

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

Vaistinis preparatas neberegistruotas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Neupopeg 6 mg injekcinis tirpalas.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 6 mg pegfilgrastimo* 0,6 ml injekcinio tirpalo. 10 mg/ml yra tik tirpalo baltymų koncentracija **.

*Gaminamas rekombinantinės DNR technologijos būdu iš *Escherichia coli*, po to atliekama konjugacija su polietileno glikoliu (PEG).

** Kartu su PEG koncentracija yra 20 mg/ml

Šio preparato poveikio stiprumo negalima lyginti su kitų tos pačios terapinės grupės pegilintų ar nepegilintų preparatų poveikio stiprumu. Daugiau informacijos 5.1 skyriuje.

Pagalbinės medžiagos:

Pagalbinės medžiagos, galinčios sukelti žinomą poveikį: sorbitolis E420, natrio acetatas (žr. 4.4 skyrių).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. VAISTO FORMA

Injekcinis tirpalas.

Skaidrus, bespalvis injekcinis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pegfilgrastimas skiriamas sumažinti neutropenijos trukmę ir febrilinės neutropenijos pasireiškimų dažnį pacientams, kurių onkologinės ligos (išskyrus lėtinę mieloidinę leukemiją ir mielodisplazinį sindromą) gydomos citotoksine chemoterapija.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Neupopeg terapiją privalo skirti ir prižiūrėti gydytojai, turintys patirties onkologijoje ir(arba) hematologijoje.

Vieną Neupopeg 6 mg dozę (vieną užpildytą švirkštą) rekomenduojama švirkšti į poodį per kiekvieną chemoterapijos ciklą, praėjus maždaug 24 valandoms po citotoksines chemoterapijos.

Neupopeg nerekomenduojama vartoti vaikams, jaunesniems nei 18 metų, nes nepakanka duomenų apie saugumą ir efektyvumą.

Inkstų sutrikimas: pacientams, kuriems yra inkstų sutrikimas, net ir sergantiems galutinės stadijos inkstų liga, dozės keisti nerekomenduojama.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Yra nedaug duomenų rodančių, kad pacientams, kuriems pirmą kartą nustatyta ūminė mieloidinė leukemija, sunkios neutropenijos trukmę pegfilgrastimas veikė panašiai kaip ir filgrastimas (žr 5.1 skyrių). Tačiau ilgalaikis Neupogeg poveikis netirtas ūminės mieloidinės leukemijos atveju, todėl tokiems pacientams šį preparatą reikia vartoti atsargiai.

Granulocitų koloniją stimuliuojantis faktorius gali skatinti mieloidinių ląstelių augimą *in vitro*, panašų poveikį *in vitro* gali sukelti ir kai kurioms nemieloidinėms ląstelėms

Neupogeg saugumas ir veiksmingumas netirtas mielodisplaziniu sindromu, lėtine mielogenine leukemija sergantiems pacientams, bei pacientams, sergantiems antrine ūmine mieloidine leukemija (ŪML), todėl šiems pacientams vaisto vartoti negalima. Ypatingas dėmesys turi būti skiriamas diferencinei blastų transformacijos diagnostikai lėtinės mieloidinės ir ūminės mieloidinės leukemijos atveju.

Neupogeg vartojimo saugumas ir veiksmingumas < 55 metų amžiaus pacientams, kuriems pirmą kartą diagnozuota ŪML, o citogenetika - t(15;17), nėra nustatytas.

Pacientams, gydomiems didelėmis chemoterapinėmis dozėmis, Neupogeg saugumas ir veiksmingumas netirtas.

Retai (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1000$) po G-KSF vartojimo registruoti kvėpavimo sistemos nepageidaujami reiškiniai, ypač intersticinė pneumonija. Didesnė šių reakcijų pasireiškimo rizika gali būti tiems pacientams, kuriems neseniai plaučiuose buvo rasta infiltratų ar kurie sirgo plaučių uždegimu.

Pasireiškę plaučių ligų simptomai, pvz., kosulys, karščiavimas, dusulys drauge su radiologiniais plaučių infiltracijos požymiais, pablogėjusi plaučių funkcija ir kartu padidėjęs neutrofilų skaičius, gali būti pirmieji suaugusiųjų respiracinio distreso sindromo (SRDS) požymiai. Tokiais atvejais gydytojas savo nuožiūra privalo nutraukti gydymą Neupogeg ir skirti atitinkamą gydymą.

Po pegfilgrastimo vartojimo stebėta dažnų (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/100$), bet paprastai besimptomų splenomegalijos ir labai retų ($< 1/10\,000$) blužnies plyšimo atvejų, kai kurie jų baigėsi mirtimi. Todėl blužnies dydį reikia atidžiai nuolat stebėti (pvz., ištirti kliniškai, ultragarsu). Reikia atsižvelgti į blužnies plyšimo diagnozės galimybę donorams ir(ar) pacientams, kurie skundžiasi viršutinės kairiosios pilvo srities ar peties skausmais.

Kai pagal paskirtą planą tęsiama pilnos dozės mielosupresinė chemoterapija, gydymas vien tik Neupogeg nesukludo trombocitopenijai ir anemijai atsirasti. Rekomenduojama reguliariai tikrinti trombocitų skaičių ir hematokritą.

Negalima vartoti Neupogeg citotoksinės chemoterapijos dozei padidinti virš nustatytos leidžiamos dozės.

Pjautuvine anemija sergantiems pacientams pegfilgrastimo vartojimas provokavo pjautuvinės anemijos krizę.. Todėl gydytojai privalo atsargiai skirti Neupogeg sergantiems pjautuvine anemija, tikrinti atitinkamus klinikinius kriterijus, laboratorinius rodiklius ir atkreipti dėmesį į galimas Neupogeg vartojimo pasekmes: blužnies padidėjimą ir kraujagyslių okliuzinę krizę.

Mažiau nei 1% Neupogeg vartojančių pacientų buvo nustatytas $100 \times 10^9/l$ ar didesnis leukocitų skaičius. Tokio laipsnio leukocitozė tiesiogiai nesiejama su jokiais neigiamomis organizmo reakcijomis. Toks leukocitų kiekio padidėjimas yra trumpalaikis, dažniausiai stebimas praėjus nuo 24 iki 48 valandų po Neupogeg skyrimo ir sutampa su Neupogeg farmakodinaminiu poveikiu.

Neupogeg saugumas ir veiksmingumas pacientų ar sveikų donorų kraujo ląstelių pirmtakų mobilizacijai nėra pakankamai įvertintas.

Užpildyto švirkšto adatos gaubtelio sudėtyje yra sausos natūralios gumos (latekso darinių), kuri gali sukelti alerginių reakcijų.

Gydymo augimo faktoriais metu suaktyvėja hemopoezė kaulų čiulpuose, o tai laikinai gali pakeisti radiologinių kaulų tyrimų vaizdą. Tai reikia atsiminti vertinant radiologinius kaulų tyrimus.

Neupogeg sudėtyje yra sorbitolio. Šio vaisto negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – fruktozės netoleravimas.

Neupogeg 6 mg yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Dėl potencialaus sparčiai besidalijančių mieloidinių ląstelių jautrumo citotoksinei chemoterapijai Neupogeg reikia skirti maždaug po 24 valandų nuo citotoksinės chemoterapijos pabaigos. Klinikinių tyrimų metu Neupogeg buvo saugiai skiriama likus 14 dienų iki chemoterapijos pradžios. Kombinuotas pacientų gydymas Neupogeg ir bet kokiais chemoterapiniais preparatais nebuvo vertinamas. Bandymuose su gyvūnais nustatyta, kad kombinuotas gydymas Neupogeg ir 5-fluoruracilu (5-FU) ar kitais antimetabolitais gali sukelti mielosupresiją.

Klinikiniuose tyrimuose nebuvo atskirai tiriama galima Neupogeg sąveika su kitais hemopoetiniais augimo faktoriais ir citokinais.

Nebuvo specialiai tiriama galima Neupogeg sąveika su ličiu, kuris taip pat skatina neutrofilų išėjimą. Nėra jokių įrodymų, kad tokia sąveika galėtų būti žalinga.

Neupogeg saugumas ir veiksmingumas netirtas pacientams, kurie gydomi chemoterapija, sąlygojančia uždelstą mielosupresiją, pvz., nitrozoureos.

Specifinės sąveikos ar metabolizmo tyrimai nebuvo atliekami, tačiau klinikiniai tyrimai neatskleidė Neupogeg sąveikos su kitais vaistiniais preparatais.

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėra pakankamai duomenų apie pegfilgrastimo vartojimą nėščioms moterims gydyti. Tyrimai su gyvūnais atskleidė reprodukcinį toksiškumą. (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmonėms nežinomas.

Nėščiosioms negalima vartoti Neupogeg, išskyrus būtinus atvejus.

Nėra žindančių moterų gydymo klinikinės patirties, todėl Neupogeg negalima skirti krūtimi maitinančioms moterims.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Per atsitiktinės atrankos klinikinius tyrimus daugiausia nepageidaujamų reiškinių pacientams su piktybiniais navikais, gydomiems Neupogeg po citotoksinės terapijos, sukėlė pagrindinė liga ar citotoksinė chemoterapija.

Labiausiai įprastas ir labai dažnas su tiriamais vaistais siejamas nepageidaujamas poveikis buvo kaulų skausmas. Paprastai kaulų skausmas būdavo silpnas ar vidutinis, trumpalaikis ir daugumai pacientų kontroliuojamas įprastiniais analgetikais.

Alerginio tipo reakcijos, tarp jų anafilaksinė reakcija, odos išbėrimas, urtikarija, angioedema, dusulys, hipotenzija, injekcijos vietos reakcijos, eritema ir veido bei kaklo raudonis, buvo praneštos gydymo pradžioje ar vėlesnio gydymo metu vartojant Neupopeg. Kai kuriais atvejais simptomai pasikartodavo, tuo įrodydami priežastinį ryšį. Pasireiškus sunkiai alerginei reakcijai, reikia skirti tinkamą gydymą ir kelias dienas atidžiai stebėti pacientą. Pacientams, kuriems pasireiškė sunkios alerginės reakcijos, pegfilgrastimo vartojimą reikia nutraukti visam laikui.

Pacientams, kurie po citotoksinės terapijos buvo gydomi Neupopeg, dažnai (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$) registruotas grįžtamas, mažas ar vidutinis šlapimo rūgšties ir šarminės fosfatazės padidėjimas be susijusių klinikinių reakcijų bei labai dažnai ($\geq 1/10$) – grįžtamas, mažas ar vidutinis laktato dehidrogenazės kiekio padidėjimas be susijusių klinikinių reakcijų. Sveikiems savanoriams ir chemoterapija gydomiems pacientams pasireiškė pykinimas.

Po pegfilgrastimo vartojimo stebėta dažnų (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), bet paprastai besimptomų splenomegalijos ir labai retų blužnies plyšimo atvejų, kai kurie jų baigėsi mirtimi (žr. 4.4 skyrių). Kiti dažni nepageidaujami reiškiniai yra skausmas, injekcijos vietos skausmas; krūtinės skausmas (ne širdies); galvos skausmas; artralgija; mialgija; nugaros, galūnių, raumenų, kaulų ir kaklo skausmas.

