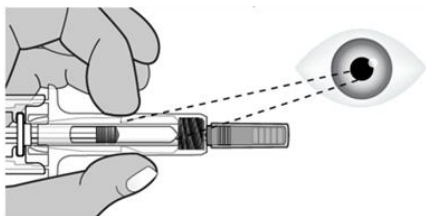
B: Injekční stříkačku vyjměte z uzavřené vaničky následujícím způsobem: z vaničky odtrhněte fólii, injekční stříkačku vyjměte tak, že ji uchopíte uprostřed těla injekční stříkačky (viz obrázek 6)
Injekční stříkačku **NEBERTE** za píst, hlavu pístu nebo kryt jehly.



OBRÁZEK 6

4. Zkontrolujte injekční stříkačku a roztok.

Kontrolním průzorem zkontrolujte roztok. Má být čirý a bezbarvý. Pokud v injekční stříkačce vidíte jednu nebo několik vzduchových bublin, je to normální. Vzduchové bubliny není nutné odstraňovat (viz obrázek 7).



OBRÁZEK 7

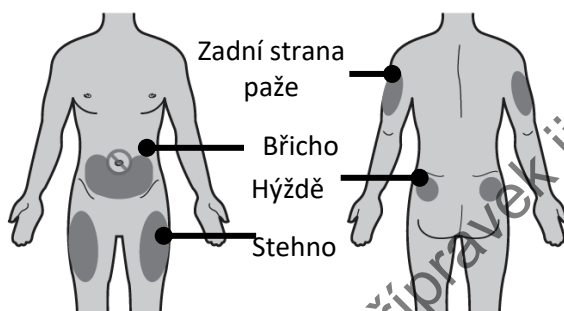
Pokud má roztok změněnou barvu nebo je zakalený, **NEPOUŽÍVEJTE HO**.
 Pokud roztok obsahuje hrudky, vločky nebo pevné částice, **NEPOUŽÍVEJTE HO**.
 Pokud se injekční stříkačka zdá být poškozená, **NEPOUŽÍVEJTE JI**.

Vyberte místo pro aplikaci injekce a očistěte ho

5. Vyberte místo pro aplikaci injekce.

Doporučenými místy pro aplikaci podkožní injekce jsou:

- břicho (s výjimkou oblasti přibližně 5 cm okolo pupku)
 - stehno
 - zadní strana paže
 - hýždě
- (viz obrázek 8)



OBRÁZEK 8

NEPODÁVEJTE do znamének, jizev, mateřských znamének nebo oblastí, kde je kůže jemná, pohmožděná, zarudlá nebo tvrdá.

6. Místo pro aplikaci injekce očistěte.

Místo pro aplikaci injekce očistěte tamponem napuštěným alkoholem (viz obrázek 9).



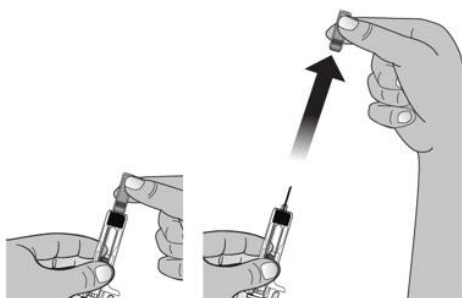
OBRÁZEK 9

Aplikujte injekci

7. Sejměte kryt jehly.

Přímým tahem odstraňte kryt jehly (viz obrázek 10).

OBRÁZEK 10

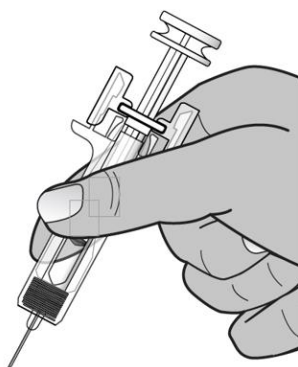


NEVRACEJTE HO zpět na injekční stříkačku.

NEPOUŽÍVEJTE předplněnou injekční stříkačku, pokud Vám upadla se sejmutým krytem jehly.