Retai (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1000$) registruoti kvėpavimo sistemos nepageidaujami reiškiniai, pvz., intersticinė pneumonija, plaučių edema, plaučių infiltratai ir plaučių fibrozė. Kai kurie iš šių atvejų komplikavosi kvėpavimo nepakankamumu ar suaugusių respiracinio distreso sindromu (SRDS), kurie gali būti mirtini (žr. 4.4 skyrių).

Gauta pranešimų apie retus (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1000$) trombocitopenijos ir leukocitozės atvejus.

Retai ($> 1/10\,000$ iki $< 1/1000$) stebėtas Sweet sindromas, nors kai kuriais atvejais įtakos galėjo turėti ir esanti hematologinė piktybinė liga.

Neupopeg gydomiems pacientams labai retai ($\geq 1/10\,000$) pasireiškė odos vaskulitas. Vaskulito išsivystymo mechanizmas Neupopeg vartojantiems pacientams yra nežinomas.

Pacientams, kuriems po citotoksinės chemoterapijos buvo skirta pegfilgrastimo, registruotas labai retas ($< 1/10\,000$) kepenų funkcijos tyrimų (KFT) metu nustatomas ALT (alaninaminotransferazės) ar AST (aspartataminotransferazės) aktyvumo padidėjimas. Šis aktyvumo padidėjimas buvo laikinas ir sumažėjo iki pradinės verės.

Registruoti pavieniai pjautuvinės anemijos krizės atvejai pjautuvine anemija sergantiems pacientams (žr. 4.4 skyrių).

4.9 Perdozavimas

Žmonėms Neupopeg perdozavimo atvejų nepastebėta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: Citokinai, ATC kodas: L03AA13

Žmogaus granulocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius (G-KSF) yra glikoproteinas, kuris reguliuoja neutrofilų gamybą ir išėjimą iš kaulų čiulpų. Pegfilgrastimas – tai konjugatas, sudarytas iš rekombinantinio žmogaus G-KSF (r-metHuG-CSF), kovalentine jungtimi sujungto su viena 20 kilodaltonų (kd) polietileno glikolio (PEG) molekule. Pegfilgrastimas yra ilgai veikianti (dėl sumažėjusio renalinio klirenso) filgrastimo forma. Pegfilgrastimas ir filgrastimas veikia vienodai: per 24 valandas žymiai padidina neutrofilų skaičių periferiniame kraujyje ir šiek tiek padidina monocitų

ir(arba) limfocitų skaičių. Kaip atsakas į pegfilgrastimo vartojimą, panašiai kaip ir į filgrastimo, susidariusių neutrofilų aktyvumas yra normalus ar padidėjęs. Tai įrodo chemotaksinės ir fagocitinės funkcijų tyrimai. G-KSF, kaip ir kiti hemopoetiniai augimo faktoriai, *in vitro* pasižymi žmogaus endotelines ląsteles stimuliuojančiomis savybėmis. G-KSF gali skatinti mieloidinių ląstelių, įskaitant piktybinių ląstelių, augimą *in vitro*. Panašų poveikį galima stebėti ir kai kurioms ne mieloidinėms ląstelėms *in vitro*.

Per du atsitiktinės atrankos, dvigubai koduotus, pagrindinius tyrimus didelės rizikos II-IV stadijos krūties vėžiu sergantiems pacientams, gydomiems mielosupresine doksorubicino ir docetakselio chemoterapija, viena pegfilgrastimo dozė vieną kartą per ciklą sumažino neutropenijos trukmę ir febrilinės neutropenijos pasireiškimo dažnį panašiai kaip ir kasdien skiriamos filgrastimo dozės (11 kasdien skiriamų dozių mediana). Nustatyta, kad neskiriant augimo faktorių ir taikant šį gydymo režimą, ketvirto laipsnio neutropenija truko vidutiniškai nuo 5 iki 7 dienų, o febrilinė neutropenija pasireiškėdavo 30 – 40% pacientų. Vieno tyrimo metu (n=157) fiksuotą 6 mg pegfilgrastimo dozę vartojusiųjų grupėje ketvirto laipsnio neutropenijos vidutinė trukmė buvo 1,8 dienos, lyginant su 1,6 dienos filgrastimą vartojusiųjų grupėje (skirtumas 0,23 dienos, 95% CI –0,15; 0,63). Per visą tyrimą Viso tyrimo metu febrilinės neutropenijos dažnis pegfilgrastimu gydomų pacientų grupėje buvo 13%, lyginant su 20% filgrastimu gydomų pacientų grupėje (skirtumas 7%, 95% CI –19%, 5%). Kito tyrimo metu (n=310), kai pacientams buvo skiriama pagal kūno svorį koreguojama dozė (100 mikrogramų/kg), vidutinė ketvirto laipsnio neutropenijos trukmė pegfilgrastimo grupėje buvo 1,7 dienos, lyginant su 1,8 dienos filgrastimo grupėje (skirtumas 0,03 dienos, 95% CI –0,36; 0,30). Bendras febrilinės neutropenijos dažnis buvo 9% pacientų, gydomų pegfilgrastimu, ir 18% pacientų, gydomų filgrastimu, (skirtumas 9%, 95% CI –16,8%, -1,1%).

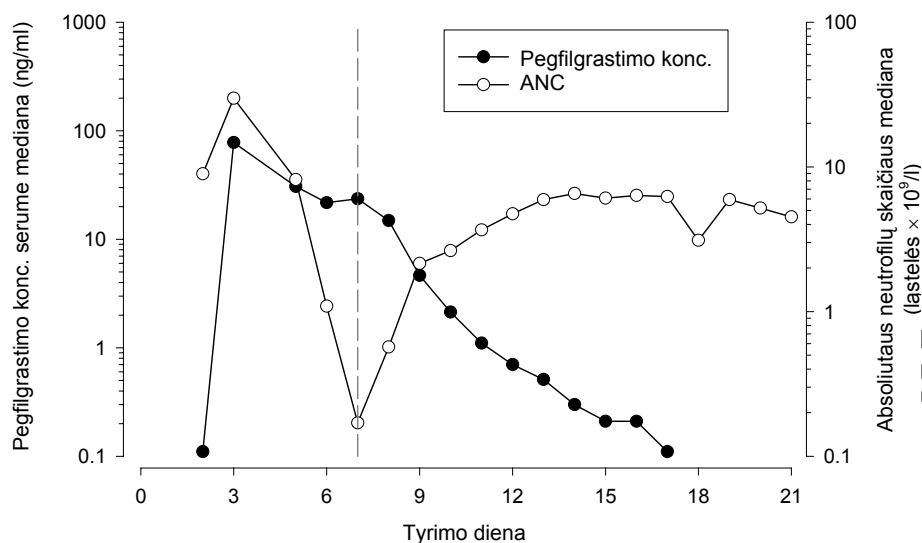
Per placebo kontroliuojamą, dvigubai aklą tyrimą buvo vertinamas pegfilgrastimo poveikis febrilinės neutropenijos dažniui krūties vėžiu sergantiems pacientams, gydytiems chemoterapija, po kurios febrilinės neutropenijos dažnis būna 10-20 % (docetakseliu 100 mg/m² kas 3 savaites, 4 ciklus). Devyni šimtai dvidešimt aštuoni pacientai buvo atsitiktinai suskirstyti į grupes ir vartojo arba vienkartinę pegfilgrastimo dozę, arba placebo, praėjus maždaug 24 valandom (2 diena) po chemoterapijos skyrimo kiekvieno ciklo metu. Febrilinės neutropenijos dažnis buvo mažesnis tiems pacientams, kurie po atsitiktinio suskirstymo į grupes vartojo pegfilgrastimą, lyginant su tais, kurie vartojo placebo (1 % lyginant su 17 %, p<0,001). Su klinicine febrilinės neutropenijos diagnoze susijusių hospitalizacijų bei priešinfekcinių vaistų skyrimo į veną dažnis buvo mažesnis pegfilgrastimo grupėje lyginant su placebo grupe (1 % lyginant su 14 %, p<0,001; ir 2 % lyginant su 10 %, p<0,001).

Mažo (n=83), II fazės, randomizuoto, dvigubai aklo tyrimo metu, kuriame dalyvavo chemoterapija gydomi pirmą kartą diagnozuota ūmine mieloidine leukemija sergantys pacientai, buvo lyginamas pegfilgrastimas (vienkartinė 6 mg dozė) su filgrastimu, skirti chemoterapijos indukcijos mtu. Abiejose gydymo grupėse nustatyta sunkios neutropenijos trukmės mediana buvo 22 dienos. Ilgalais poveikis netirtas (žr. 4.4 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Išvirškus vieną pegfilgrastimo dozę į poodį, maksimali pegfilgrastimo koncentracija serume būna praėjus nuo 16 iki 120 valandų; pegfilgrastimo koncentracijos serume išlieka viso neutropenijos periodo po mielosupresinės chemoterapijos metu. Pegfilgrastimo eliminacija nepriklauso tiesiogiai nuo dozės; dozei didėjant, pegfilgrastimo serumo klirensas mažėja. Regis, daugiausia pegfilgrastimo eliminuojama klirensu, kuris vyksta tarpininkaujant neutrofilams ir, esant didesnėms dozėms, tampa prisotintas. Pagal klirenso savireguliacijos mechanizmą, pradėjus didėti neutrofilų skaičiui, sparčiai sumažėja pegfilgrastimo koncentracija serume (žr. 1 pav.).

1 pav. Chemoterapija gydytų pacientų pegfilgrastimo koncentracijos serume mediana ir absoliutaus neutrofilų skaičiaus (ANS) po vienkartinės 6 mg injekcijos grafinis pavaizdavimas



Manoma, kad dėl neutrofilų sąlygojamo klirenso mechanizmo inkstų ar kepenų pakenkimas neturėtų įtakoti pegfilgrastimo farmakokinetikos. Atviro vienkartinės dozės tyrimo (n=31) metu nustatyta, kad įvairaus laipsnio inkstų sutrikimas, taip pat ir galutinės stadijos inkstų liga, pegfilgrastimo farmakokinetikos neveikė.

Riboti duomenys rodo, kad pegfilgrastimo farmakokinetika pagyvenusiems žmonėms (> 65 metų) yra panaši į kitų suaugusiųjų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikiniai pakartotinės dozės toksiškumo įprastinių tyrimų duomenys atskleidė laukiamus farmakologinius rezultatus: padidėjusi leukocitų skaičių, kaulų čiulpų mieloidinę hiperplaziją, ekstrameduliarinę hemopoezę ir blužnies padidėjimą.

Nepastebėta nepageidaujamo poveikio žiurkių, kurioms į poodį buvo švirkščiamas pegfilgrastimas, jaunikliams, tačiau triušių patelėms į poodį švirkščiamos mažos dozės buvo toksiškos embrionui ir vaisiui (sukėlė persileidimus). Tiriant žiurkes, buvo nustatyta, kad pegfilgrastimas gali praeiti placentos barjerą. Šių duomenų tinkamumas žmonėms nežinomas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio acetatas*,
Sorbitolis (E420),
Polisorbatas 20,
Injekcinis vanduo.

*Natrio acetatas gaunamas natrio hidroksidu titruojant ledinę acto rūgštį.

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, ypač su natrio chlorido tirpalais.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C temperatūroje).

Neupogeg galima laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje nei 30°C) vieną kartą ne ilgiau 72 valandų. Ilgiau nei 72 valandas kambario temperatūros aplinkoje laikytą Neupogeg reikia išmesti.

Negalima užšaldyti. Vieną kartą ir ne ilgiau nei 24 valandoms atsitiktinai užšaldytos Neupogeg stabilumas nenukenčia.

Pirminę pakuotę laikyti kartono dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

0,6 ml injekcinio tirpalo užpildytame švirkšte (I tipo stiklo) su guminiu kamšteliu ir nerūdijančio plieno adata. Pakuotėje yra vienas, lipdinėje plokštelėje esantis arba ne, švirkštas. Vartoti tik vieną kartą.

Vienkartinio naudojimo I tipo stiklo užpildytas švirkštas su nerūdijančio plieno adata. Užpildyto švirkšto adatos dangtelio sudėtyje yra sausos natūralios gumos (latekso darinio) (žr. 4.4 skyrių).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai likučiams naikinti

Prieš vartojant Neupogeg, būtina atidžiai apžiūrėti, ar tirpale nėra pastebimų krislelių. Galima švirkšti tik skaidrius ir bespalvius tirpalus.

Energingai purtomas pegfilgrastimas gali susijungti į agregatus ir prarasti biologinį aktyvumą.

Prieš švirkšdami palaukite, kol užpildytas švirkštas sušils iki kambario temperatūros.

Vaistinio preparato likučius ir atliekas reikėtų naikinti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJAS

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italija

8. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO NUMERIS

EU/1/02/228/001-002

9. PIRMOJO REGISTRAVIMO ARBA PERREGISTRAVIMO DATA

Pirmojo registravimo data: 2002 m. rugpjūčio mėn. 22 d.
Paskutiniojo perregistravimo data: 2007 m. liepos mėn. 22 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) tinklalapyje: <http://www.ema.europa.eu/>

Vaistinis preparatas neberegistruotas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Neupopeg 6 mg injekcinis tirpalas užpildytose švirkštimo priemonėse.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje užpildytoje švirkštimo priemonėje yra 6 mg pegfilgrastimo* 0,6 ml injekcinio tirpalo. 10 mg/ml yra tik tirpalo baltymų koncentracija **.

*Gaminamas rekombinantinės DNR technologijos būdu iš *Escherichia coli*, po to atliekama konjugacija su polietileno glikoliu (PEG).

** Kartu su PEG koncentracija yra 20 mg/ml

Šio preparato poveikio stiprumo negalima lyginti su kitų tos pačios terapinės grupės pegilintų ar nepegilintų preparatų poveikio stiprumu. Daugiau informacijos 5.1 skyriuje.

Pagalbinės medžiagos:

Pagalbinės medžiagos, galinčios sukelti žinomą poveikį: sorbitolis E420, natrio acetatas (žr. 4.4 skyrių).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. VAISTO FORMA

Injekcinis tirpalas užpildytose švirkštimo priemonėse (SureClick).

Skaidrus, bespalvis injekcinis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pegfilgrastimas skiriamas sumažinti neutropenijos trukmę ir febrilinės neutropenijos pasireiškimų dažnį pacientams, kurių onkologinės ligos (išskyrus lėtinę mieloidinę leukemiją ir mielodisplazinį sindromą) gydomos citotoksine chemoterapija.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Neupopeg terapiją privalo skirti ir prižiūrėti gydytojai, turintys patirties onkologijoje ir(arba) hematologijoje.

Vieną Neupopeg 6 mg dozę (vieną užpildytą švirkštą) rekomenduojama švirkšti į poodį per kiekvieną chemoterapijos ciklą, praėjus maždaug 24 valandoms po citotoksines chemoterapijos.

Neupopeg nerekomenduojama vartoti vaikams, jaunesniams nei 18 metų, nes nepakanka duomenų apie saugumą ir efektyvumą.

Inkstų sutrikimas: pacientams, kuriems yra inkstų sutrikimas, net ir sergantiems galutinės stadijos inkstų liga, dozės keisti nerekomenduojama.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Yra nedaug duomenų rodančių, kad pacientams, kuriems pirmą kartą nustatyta ūminė mieloidinė leukemija, sunkios neutropenijos trukmę pegfilgrastimas veikė panašiai kaip ir filgrastimas (žr 5.1 skyrių). Tačiau ilgalaikis Neupogeg poveikis netirtas ūminės mieloidinės leukemijos atveju, todėl tokiems pacientams šį preparatą reikia vartoti atsargiai.

Granulocitų koloniją stimuliuojantis faktorius gali skatinti mieloidinių ląstelių augimą *in vitro*, panašų poveikį *in vitro* gali sukelti ir kai kuriom nemieloidinėm ląstelėm

Neupogeg saugumas ir veiksmingumas netirtas mielodisplaziniu sindromu, lėtine mielogenine leukemija sergantiems pacientams, bei pacientams, sergantiems antrine ūmine mieloidine leukemija (ŪML), todėl šiems pacientams vaisto vartoti negalima. Ypatingas dėmesys turi būti skiriamas diferencinei blastų transformacijos diagnostikai lėtinės mieloidinės ir ūminės mieloidinės leukemijos atveju.

Neupogeg vartojimo saugumas ir veiksmingumas < 55 metų amžiaus pacientams, kuriems pirmą kartą diagnozuota ŪML, o citogenetika - t(15;17), nėra nustatytas.

Pacientams, gydomiems didelėmis chemoterapinėmis dozėmis, Neupogeg saugumas ir veiksmingumas netirtas.

Retai (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1000$) po G-KSF vartojimo registruoti kvėpavimo sistemos nepageidaujami reiškiniai, ypač intersticinė pneumonija. Didesnė šių reakcijų pasireiškimo rizika gali būti tiems pacientams, kuriems neseniai plaučiuose buvo rasta infiltratų ar kurie sirgo plaučių uždegimu.

Pasireiškę plaučių ligų simptomai, pvz., kosulys, karščiavimas, dusulys drauge su radiologiniais plaučių infiltracijos požymiais, pablogėjusi plaučių funkcija ir kartu padidėjęs neutrofilų skaičius, gali būti pirmieji suaugusiųjų respiracinio distreso sindromo (SRDS) požymiai. Tokiais atvejais gydytojas savo nuožiūra privalo nutraukti gydymą Neupogeg ir skirti atitinkamą gydymą.

Po pegfilgrastimo vartojimo stebėta dažnų (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/100$), bet paprastai besimptomų splenomegalijos ir labai retų ($< 1/10\,000$) blužnies plyšimo atvejų, kai kurie jų baigėsi mirtimi. Todėl blužnies dydį reikia atidžiai nuolatos stebėti (pvz., ištirti kliniškai, ultragarsu). Reikia atsižvelgti į blužnies plyšimo diagnozės galimybę donorams ir(ar) pacientams, kurie skundžiasi viršutinės kairiosios pilvo sritys ar peties skausmais.

Kai pagal paskirtą planą tęsiama pilnos dozės mielosupresinė chemoterapija, gydymas vien tik Neupogeg nesukliudo trombocitopenijai ir anemijai atsirasti. Rekomenduojama reguliariai tikrinti trombocitų skaičių ir hematokritą.

Negalima vartoti Neupogeg citotoksinės chemoterapijos dozei padidinti virš nustatytos leidžiamos dozės.

Pjautuvine anemija sergantiems pacientams pegfilgrastimo vartojimas provokavo pjautuvinės anemijos krizę.. Todėl gydytojai privalo atsargiai skirti Neupogeg sergantiems pjautuvine anemija, tikrinti atitinkamus klinikinius kriterijus, laboratorinius rodiklius ir atkreipti dėmesį į galimas Neupogeg vartojimo pasekmes: blužnies padidėjimą ir kraujagyslių okliuzinę krizę.

Mažiau nei 1% Neupogeg vartojančių pacientų buvo nustatytas $100 \times 10^9/l$ ar didesnis leukocitų skaičius. Tokio laipsnio leukocitozė tiesiogiai nesiejama su jokiais neigiamomis organizmo

reakcijomis. Toks leukocitų kiekio padidėjimas yra trumpalaikis, dažniausiai stebimas praėjus nuo 24 iki 48 valandų po Neupopeg skyrimo ir sutampa su Neupopeg farmakodinaminiu poveikiu.

Neupopeg saugumas ir veiksmingumas pacientų ar sveikų donorų kraujo ląstelių pirmtakų mobilizacijai nėra pakankamai įvertintas.

Užpildyto švirkšto adatos gaubtelio sudėtyje yra sausos natūralios gumos (latekso darinių), kuri gali sukelti alerginių reakcijų.

Gydymo augimo faktoriais metu suaktyvėja hemopoezė kaulų čiulpuose, o tai laikinai gali pakeisti radiologinių kaulų tyrimų vaizdą. Tai reikia atsiminti vertinant radiologinius kaulų tyrimus.

Neupopeg sudėtyje yra sorbitolio. Šio vaisto negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – fruktozės netoleravimas.

Neupopeg 6 mg yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Dėl potencialaus sparčiai besidalijančių mieloidinių ląstelių jautrumo citotoksinei chemoterapijai Neupopeg reikia skirti maždaug po 24 valandų nuo citotoksinės chemoterapijos pabaigos. Klinikinių tyrimų metu Neupopeg buvo saugiai skiriama likus 14 dienų iki chemoterapijos pradžios. Kombinuotas pacientų gydymas Neupopeg ir bet kokiais chemoterapiniais preparatais nebuvo vertinamas. Bandymuose su gyvūnais nustatyta, kad kombinuotas gydymas Neupopeg ir 5-fluoruracilu (5-FU) ar kitais antimetabolitais gali sukelti mielosupresiją.

Klinikiniuose tyrimuose nebuvo atskirai tiriama galima Neupopeg sąveika su kitais hemopoetiniais augimo faktoriais ir citokinais.

Nebuvo specialiai tiriama galima Neupopeg sąveika su ličiu, kuris taip pat skatina neutrofilų išėjimą. Nėra jokių įrodymų, kad tokia sąveika galėtų būti žalinga.

Neupopeg saugumas ir veiksmingumas netirtas pacientams, kurie gydomi chemoterapija, sąlygojančia uždelstą mielosupresiją, pvz., nitrozoureos.

Specifinės sąveikos ar metabolizmo tyrimai nebuvo atliekami, tačiau klinikiniai tyrimai neatskleidė Neupopeg sąveikos su kitais vaistiniais preparatais.

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėra pakankamai duomenų apie pegfilgrastimo vartojimą nėščioms moterims gydyti. Tyrimai su gyvūnais atskleidė reprodukcinį toksiškumą. (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmonėms nežinomas.

Nėščiosioms negalima vartoti Neupopeg, išskyrus būtinus atvejus.