8. Umístění prstů

Tělo injekční stříkačky uchopte jako šipku (bezprostředně pod opěrkami pro prsty), palcem a ukazováčkem (viz obrázek 11).



OBRÁZEK 11

NEDOTÝKEJTE SE pístu ani injekční stříkačku nechte nad opěrkami pro prsty.

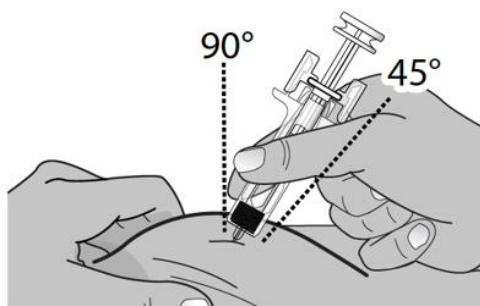
9. Stiskněte kůži a vpíchněte jehlu.

A: Volnou rukou jemně stiskněte kůži kolem místa pro aplikaci injekce (viz obrázek 12).



OBRÁZEK 12

B: V místě stisku vpíchněte jehlu do kůže pod úhlem 45° až 90° (viz obrázek 13)



OBRÁZEK 13

NEDOTÝKEJTE SE hlavy pístu, když jehlu vpichujete do kůže.

C: Po úplném vpíchnutí jehly stisknutou kůži uvolněte a volnou rukou stabilizujte dolní část injekční stříkačky.

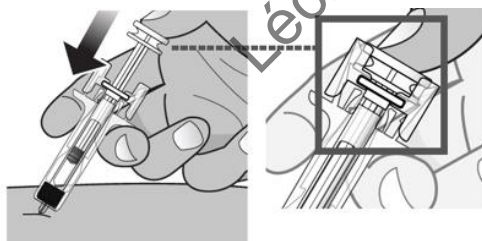
Druhou ruku nyní přesuňte na injekční stříkačku tak, aby palec byl na hlavě pístu a ruka byla připravená k aplikaci injekce (viz obrázek 14).



OBRÁZEK 14

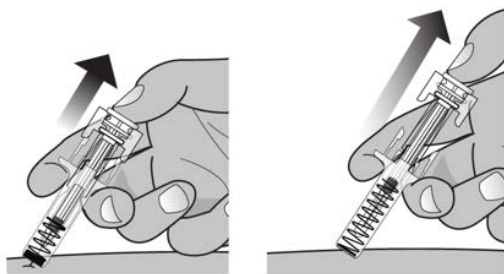
10. Stiskněte hlavu pístu a aplikujte dávku

A: Palcem pomalu a plynule tlačte na hlavu pístu až zcela dolů. Tím se zajistí podání celé dávky (viz obrázek 15).



OBRÁZEK 15

B: Zatímco jehla je ještě vpíchnutá, palec pomalu vracejte zpátky, aby se píst mohl vrátit. Jehla tak bude vytažena a bezpečně schována uvnitř těla injekční stříkačky. Injekční stříkačku poté můžete odejmout z místa pro aplikaci injekce (viz obrázek 16).



OBRÁZEK 16

C: Pokud se v místě aplikace injekce objeví kapky krve, dle potřeby místo aplikace ošetřete chomáčkem vaty nebo tamponem.

11. Likvidace injekční stříkačky a ošetření místa aplikace

Okamžitě po aplikaci injekce odložte použitou injekční stříkačku do nádoby na ostrý odpad (viz obrázek 17).



OBRÁZEK 17

NEVYHAZUJTE jehly ani injekční stříkačky do domácího odpadu.

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Léčivý přípravek již není registrován

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy/aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) pegfilgrastimu dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Tři hlášené případy ukazují na příčinnou souvislost mezi nežádoucí reakcí (ADR) Stevens-Johnsonovým syndromem a pegfilgrastimem. Počet případů je malý, avšak vzhledem k závažnosti ADR výbor PRAC doporučuje, aby informace o přípravku byly odpovídajícím způsobem aktualizovány.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se pegfilgrastimu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího/léčivých přípravků obsahujících pegfilgrastim zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.

Léčivý přípravek již není registrován