Nėra žindančių moterų gydymo klinikinės patirties, todėl Neupopeg negalima skirti krūtimi maitinančioms moterims.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Per atsitiktinės atrankos klinikinius tyrimus daugiausia nepageidaujamų reiškinių pacientams su piktybiniais navikais, gydomiems Neupopeg po citotoksinės terapijos, sukėlė pagrindinė liga ar citotoksinė chemoterapija.

Labiausiai įprastas ir labai dažnas su tiriamais vaistais siejamas nepageidaujamas poveikis buvo kaulų skausmas. Paprastai kaulų skausmas būdavo silpnas ar vidutinis, trumpalaikis ir daugumai pacientų kontroliuojamas įprastiniais analgetikais.

Alerginio tipo reakcijos, tarp jų anafilaksinė reakcija, odos išbėrimas, urtikarija, angioedema, dusulys, hipotenzija, injekcijos vietos reakcijos, eritema ir veido bei kaklo raudonis, buvo praneštos gydymo pradžioje ar vėlesnio gydymo metu vartojant Neupogeg. Kai kuriais atvejais simptomai pasikartodavo, tuo įrodydami priežastinį ryšį. Pasireiškus sunkiai alerginei reakcijai, reikia skirti tinkamą gydymą ir kelias dienas atidžiai stebėti pacientą. Pacientams, kuriems pasireiškė sunkios alerginės reakcijos, pegfilgrastimo vartojimą reikia nutraukti visam laikui.

Pacientams, kurie po citotoksinės terapijos buvo gydomi Neupogeg, dažnai (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$) registruotas grįžtamas, mažas ar vidutinis šlapimo rūgšties ir šarminės fosfatazės padidėjimas be susijusių klinikinių reakcijų bei labai dažnai ($\geq 1/10$) – grįžtamas, mažas ar vidutinis laktato dehidrogenazės kiekio padidėjimas be susijusių klinikinių reakcijų. Sveikiems savanoriams ir chemoterapija gydomiems pacientams pasireiškė pykinimas.

Po pegfilgrastimo vartojimo stebėta dažnų (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), bet paprastai besimptomų splenomegalijos ir labai retų blužnies plyšimo atvejų, kai kurie jų baigėsi mirtimi (žr. 4.4 skyrių). Kiti dažni nepageidaujami reiškiniai yra skausmas, injekcijos vietos skausmas, krūtinės skausmas (ne širdies); galvos skausmas; artralgija; mialgija; nugaros, galūnių, raumenų, kaulų ir kaklo skausmas.

Retai (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1000$) registruoti kvėpavimo sistemos nepageidaujami reiškiniai, pvz., intersticinė pneumonija, plaučių edema, plaučių infiltratai ir plaučių fibrozė. Kai kurie iš šių atvejų komplikavosi kvėpavimo nepakankamumu ar suaugusių respiracinio distreso sindromu (SRDS), kurie gali būti mirtini (žr. 4.4 skyrių).

Gauta pranešimų apie retus (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1000$) trombocitopenijos ir leukocitozės atvejus.

Retai ($> 1/10\,000$ iki $< 1/1000$) stebėtas Sweet sindromas, nors kai kuriais atvejais įtakos galėjo turėti ir esanti hematologinė piktybinė liga.

Neupogeg gydomiems pacientams labai retai ($\geq 1/10\,000$) pasireiškė odos vaskulitas. Vaskulito išsivystymo mechanizmas Neupogeg vartojantiems pacientams yra nežinomas.

Pacientams, kuriems po citotoksinės chemoterapijos buvo skirta pegfilgrastimo, registruotas labai retas ($< 1/10\,000$) kepenų funkcijos tyrimų (KFT) metu nustatomas ALT (alaninaminotransferazės) ar AST (aspartataminotransferazės) aktyvumo padidėjimas. Šis aktyvumo padidėjimas buvo laikinas ir sumažėjo iki pradinės verės.

Registruoti pavieniai pjautuvinės anemijos krizės atvejai pjautuvine anemija sergantiems pacientams (žr. 4.4 skyrių).

4.9 Perdozavimas

Žmonėms Neupogeg perdozavimo atvejų nepastebėta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: Citokinai, ATC kodas: L03AA13

Žmogaus granulocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius (G-KSF) yra glikoproteinas, kuris reguliuoja neutrofilų gamybą ir išėjimą iš kaulų čiulpų. Pegfilgrastimas – tai konjugatas, sudarytas iš rekombinantinio žmogaus G-KSF (r-metHuG-CSF), kovalentine jungtimi sujungto su viena 20 kilodaltonų (kd) polietileno glikolio (PEG) molekule. Pegfilgrastimas yra ilgai veikianti (dėl sumažėjusio renalinio klirensa) filgrastimo forma. Pegfilgrastimas ir filgrastimas veikia vienodai: per 24 valandas žymiai padidina neutrofilų skaičių periferiniame kraujyje ir šiek tiek padidina monocitų ir(arba) limfocitų skaičių. Kaip atsakas į pegfilgrastimo vartojimą, panašiai kaip ir į filgrastimo, susidariusių neutrofilų aktyvumas yra normalus ar padidėjęs. Tai įrodo chemotaksinės ir fagocitinės funkcijų tyrimai. G-KSF, kaip ir kiti hemopoetiniai augimo faktoriai, *in vitro* pasižymi žmogaus endotelines ląsteles stimuliuojančiomis savybėmis. G-KSF gali skatinti mieloidinių ląstelių, įskaitant piktybinių ląstelių, augimą *in vitro*. Panašų poveikį galima stebėti ir kai kurioms ne mieloidinėms ląstelėms *in vitro*.

Per du atsitiktinės atrankos, dvigubai koduotus, pagrindinius tyrimus didelės rizikos II-IV stadijos krūties vėžiu sergantiems pacientams, gydomiems mielosupresine doksorubicino ir docetakselio chemoterapija, viena pegfilgrastimo dozė vieną kartą per ciklą sumažino neutropenijos trukmę ir febrilinės neutropenijos pasireiškimo dažnį panašiai kaip ir kasdien skiriamos filgrastimo dozės (11 kasdien skiriamų dozių mediana). Nustatyta, kad neskiriant augimo faktorių ir taikant šį gydymo režimą, ketvirto laipsnio neutropenija truko vidutiniškai nuo 5 iki 7 dienų, o febrilinė neutropenija pasireiškė 30 – 40% pacientų. Vieno tyrimo metu (n=157) fiksuotą 6 mg pegfilgrastimo dozę vartojusiųjų grupėje ketvirto laipsnio neutropenijos vidutinė trukmė buvo 1,8 dienos, lyginant su 1,6 dienos filgrastimą vartojusiųjų grupėje (skirtumas 0,23 dienos, 95% CI -0,15; 0,63). Per visą tyrimą Viso tyrimo metu febrilinės neutropenijos dažnis pegfilgrastimu gydomų pacientų grupėje buvo 13%, lyginant su 20% filgrastimu gydomų pacientų grupėje (skirtumas 7%, 95% CI -19%, 5%). Kito tyrimo metu (n=310), kai pacientams buvo skiriama pagal kūno svorį koreguojama dozė (100 mikrogramų/kg), vidutinė ketvirto laipsnio neutropenijos trukmė pegfilgrastimo grupėje buvo 1,7 dienos, lyginant su 1,8 dienos filgrastimo grupėje (skirtumas 0,03 dienos, 95% CI -0,36; 0,30). Bendras febrilinės neutropenijos dažnis buvo 9% pacientų, gydomų pegfilgrastimu, ir 18% pacientų, gydomų filgrastimu, (skirtumas 9%, 95% CI -16,8%; -1,1%).

Per placebo kontroliuojamą, dvigubai aklo tyrimą buvo vertinamas pegfilgrastimo poveikis febrilinės neutropenijos dažniui krūties vėžiu sergantiems pacientams, gydytiems chemoterapija, po kurios febrilinės neutropenijos dažnis būna 10-20% (docetakseliu 100 mg/m² kas 3 savaites, 4 ciklus). Devyni šimtai dvidešimt aštuoni pacientai buvo atsitiktinai suskirstyti į grupes ir vartojo arba vienkartinę pegfilgrastimo dozę, arba placebo, praėjus maždaug 24 valandom (2 diena) po chemoterapijos skyrimo kiekvieno ciklo metu. Febrilinės neutropenijos dažnis buvo mažesnis tiems pacientams, kurie po atsitiktinio suskirstymo į grupes vartojo pegfilgrastimą, lyginant su tais, kurie vartojo placebo (1% lyginant su 17%, p<0,001). Su klinicine febrilinės neutropenijos diagnoze susijusių hospitalizacijų bei priešinfekcinių vaistų skyrimo į veną dažnis buvo mažesnis pegfilgrastimo grupėje lyginant su placebo grupe (1% lyginant su 14%, p<0,001; ir 2% lyginant su 10%, p<0,001).

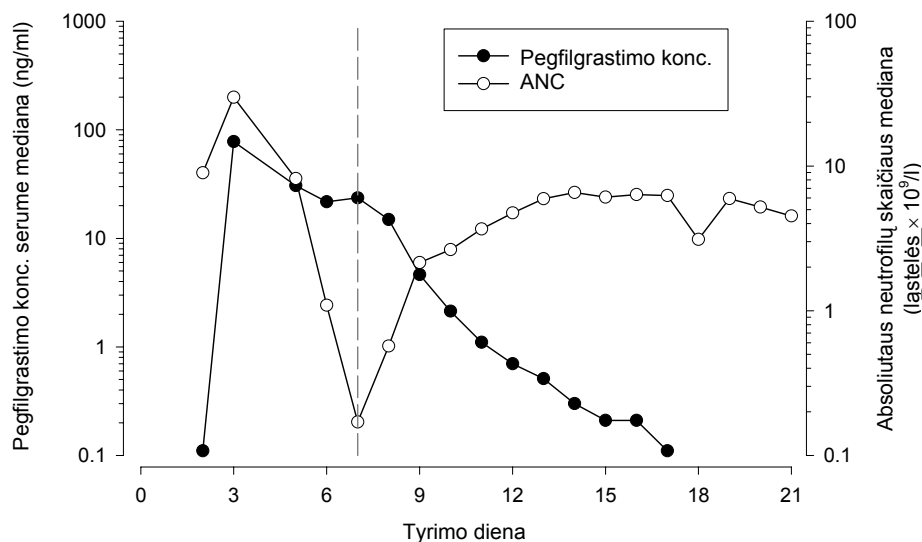
Mažo (n=83), II fazės, randomizuoto, dvigubai aklo tyrimo metu, kuriame dalyvavo chemoterapija gydomi pirmą kartą diagnozuota ūmine mieloidine leukemija sergantys pacientai, buvo lyginamas pegfilgrastimas (vienkartinė 6 mg dozė) su filgrastimu, skirti chemoterapijos indukcijos mtu. Abiejose gydymo grupėse nustatyta sunkios neutropenijos trukmės mediana buvo 22 dienos. Ilgalaikis poveikis netirtas (žr. 4.4 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Išvirškus vieną pegfilgrastimo dozę į poodį, maksimali pegfilgrastimo koncentracija serume būna praėjus nuo 16 iki 120 valandų; pegfilgrastimo koncentracijos serume išlieka viso neutropenijos periodo po mielosupresinės chemoterapijos metu. Pegfilgrastimo eliminacija nepriklauso tiesiogiai nuo dozės; dozei didėjant, pegfilgrastimo serumo klirensas mažėja. Regis, daugiausia pegfilgrastimo eliminuojama klirensu, kuris vyksta tarpininkaujant neutrofilams ir, esant didesnėms dozėms, tampa

prisotintas. Pagal klirenso savireguliacijos mechanizmą, pradėjus didėti neutrofilų skaičiui, sparčiai sumažėja pegfilgrastimo koncentracija serume (žr. 1 pav.).

1 pav. Chemoterapija gydytų pacientų pegfilgrastimo koncentracijos serume mediana ir absoliutaus neutrofilų skaičiaus (ANS) po vienkartinės 6 mg injekcijos grafinis pavaizdavimas



Manoma, kad dėl neutrofilų sąlygojamo klirenso mechanizmo inkstų ar kepenų pakenkimas neturėtų įtakoti pegfilgrastimo farmakokinetikos. Atviro vienkartinės dozės tyrimo ($n=31$) metu nustatyta, kad įvairaus laipsnio inkstų sutrikimas, taip pat ir galutinės stadijos inkstų liga, pegfilgrastimo farmakokinetikos neveikė.

Riboti duomenys rodo, kad pegfilgrastimo farmakokinetika pagyvenusiems žmonėms (> 65 metų) yra panaši į kitų suaugusiųjų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikiniai pakartotinės dozės toksiškumo įprastinių tyrimų duomenys atskleidė laukiamus farmakologinius rezultatus: padidėjusį leukocitų skaičių, kaulų čiulpų mieloidinę hiperplaziją, ekstrameduliarinę hemopoezę ir blužnies padidėjimą.

Nepastebėta nepageidaujamo poveikio žiurkių, kurioms į poodį buvo švirkščiamas pegfilgrastimas, jaunikliams, tačiau triušių patelėms į poodį švirkščiamos mažos dozės buvo toksiškos embrionui ir vaisiui (sukėlė persileidimus). Tiriant žiurkes, buvo nustatyta, kad pegfilgrastimas gali praeiti placentos barjerą. Šių duomenų tinkamumas žmonėms nežinomas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio acetatas*,
Sorbitolis (E420),
Polisorbatas 20,
Injekcinis vanduo.

*Natrio acetatas gaunamas natrio hidroksidu titruojant ledinę acto rūgštį.

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, ypaš su natrio chlorido tirpalais.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C temperatūroje).

Neupopeg galima laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje nei 30°C) vieną kartą ne ilgiau 72 valandų. Ilgiau nei 72 valandas kambario temperatūros aplinkoje laikytą Neupopeg reikia išmesti.

Negalima užšaldyti. Vieną kartą ir ne ilgiau nei 24 valandoms atsitiktinai užšaldytos Neupopeg stabilumas nenukenčia.

Pirminę pakuotę laikyti kartono dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

Švirkštimo priemonėje yra I klasės stiklo švirkštas su guminiu kamšteliu ir nerūdijančio plieno adata, kuriame yra 0,6 ml injekcinio tirpalo. Pakuotėje yra viena priemonė, kurią galima vartoti vieną kartą.

Užpildytos švirkštimo priemonės adatos dangtelio sudėtyje yra sausos natūralios gumos (latekso darinių). Žr. 4.4 skyrių.

6.6 Specialūs reikalavimai likučiams naikinti

Dėžutėje yra informacinis lapelis, kuriame pateikta išsami informacija, kaip vartoti ir dirbti su vaistiniu preparatu.

Prieš vartojant Neupopeg, būtina atidžiai apžiūrėti, ar tirpale nėra pastebimų krislelių. Galima švirkšti tik skaidrius ir bespalvius tirpalus. Švirkštimo priemonę galima panaudoti tik vieną kartą.

Energingai purtomas pegfilgrastimas gali susijungti į agregatus ir prarasti biologinį aktyvumą.

Prieš švirkšdami palaukite, kol užpildyta švirkštimo priemonė sušils iki kambario temperatūros.

Vaistinio preparato likučius ir atliekas reikėtų naikinti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRavimo LIUDIJO TURĖTOJAS

Dompe Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italija

8. REGISTRavimo LIUDIJO NUMERIS

EU/1/02/228/003

9. PIRMOJO REGISTRAVIMO ARBA PERREGISTRAVIMO DATA

Pirmojo registravimo data: 2002 m. rugpjūčio mėn. 22 d.

Paskutiniojo perregistravimo data: 2007 m. liepos mėn. 22 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) tinklalapyje: <http://www.ema.europa.eu/>

Vaistinis preparatas neberegistruotas

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR LEIDIMO GAMINTI TURĖTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJOS IŠLEIDIMĄ**
- B. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO SĄLYGOS**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR LEIDIMO GAMINTI TURĖTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJOS IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

Amgen Inc.
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks
CA 91320
JAV

Amgen Manufacturing Limited
P.O Box 4060
Road 31 km. 24.6
Juncos
Puerto Rico 00777-4060
JAV

Gamintojo, atsakingo už serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas

Amgen Europe BV
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nyderlandai

B. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO SĄLYGOS

- **TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, TAIKOMI REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJUI**

Receptinis vaistinis preparatas, kurio išrašymas ribojamas (žr. I priedo "Preparato charakteristikų santrauka" 4.2 skyrių)

- **SĄLYGOS IR APRIBOJIMAI, ATSIŽVELGIANT Į SAUGŲ IR EFEKTYVŲ VAISTO VARTOJIMĄ**

Duomenys nebūtinai.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR INFORMACINIS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ PAKUOTĖ - KARTONO DEŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Neupopeg 6 mg injekcinis tirpalas
Pegfilgrastim

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 6 mg pegfilgrastimo 0,6 ml (10 mg/ml) injekcinio tirpalo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio acetatas, sorbitolis (E420), polisorbato 20 ir injekcinis vanduo.

Pagalbinės medžiagos, galinčios sukelti žinomą poveikį: sorbitolis (E420), natrio acetatas.

Daugiau informacijos informaciniame lapelyje.

4. VAISTO FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas (0,6 ml) vienkartiniam užpildytame švirkšte. Pakuotėje yra vienas švirkštas.

5. VARTOJIMO METODAS IR BUDAS

Paskirtis: švirkšti į poodį
Prieš vartojimą perskaityti informacinį lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS JOG VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

Negalima stipriai kratyti.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Pirminę pakuotę laikyti kartono dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, BŪTINOS NAIKINANT VAISTINIO PREPARATO LIKUČIUS ARBA ATLIEKAS (JEI REIKIA)**11. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Dompé Biotec S.p.A.

Via San Martino 12

I-20122 Milan

Italija

12. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO NUMERIS

EU/1/02/228/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. ĮSIGIJIMO TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Neupopeg

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ ARBA PAPRASTŲ LAKŠTŲ
UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO PAKUOTĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Neupopeg 6 mg injekcinis tirpalas
Pegfilgrastim

2. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJO PAVADINIMAS

Dompé Biotec S.p.A.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KITA

Vaistinis preparatas neberegistruotas

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Neupopeg 6 mg
Pegfilgrastim
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,6 ml

6. KITA INFORMACIJA

Dompé Biotec S.p.A.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ PAKUOTĖ - KARTONO DEŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Neupopeg 6 mg injekcinis tirpalas
Pegfilgrastim

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename užpildytame švirkšte yra 6 mg pegfilgrastimo 0,6 ml (10 mg/ml) injekcinio tirpalo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio acetatas, sorbitolis (E420), polisorbato 20 ir injekcinis vanduo.

Pagalbinės medžiagos, galinčios sukelti žinomą poveikį: sorbitolis (E420), natrio acetatas.

Daugiau informacijos informaciniame lapelyje.

4. VAISTO FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas (0,6 ml) vienkartiniam užpildytame švirkšte. Pakuotėje yra vienas švirkštas.

5. VARTOJIMO METODAS IR BUDAS

Paskirtis: švirkšti į poodį
Prieš vartojimą perskaityti informacinį lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS JOG VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

Negalima stipriai kratyti.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Pirminę pakuotę laikyti kartono dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, BŪTINOS NAIKINANT VAISTINIO PREPARATO LIKUČIUS ARBA ATLIEKAS (JEI REIKIA)**11. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Dompé Biotec S.p.A.

Via San Martino 12

I-20122 Milan

Italija

12. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO NUMERIS

EU/1/02/228/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. ĮSIGIJIMO TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Neupopeg

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Neupopeg 6 mg injekcinis tirpalas
Pegfilgrastim
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,6 ml

6. KITA INFORMACIJA

Dompé Biotec S.p.A.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ PAKUOTĖ - KARTONO DEŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Neupopeg 6 mg injekcinis tirpalas užpildytose švirkštimo priemonėse.
Pegfilgrastim

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename užpildytoje švirkštimo priemonėje yra 6 mg pegfilgrastimo 0,6 ml (10 mg/ml) injekcinio tirpalo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio acetatas, sorbitolis (E420), polisorbato 20 ir injekcinis vanduo.

Pagalbinės medžiagos, galinčios sukelti žinomą poveikį: sorbitolis (E420), natrio acetatas.

Daugiau informacijos informaciniame lapelyje.

4. VAISTO FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas (0,6 ml) vienkartinėje užpildytoje švirkštimo priemonėje. Pakuotėje yra viena švirkštimo priemonė.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Paskirtis: švirkšti į poodį
Prieš vartojimą perskaityti informacinį lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS JOG VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

Negalima stipriai kratyti.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Pirminę pakuotę laikyti kartono dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, BŪTINOS NAIKINANT VAISTINIO PREPARATO LIKUČIUS ARBA ATLIEKAS (JEI REIKIA)**11. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Dompé Biotec S.p.A.

Via San Martino 12

I-20122 Milan

Italija

12. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO NUMERIS

EU/1/02/228/003

13. GAMINTOJO SUTEIKTAS SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. ĮSIGIJIMO TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Neupopeg

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Neupopeg 6 mg injekcinis tirpalas
Pegfilgrastim
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP:

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

0,6 ml

6. KITA INFORMACIJA

Dompé Biotec S.p.A.

B. INFORMACINIS LAPELIS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

INFORMACINIS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Neupopeg 6 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte pegfilgrastimas

Prieš pradėdami vartoti vaistą, atidžiai perskaitykite visą informacinį lapelį.

- Neišmeskite lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų klausimų, kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums. Kitiems žmonėms jo duoti negalima. Preparatas gali jiems pakenkti net tokiu atveju, jeigu jų ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų.
- Jeigu pasireiškia stiprus šalutinis poveikis arba jeigu atsiranda šiame lapelyje neminėtas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys:

1. Kas yra Neupopeg ir nuo ko jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Neupopeg
3. Kaip vartoti Neupopeg
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Neupopeg
6. Kita informacija

1. KAS YRA NEUPOPEG IR NUO KO JIS VARTOJAMAS

Neupopeg skiriama sumažinti neutropenijos (sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių skaičius) trukmę ir febrilinės neutropenijos (baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas, lydimas karščiavimo) atsiradimo dažnį, kuriuos gali sukelti citotoksine chemoterapija (vaistai, ardantys greitai augančias ląsteles). Baltieji kraujo kūneliai yra svarbūs organizmui, nes padeda įveikti infekcijas. Šios ląstelės labai jautriai reaguoja į chemoterapiją, kuri gali sumažinti šių ląstelių kiekį organizme. Jei baltųjų kraujo kūnelių pernelyg sumažėja, jų gali nepakakti organizmui kovoti su bakterijomis, todėl padidėja infekcijos pavojus.

Gydytojas skiria Neupopeg, kad paskatinti kaulų čiulpus (kraujo ląsteles gaminančią kaulo dalį) gaminti daugiau baltųjų kraujo kūnelių, padedančių organizmui įveikti infekciją.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT NEUPOPEG

Neupopeg vartoti negalima:

- jeigu yra padidėjęs jautrumas (alergija) pegfilgrastimui, filgrastimui, *E. coli* kilmės baltymams ar bet kuriai pagalbinei Neupopeg medžiagai.

Specialių atsargumo priemonių reikia:

Praneškite gydytojui:

- jei kosite, karščiuojate ar dūstate;
- jei sergate pjautuvine anemija;
- jei skauda kairiąją viršutinę pilvo sritį ar petį;

- jeigu yra alergija lateksui. Užpildyto švirkšto adatos gaubtelyje yra latekso darinių, kurie gali sukelti sunkių alerginių reakcijų.

Kitų vaistų vartojimas

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, net ir išsigytų be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Prieš vartojant bet kokią vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku. Neupogeg poveikis nėščioms moterims netirtas. Būtinai informuokite gydytoją, jei:

- esate nėščia;
- manote, kad galite būti nėščia;
- planuojate tapti nėščia.

Jei vartojate Neupogeg, privalote liautis žindyti.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Neupogeg poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus nenustatytas.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Neupogeg medžiagas

Neupogeg sudėtyje yra sorbitolio (tam tikro cukraus). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą. Neupogeg sudėtyje natrio beveik nėra.

3. KAIP VARTOTI NEUPOGEG

Neupogeg skiriama suaugusiems 18 metų ir vyresniems pacientams.

Neupogeg visada vartokite tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Įprastinė dozė yra viena 6 mg injekcija į poodį (injekcija po oda), naudojant užpildytą švirkštą. Vaistą reikia švirkšti kiekvieno chemoterapijos ciklo pabaigoje maždaug po 24 valandų nuo paskutinės chemoterapijos dozės.

Neupogeg negalima smarkiai kratyti, nes tai gali pakenkti jo aktyvumui.

Kaip iššvirkšti Neupogeg

Galbūt gydytojas nuspręs, kad jums patogiau pačiam švirkštis Neupogeg. Gydytojas ar slaugytojas jums parodys, kaip iššvirkšti vaisto. Nebandykite iššvirkšti vaistų, kol jūsų neapmokė.

Išsamią instrukciją, kaip iššvirkšti Neupogeg, skaitykite šio informacinio lapelio pabaigoje esančiame skyriuje.

Pavartojus per didelę Neupogeg dozę

Jei iššvirkšite Neupogeg daugiau negu reikia, susisieki su gydytoju, slaugytoju ar vaistininku.

Pamiršus pavartoti Neupopeg

Jei pamiršote vieną Neupopeg dozę, pasitarkite su gydytoju, kada turėtumėte iššvirkšti kitą dozę.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Neupopeg, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau nei 1 pacientui iš 10) yra kaulų skausmas. Gydytojas patars, kokiomis priemonėmis galite sumažinti kaulų skausmą.

Dažni šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti mažiau nei 1 pacientui iš 10) yra skausmas ir paraudimas injekcijos vietoje, galvos skausmai ir įvairūs sąnarių, raumenų, krūtinės, galūnių, kaklo ar nugaros skausmai. Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau nei 1 pacientui iš 100) yra pykinimas.

Alerginio tipo reakcijos, vartojant Neupopeg, tame tarpe paraudimas ir veido bei kaklo raudonis, odos bėrimas, pakilę niežtintys odos ploteliai ir anafilaksinė reakcija (silpnumas, kraujo spaudimo nukritimas, sunkumai kvėpuojant, veido patinimas) buvo pranešamos retai (gali pasireikšti mažiau nei 1 pacientui iš 1000).

Gauta pranešimų apie padidėjusią blužnį ir labai retus (gali pasireikšti mažiau nei 1 pacientui iš 10 000) blužnies plyšimo atvejus Neupopeg vartojusiems asmenims. Kai kurie blužnies plyšimo atvejai baigėsi mirtimi.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei pajutote skausmą kairėje viršutinėje pilvo dalyje ar kairiojo peties skausmą, nes tai gali būti susiję su blužnies sutrikimais.

Retai (gali pasireikšti mažiau nei 1 pacientui iš 1000) po G-KSF vartojimo registruoti kvėpavimo sutrikimai. Pasakykite gydytojui jei kosite, karščiujate ar sunku kvėpuoti.

Jūsų kraujyje gali atsirasti kai kurių pokyčių, tačiau jie bus pastebėti įprastai tiriant kraują. Gali sumažėti trombocitų skaičius, dėl ko gali susidaryti mėlynių. Trumpam gali padidėti baltųjų kraujo ląstelių kiekis.

Retai (gali pasireikšti mažiau nei 1 pacientui iš 1000) būna Sweet sindromas (tamsiai violetinės spalvos, pakilęs ir skausmingas galūnių ir retkarčiais veido bei kaklo pažeidimas su karščiavimu), tačiau ir kiti veiksniai gali įtakos turėti.

Neupopeg vartojusiems pacientams labai retai (gali pasireikšti mažiau nei 1 pacientui iš 10 000) pasireiškė odos vaskulitas (odos kraujagyslių uždegimas).

Jeigu pasireiškia stiprus šalutinis poveikis arba jeigu atsiranda šiame lapelyje nepaminėtas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI NEUPOPEG

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant dėžutės ir švirkšto etiketės po Tinka iki: nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Neupopeg vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės to mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C temperatūroje).

Galite išimti Neupopeg iš šaldytuvo ir laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje nei 30°C) ne ilgiau 3 dienų. Jeigu švirkštas buvo vieną kartą išimtas iš šaldytuvo bei sušilęs iki kambario temperatūros (ne aukštesnės nei 30°C), jį reikia panaudoti per 3 dienas arba sunaikinti. Negalima užšaldyti. Jei Neupopeg vieną kartą atsitiktinai buvo užšaldyta ne ilgiau nei 24 valandas, ją galima vartoti.

Pirminę pakuotę laikyti kartono dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Nevartokite Neupopeg, jei tirpale pastebite drumzlių ar pašalinių krislelių.

Vaistų likučių negalima mesti į kanalizaciją arba kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip naikinti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Visa tai padės apsaugoti aplinką.

6. KITA INFORMACIJA

Neupopeg sudėtyje yra

Veiklioji Neupopeg medžiaga yra pegfilgrastimas (pegfilgrastim). Pegfilgrastimas – tai baltymas, gaminamas biotechnologijos metodu *E. coli* bakterijose. Jis priklauso baltymų, vadinamųjų citokinų, grupei ir yra labai panašus į natūralų žmogaus organizme gaminamą baltymą (granulocitų kolonijas stimuliuojantį faktorių).

Veiklioji medžiaga yra pegfilgrastimas. Kiekviename užpildytame švirkšte yra 6 mg pegfilgrastimo 0,6 ml tirpalo.

Pagalbinės medžiagos yra natrio acetatas, sorbitolis (E420), polisorbatas 20 ir injekcinis vanduo.

Kaip atrodo Neupopeg ir jo pakuotės turinys

Neupopeg yra injekcinis tirpalas (6 mg/0,6 ml) užpildytame švirkšte.

Kartono dėžutėje yra 1 užpildytas švirkštas. Švirkštai gali būti lizdinėse juostelėse arba ne. Tai skaidrus, bespalvis tirpalas.

Gamintojas:

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Olandija (Nyderlandai)

Registravimo liudijimo turėtojas

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italija

Kita informacija

Daugiau informacijos apie šį vaistinį preparatą gali suteikti vietinis registravimo liudijimo turėtojo atstovas.

Informacinis lapelis paskutinį kartą patvirtintas .

Naujausią išsamią informaciją apie šį vaistą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) tinklalapyje: <http://www.emea.europa.eu/>

Aprašymas, kaip sau atlikti injekciją Neupopeg užpildytu švirkštu

Šiame skyriuje aprašyta, kaip sau atlikti Neupopeg injekciją. Jokiu būdu nebandykite atlikti sau injekcijos, kol jūsų neapmokė gydytojas ar slaugytojas. Jei nežinote, kaip sau atlikti injekciją ar kyla kitų klausimų, kreipkitės pagalbos į gydytoją, slaugytoją ar vaistininką.

Kaip užpildytu švirkštu pačiam iššvirkšti ar kitam įšvirkšti Neupopeg?

Vaistą turėsite švirkšti sau į audinius po oda. Tai vadinama injekcija į poodį.

Reikalingos priemonės

Injekcijai į poodį jums reikės:

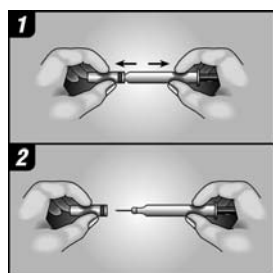
- Neupopeg užpildyto švirkšto; ir
- spiritu suvilgytų tamponų ar pan.

Kaip pasiruošti sau į poodį švirkšti Neupopeg?

1. Išimkite Neupopeg užpildytą švirkštą iš šaldytuvo.
2. Nekratykite užpildyto švirkšto.
3. Kol nesate pasiruošę injekcijai, nenuimkite apsauginio adatos gaubtelio nuo švirkšto.
4. Patikrinkite tinkamumo datą (Tinka iki:) ant užpildyto švirkšto etiketės. Nevartokite vaisto po šioje datoje nurodyto mėnesio paskutinės dienos.
5. Išoriškai apžiūrėkite Neupopeg. Tai turi būti skaidrus ir bespalvis tirpalas. Jei tirpale yra pašalinių krislelių, nevartokite.
6. Palaukite 30 minučių, kad užpildytas švirkštas sušiltų iki kambario temperatūros, arba kelias minutes atsargiai laikykite švirkštą rankoje, tuomet injekcija bus malonesnė. Nešildykite Neupopeg jokiais kitais būdais (pvz., mikrobangų krosnelėje ar karštame vandenyje).
7. **Kruopščiai nusiplaukite rankas.**
8. Viską, ko jums reikia, padėkite ant patogaus, gerai apšviesto, švaraus paviršiaus prieinamoje vietoje.

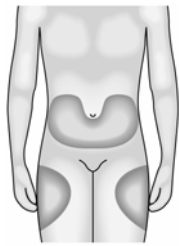
Kaip paruošti Neupopeg injekcijai?

Prieš švirkšdami Neupopeg:



1. Laikydami švirkšto korpusą, švelniai numaukite apsauginį adatos gaubtelį nesukdami jo. Patraukite taip, kaip parodyta 1 ir 2 paveikslėlyje. Adatos nelieskite ir švirkšto stūmoklio nestumkite.
2. Užpildytame švirkšte galite pastebėti mažų oro burbuliukų. Oro burbuliukų pašalinti prieš injekciją nebūtina. Tirpalo suleidimas kartu su jame esančiais oro burbuliukais yra nekenksmingas.
3. Dabar galite naudoti užpildytą švirkštą.

Į kurią vietą įsišvirkšti vaistą?



Kai švirkščiate sau, tinkamiausios vietos injekcijai:

- viršutinės šlaunų sritys;
- pilvas, išskyrus sritį aplink bambą.

Jei injekciją atlieka kitas žmogus, vaistą galima švirkšti į išorinę žasto dalį.

Kaip įsišvirkšti vaisto?

1. Spiritu suvilgytu tamponu dezinfekuokite odą ir, nespausdami, nykščiu ir smiliumi ją suimkite.
2. Įbeskite adatą į odą taip, kaip parodė jūsų slaugytoja ar gydytojas.
3. Šiek tiek patraukite stūmoklį ir įsitikinkite, kad nepradūrėte kraujagyslės. Jei švirkšte pastebite kraujo, ištraukite adatą ir įbeskite į kitą vietą.
4. Lėtai ir tolygiai švirkškite skystį, visą laiką laikydami suimtą odą.
5. Įšvirkštę tirpalą, ištraukite adatą ir paleiskite odą.
6. Jei injekcijos vietoje atsirado kraujo, nuvalykite jį vatės gumulėliu ar servetėle. Netrinkite injekcijos vietos. Jei reikia, uždenkite injekcijos vietą tvarsčiu.
7. Švirkštą naudokite tik vienai injekcijai. Nevartokite švirkšte likusios Neupopeg.

Įsidėmėkite

Jei kils neaiškumų, nedvejodami kreipkitės pagalbos ir patarimo į gydytoją ar slaugytoją.

Naudotų švirkštų sunaikinimas

- Neuždenkite naudotų adatų apsauginiais gaubteliais.
- Laikykite naudotus švirkštus vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.
- Naudotą švirkštą išmesti laikantis vietinių reikalavimų. Kaip naikinti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Visa tai padės apsaugoti aplinką.

INFORMACINIS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Neupopeg 6 mg injekcinis tirpalas užpildytoje švirkštimo priemonėje(pegfilgrastimas

Prieš pradėdami vartoti vaistą, atidžiai perskaitykite visą informacinį lapelį.

- Neišmeskite lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų klausimų, kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums. Kitiems žmonėms jo duoti negalima. Preparatas gali jiems pakenkti net tokiu atveju, jeigu jų ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų.
- Jeigu pasireiškia stiprus šalutinis poveikis arba jeigu atsiranda šiame lapelyje neminėtas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys:

1. Kas yra Neupopeg ir nuo ko jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Neupopeg
3. Kaip vartoti Neupopeg
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Neupopeg
6. Kita informacija

1. KAS YRA NEUPOPEG IR NUO KO JIS VARTOJAMAS

Neupopeg skiriama sumažinti neutropenijos (sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių skaičius) trukmę ir febrilinės neutropenijos (baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas, lydimas karščiavimo) atsiradimo dažnį, kuriuos gali sukelti citofoksinė chemoterapija (vaistai, ardantys greitai augančias ląsteles). Baltieji kraujo kūneliai yra svarbūs organizmui, nes padeda įveikti infekcijas. Šios ląstelės labai jautriai reaguoja į chemoterapiją, kuri gali sumažinti šių ląstelių kiekį organizme. Jei baltųjų kraujo kūnelių pernelyg sumažėja, jų gali nepakakti organizmui kovoti su bakterijomis, todėl padidėja infekcijos pavojus.

Gydytojas skiria Neupopeg, kad paskatinti kaulų čiulpus (kraujo ląsteles gaminančią kaulo dalį) gaminti daugiau baltųjų kraujo kūnelių, padedančių organizmui įveikti infekciją.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT NEUPOPEG

Neupopeg vartoti negalima:

- jeigu yra padidėjęs jautrumas (alergija) pegfilgrastimui, filgrastimui, *E. coli* kilmės baltymams ar bet kuriai pagalbinei Neupopeg medžiagai.

Specialių atsargumo priemonių reikia:

Praneškite gydytojui:

- jei kosite, karščiuojate ar dūstate;
- jei sergate pjautuvine anemija;
- jei skauda kairiąją viršutinę pilvo sritį ar petį;

- jeigu yra alergija lateksui. Užpildyto švirkšto adatos gaubtelyje yra latekso darinių, kurie gali sukelti sunkių alerginių reakcijų.

Kitų vaistų vartojimas

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, net ir išgytų be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Prieš vartojant bet kokią vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku. Neupogeg poveikis nėščioms moterims netirtas. Būtinai informuokite gydytoją, jei:

- esate nėščia;
- manote, kad galite būti nėščia;
- planuojate tapti nėščia.

Jei vartojate Neupogeg, privalote liautis žindyti.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Neupogeg poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus nenustatytas.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Neupogeg medžiagas

Neupogeg sudėtyje yra sorbitolio (tam tikro cukraus). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą. Neupogeg sudėtyje natrio beveik nėra.

3. KAIP VARTOTI NEUPOGEG

Neupogeg skiriama suaugusiems 18 metų ir vyresniems pacientams.

Neupogeg visada vartokite tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Įprastinė dozė yra viena 6 mg injekcija į poodį (injekcija po oda), naudojant užpildytą švirkštą. Vaistą reikia švirkšti kiekvieno chemoterapijos ciklo pabaigoje maždaug po 24 valandų nuo paskutinės chemoterapinės dozės.

Neupogeg negalima smarkiai kratyti, nes tai gali pakenkti jo aktyvumui.

Kaip iššvirkšti Neupogeg

Galbūt gydytojas nuspręs, kad jums patogiau pačiam švirkšti Neupogeg. Gydytojas ar slaugytojas jums parodys, kaip iššvirkšti vaisto. Nebandykite iššvirkšti vaistų, kol jūsų neapmokė.

Išsamią instrukciją, kaip iššvirkšti Neupogeg, skaitykite šio informacinio lapelio pabaigoje esančiame skyriuje.

Pavartojus per didelę Neupogeg dozę

Jei iššvirkšite Neupogeg daugiau negu reikia, susisieki su gydytoju, slaugytoju ar vaistininku.

Pamiršus pavartoti Neupopeg

Jei pamiršote vieną Neupopeg dozę, pasitarkite su gydytoju, kada turėtumėte iššvirkšti kitą dozę.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Neupopeg, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau nei 1 pacientui iš 10) yra kaulų skausmas. Gydytojas patars, kokiomis priemonėmis galite sumažinti kaulų skausmą.

Dažni šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti mažiau nei 1 pacientui iš 10) yra skausmas ir paraudimas injekcijos vietoje, galvos skausmai ir įvairūs sąnarių, raumenų, krūtinės, galūnių, kaklo ar nugaros skausmai. Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau nei 1 pacientui iš 100) yra pykinimas.

Alerginio tipo reakcijos, vartojant Neupopeg, tame tarpe paraudimas ir veido bei kaklo raudonis, odos bėrimas, pakilę niežtinčios odos ploteliai ir anafilaksinė reakcija (silpnumas, kraujo spaudimo nukritimas, sunkumai kvėpuojant, veido patinimas) buvo pranešamos retai (gali pasireikšti mažiau nei 1 pacientui iš 1000).

Gauta pranešimų apie padidėjusią blužnį ir labai retus (gali pasireikšti mažiau nei 1 pacientui iš 10 000) blužnies plyšimo atvejus Neupopeg vartojusiems asmenims. Kai kurie blužnies plyšimo atvejai baigėsi mirtimi.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei pajutote skausmą kairėje viršutinėje pilvo dalyje ar kairiojo peties skausmą, nes tai gali būti susiję su blužnies sutrikimais.

Retai (gali pasireikšti mažiau nei 1 pacientui iš 1000) po G-KSF vartojimo registruoti kvėpavimo sutrikimai. Pasakykite gydytojui jei kosite, karščiujate ar sunku kvėpuoti.

Jūsų kraujyje gali atsirasti kai kurių pokyčių, tačiau jie bus pastebėti įprastai tiriant kraują. Gali sumažėti trombocitų skaičius, dėl ko gali susidaryti mėlynių. Trumpam gali padidėti baltųjų kraujo ląstelių kiekis.

Retai (gali pasireikšti mažiau nei 1 pacientui iš 1000) būna Sweet sindromas (tamsiai violetinės spalvos, pakilęs ir skausmingas galūnių ir retkarčiais veido bei kaklo pažeidimas su karščiavimu), tačiau ir kiti veiksniai gali įtakos turėti.

Neupopeg vartojusiems pacientams labai retai (gali pasireikšti mažiau nei 1 pacientui iš 10 000) pasireiškė odos vaskulitas (odos kraujagyslių uždegimas).

Jeigu pasireiškia stiprus šalutinis poveikis arba jeigu atsiranda šiame lapelyje nepamínėtas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI NEUPOPEG

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant dėžutės ir užpildytos švirkštimo priemonės etiketės po Tinka iki: nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Neupopeg vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės to mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2°C – 8°C temperatūroje).

Galite išimti Neupopeg iš šaldytuvo ir laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje nei 30°C) ne ilgiau 3 dienų. Jeigu užpildyta švirkštimo priemonė buvo vieną kartą išimta iš šaldytuvo bei sušilusi iki kambario temperatūros (ne aukštesnės nei 30°C), ją reikia panaudoti per 3 dienas arba sunaikinti. Negalima užšaldyti. Jei Neupopeg vieną kartą atsitiktinai buvo užšaldyta ne ilgiau nei 24 valandas, ją galima vartoti.

Pirminę pakuotę laikyti kartono dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Nevartokite Neupopeg, jei tirpale pastebite drumzlių ar pašalinių krislelių.

Vaistų likučių negalima mesti į kanalizaciją arba kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip naikinti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Visa tai padės apsaugoti aplinką.

6. KITA INFORMACIJA

Neupopeg sudėtyje yra

Veiklioji Neupopeg medžiaga yra pegfilgrastimas (pegfilgrastim). Pegfilgrastimas – tai baltymas, gaminamas biotechnologijos metodu *E. coli* bakterijose. Jis priklauso baltymų, vadinamųjų citokinų, grupei ir yra labai panašus į natūralų žmogaus organizme gaminamą baltymą (granulocitų kolonijas stimuliuojantį faktorių).

Veiklioji medžiaga yra pegfilgrastimas. Kiekvienoje užpildytoje švirkštimo priemonėje yra 6 mg pegfilgrastimo 0,6 ml tirpalo.

Pagalbinės medžiagos yra natrio acetatas, sorbitolis (E420), polisorbatas 20 ir injekcinis vanduo.

Kaip atrodo Neupopeg ir jo pakuotės turinys

Neupopeg yra injekcinis tirpalas (6 mg/0,6 ml) užpildytoje švirkštimo priemonėje.

Kartono dėžutėje yra 1 užpildyta švirkštimo priemonė. Tai skaidrus, bespalvis tirpalas.

Gamintojas:

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Olandija (Nyderlandai)

Registravimo liudijimo turėtojas

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italija

Kita informacija

Daugiau informacijos apie šį vaistinį preparatą gali suteikti vietinis registravimo liudijimo turėtojo atstovas.

Informacinis lapelis paskutinį kartą patvirtintas.

Naujausią išsamią informaciją apie šį vaistą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) tinklalapyje: <http://www.ema.europa.eu/>.

Aprašymas, kaip sau atlikti injekciją Neupogeg užpildyta švirkštimo priemone (SureClick)

Šiame skyriuje aprašyta, kaip teisingai naudoti Neupogeg užpildytą švirkštimo priemonę. Jokiu būdu nebandykite atlikti sau injekcijos, kol jūsų neapmokė gydytojas ar slaugytojas. Jei nežinote, kaip sau atlikti injekciją ar kyla kitų klausimų, kreipkitės pagalbos į gydytoją, slaugytoją ar vaistininką.

Kaip įsišvirkšti Neupogeg užpildyta švirkštimo priemone (SureClick)?

Vaistą turėsite švirkšti sau į audinius po oda. Tai vadinama injekcija į poodį.

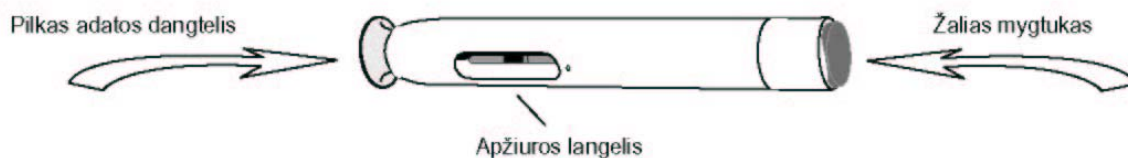
Reikalingos priemonės

Injekcijai į poodį jums reikės:

- Neupogeg užpildytos švirkštimo priemonės;
- spiritu suvilgytų tamponų ar pan.

Kaip pasiruošti sau į poodį švirkšti Neupogeg?

1. Išimkite Neupogeg užpildytą švirkštą iš šaldytuvo.
2. Nekratykite užpildyto švirkšto.
3. Kol nesate pasiruošę injekcijai, **nenuimkite** apsauginio adatos gaubtelio nuo švirkšto.
4. Patikrinkite tinkamumo datą (Tinka iki:) ant užpildyto švirkšto etiketės. Nevartokite vaisto po šioje datoje nurodyto mėnesio paskutinės dienos.
5. Išoriškai apžiūrėkite Neupogeg. Tai turi būti skaidrus ir bespalvis tirpalas. Jei tirpale yra pašalinių krislelių, nevartokite.
6. Palaukite 30 minučių, kad užpildytas švirkštas sušiltų iki kambario temperatūros, arba kelias minutes atsargiai laikykite švirkštą rankoje, tuomet injekcija bus malonesnė. Nešildykite Neupogeg jokiais kitais būdais (pvz., mikrobangų krosnelėje ar karštame vandenyje).
7. **Kruopščiai nusiplaukite rankas.**
8. Visa, ko jums reikia, padėkite ant patogaus, gerai apšviesto, švaraus paviršiaus prieinamoje vietoje.





Prieš vartojimą (su pilku adatos skydeliu)



Prieš vartojimą (be pilko adatos skydelio)



Po vartojimo (nuleistas apsauginis adatos dangtelis)

Kur švirkštis vaisto?

Norint sėkmingai susišvirkšti vaisto, reikia stabilios vietos injekcijai.

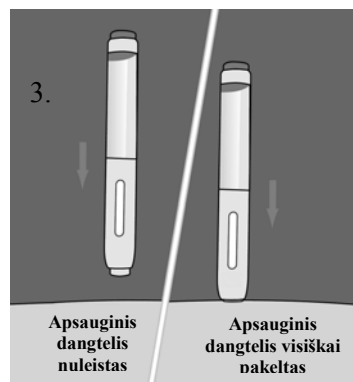
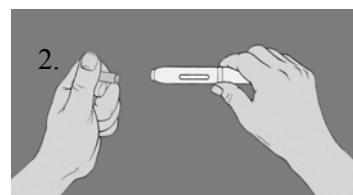
Rekomenduojamos injekcijos sritys, naudojant užpildytą švirkštimo priemonę, yra viršutinis šlaunies paviršius arba, jei vaistą švirkščia slaugė ar kitas asmuo, užpakalinė žasto dalis (žr. 1 pav.).

Galima vaisto švirkšti į pilvą, jei sveikatos priežiūros specialistai nuspręs, kad negalima švirkšti į šlaunį ar žastą.



Kaip švirkšti vaistą į šlaunį ar žastą

- Spiritu suvilgytu tamponu dezinfekuokite odą.
- Nuimkite pilką adatos skydą (žr. 2 pav.).
- Užpildyta švirkštimo priemonė turi apsauginį dangtelį, kuris saugo, kad neįsidurtumėte adata ar kad atsitiktinai trinkelėjus ar palietus neištekėtų vaisto.



Svarbi informacija apie vaisto švirkštimo žingsnį A.

Prie odos užpildytą švirkštimo priemonę prispauskite pakankamai stipriai, kad apsauginis dangtelis būtų visiškai įtrauktas (žr. 3 pav.)

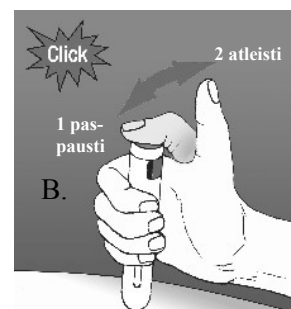
- A.** Prie injekcijos vietos stačiu kampu (90 laipsnių) pridėkite užpildytą švirkštimo priemonę ir tvirtai prispauskite prie odos. Ją laikykite nukreipę žemyn (žr. paveikslėlį).



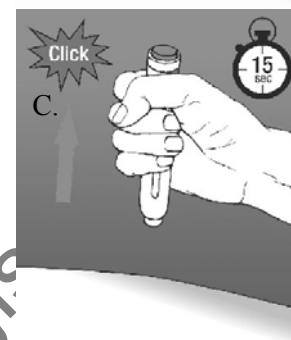
Pradžioje nelaikykite nykščio prie žalia mygtuko

A.

- B.** Nejudindami užpildytos švirkštimo priemonės, (1) paspauskite ir (2) atleiskite viršuje esantį raudoną mygtuką. Išgirsite spragtelėjimą. Nepatraukite užpildytos švirkštimo priemonės.



- C.** Po antrojo spragtelėjimo (ar suskaičiavę iki 15) patraukite užpildytą švirkštimo priemonę nuo injekcijos vietos.



Jeigu nesiseka, injekcijai parinkite stabilesnę vietą.

Adatos apsauginis dangtelis nusileis virš adatos ir ištvirtins vietoje. Apžiūros langelis bus žalias, tai patvirtins, kad injekcija baigta.

Jeigu injekcijos vietoje pastebėsite kraujo lašelį, švelniai nuvalykite vatos tamponu ar marle. Injekcijos vietos netrinkite. Jei reikia, injekcijos vietą galite užklijuoti tvarsčiu.

Kiekvieną Neupopeg užpildytą švirkštimo priemonę naudokite tik vienai injekcijai.

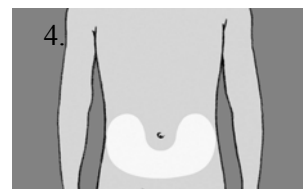
Kaip švirkšti į pilvą

Kaip suimti odos raukšlę

Odos raukšlę svarbu suimti tam, kad susidarytų stabilus paviršius injekcijai

Pasirinkite sritį, bent 5 cm nutolusią nuo bambos (žr. 4 pav.).

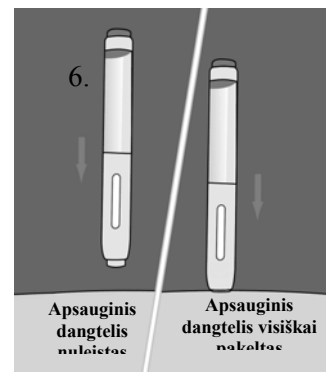
Pilvo odą tvirtai suimkite tarp nykščio ir pirštų, kad susidarytų bent 3 cm pločio raukšlė (dvigubai platesnė už užpildytos švirkštimo priemonės galvutę). Raukšlę tvirtai laikykite visos procedūros metu (žr. 5 pav.).



Svarbi informacija apie vaisto švirkštimo žingsnį A.

Prie odos užpildytą švirkštimo priemonę prispauskite pakankamai stipriai, kad apsauginis dangtelis būtų visiškai įtrauktas (žr. 6 pav.).

Užpildytoje švirkštimo priemonėje yra apsauginis dangtelis, kuris saugo, kad neįsidurtumėte adata ar kad atsitiktinai trinkelėjus ar palietus neištekėtų vaisto.



A. Prie odos raukšlės vidurio stačiu kampu (90 laipsnių) pridėkite užpildytą švirkštimo priemonę ir tvirtai prispauskite prie odos. Ją laikykite nukreipę žemyn.



B. Tvirtai laikydami odos raukšlę, (1) paspauskite ir (2) atleiskite viršuje esantį žalią mygtuką. Išgirsite spragtelėjimą. Nepatraukite užpildytos švirkštimo priemonės.



C. Po antrojo spragtelėjimo (ar suskaičiavę iki 15) patraukite užpildytą švirkštimo priemonę nuo injekcijos vietos.



Jeigu nesiseka, injekcijai parinkite stabilesnę vietą.

Adatos apsauginis dangtelis nusileis virš adatos ir įsitvirtins vietoje. Apžiūros langelis bus žalias, tai patvirtins, kad injekcija baigta.

Jeigu injekcijos vietoje pastebėsite kraujo lašelį, švelniai nuvalykite vatos tamponu ar marle. Injekcijos vietos netrinkite. Jei reikia, injekcijos vietą galite užklijuoti tvarsčiu.

Kiekvieną Neupogeg užpildytą švirkštimo priemonę naudokite tik vienai injekcijai.

Įsidėmėkite

Jei kils neaiškumų, nedvejodami kreipkitės pagalbos ir patarimo į gydytoją ar slaugytoją.

Naudotų užpildytų švirkštimo priemonių sunaikinimas

- Kadangi yra apsauginis dangtelis, pilkojo adatos skydo nedėkite ant panaudotos užpildytos švirkštimo priemonės.
- Laikykite naudotus švirkštus vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

- Naudotą užpildytą švirkštimo priemonę išmesti laikantis vietinių reikalavimų. Kaip naikinti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Visa tai padės apsaugoti aplinką.

Vaistinis preparatas neberegistruotas