

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

UDENYCA 6 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pilnšļirce satur 6 mg pegfilgrastima* (pegfilgrastim) 0,6 ml šķīduma injekcijām. Koncentrācija ir 10 mg/ml, pamatojoties tikai uz proteīnu saturu**.

* Aktīvā viela ir filgrastima kovalents konjugāts, ko sintezē *Escherichia coli* šūnās, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju ar polietilēnglikolu (PEG).

** Koncentrācija ir 20 mg/ml, ja ir iekļauta PEG grupa.

Šo zāļu potenci nevajadzētu salīdzināt ar cita tās pašas terapeitiskās klases pegilēta vai nepegilēta proteīna potenci. Sīkāku informāciju skatīt 5.1. apakšpunktā.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra pilnšļirce satur 30 mg sorbīta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums injekcijām.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Neitropēnijas ilguma un febrilās neitropēnijas sastopamības samazināšanai pieaugušiem pacientiem, kam ļaundabīgos audzējus (izņemot hronisku mieloleikozi un mielodisplastiskos sindromus) ārstē ar citotoksisko ķīmijterapiju.

4.2. Devas un lietošanas veids

Pegfilgrastima terapiju uzsāk un uzrauga ārsti, kam ir pieredze onkoloģijā un/vai hematoloģijā.

Devas

Katram ķīmijterapijas kursam iesaka vienu 6 mg pegfilgrastima devu (viena pilnšļirce), ko lieto vismaz 24 stundas pēc citotoksiskās ķīmijterapijas.

Pediatriskā populācija

Pegfilgrastima drošums un efektivitāte bērniem vēl nav noteikta. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, ieskaitot pacientus ar nieru slimību pēdējā stadijā, devas izmaiņas nav ieteicamas.

Lietošanas veids

Pegfilgrastimu injicē zemādā. Injekcijas jāievada augšstilbā, vēderā vai augšdelmā.

Norādījumus par rīkošanos ar zālēm pirms ievadīšanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ievadīto zāļu tirdzniecības nosaukums skaidri jāpieraksta.

Ierobežoti klīniskie dati liecina, ka pegfilgrastimam un filgrastimam ir salīdzināma ietekme uz smagas neitropēnijas atlabšanas laiku pacientiem ar *de novo* akūtu mieloleikozi (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tomēr pegfilgrastima ilgtermiņa iedarbība akūtas mieloleikozes gadījumā nav noteikta, tāpēc šajā pacientu populācijā tā jālieto piesardzīgi.

G-CSF var veicināt mieloīdo šūnu augšanu *in vitro*, un līdzīgu iedarbību var novērot dažās nemieloīdās šūnās *in vitro*.

Pegfilgrastima drošums un efektivitāte nav pētīta pacientiem ar mielodisplastisko sindromu, hronisku mielogēnu leikozi un pacientiem ar sekundāru akūtu mieloleikozi (AML); tādēļ to nedrīkst lietot šādiem pacientiem. Sevišķa vērība jāpievērš, lai atšķirtu hroniskas mieloleikozes blastu transformācijas diagnozi no akūtas mieloleikozes.

Pegfilgrastima lietošanas drošums un efektivitāte nav noteikta *de novo* AML < 55 gadus veciem pacientiem ar citoģenētiku t(15;17).

Pegfilgrastima drošums un efektivitāte nav pētīta pacientiem, kuri saņem ķīmijterapiju lielās devās. Šīs zāles nedrīkst lietot, lai palielinātu citotoksiskās ķīmijterapijas devu virs noteiktās devu shēmas.

Pegfilgrastima drošums un efektivitāte asinsrades cilmes šūnu mobilizēšanai pacientiem vai veseliem donoriem nav attiecīgi novērtēti.

Kaulu smadzeņu palielinātu hematopētisko aktivitāti kā reakciju uz augšanas faktora terapiju saistīja ar pārejoši pozitīvām attēldiagnostikas atradēm. Tas ir jāņem vērā, interpretējot kaulu attēldiagnostikas rezultātus.

Pulmonālas reakcijas

Pēc G-CSF lietošanas ziņots par nevēlamām pulmonālām reakcijām, īpaši intersticiālu pneimoniju. Augstāks risks ir pacientiem, kuriem nesen anamnēzē bijuši infiltrāti plaušās vai pneimonija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pulmonālu pazīmju, tādu kā klepus, drudzis un dispnoja parādīšanās saistībā ar plaušu infiltrātu konstatāciju rentgenoloģiskā izmeklēšanā un plaušu darbības pasliktināšanos un palielinātu neitrofilu daudzumu var būt pirmās akūta respiratorā distresa sindroma (ARDS) pazīmes. Tādā gadījumā pegfilgrastima lietošana pēc ārsta ieskatiem ir jāpārtrauc un jāveic atbilstoša ārstēšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Glomerulonefrīts

Par glomerulonefrītu ziņots pacientiem, kas saņem filgrastimu un pegfilgrastimu. Kopumā, glomerulonefrīts tika novērots pēc devas samazināšanas vai filgrastima un pegfilgrastima lietošanas pārtraukšanas. Ieteicama urīna analīzes kontrole.

Kapilāru noplūdes sindroms

Pēc G-CSF ievadīšanas ziņots par kapilāru noplūdes sindromu, ko raksturo hipotensija, hipoalbuminēmija, tūska un hemokoncentrācija. Pacienti, kuriem attīstās kapilāru noplūdes sindroma simptomi, rūpīgi jānovēro un viņiem jāveic standarta simptomātiska ārstēšana, kas var ietvert intensīvās aprūpes nepieciešamību (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Aortīts

Ir ziņots par aortītu pēc G-CSF lietošanas veselām pētāmajām personām un vēža pacientiem. Tā simptomi bija drudzis, vēdera sāpes, savārgums, muguras sāpes un paaugstināts iekaisuma marķieru līmenis (piemēram, C reaktīvā proteīna līmenis un balto asins šūnu skaits). Vairumā gadījumu aortītu diagnosticēja datortomogrāfijas izmeklējumos, un parasti tas izzuda pēc G-CSF lietošanas pārtraukšanas. (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Splenomegālija un liesas plīsums

Pēc pegfilgrastima lietošanas ziņots par retāk sastopamiem, bet parasti asimptomātiskiem splenomegālijas gadījumiem un retāk sastopamiem liesas plīsuma gadījumiem, tai skaitā dažiem letāliem gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tāpēc rūpīgi jākontrolē liesas lielums (piemēram, klīniska izmeklēšana, izmeklēšana ar ultraskaņu). Liesas plīsuma diagnoze jāapsver, ja pacients ziņo par sāpēm vēdera kreisās puses augšdaļā vai par sāpēm pleca galā.

Trombocitopēnija un anēmija

Ārstēšana ar pegfilgrastimu vienu pašu neizslēdz trombocitopēniju un anēmiju, jo parakstītajā shēmā ir saglabāta pilna mielosupresīvās ķīmijterapijas deva. Ieteicams regulāri pārbaudīt trombocītu skaitu un hematokrītu. Īpaša uzmanība jāpievērš, lietojot atsevišķus vai kombinētus ķīmijterapijas līdzekļus, par kuriem zināms, ka tie izraisa smagu trombocitopēniju.

Sirpjveida šūnu anēmija

Pacientiem ar sirpjveida šūnu iezīmi vai sirpjveida šūnu slimību sirpjveida šūnu krīzes bija saistītas ar pegfilgrastima lietošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tāpēc ārstiem jāievēro piesardzība, parakstot pegfilgrastimu pacientiem ar sirpjveida šūnu iezīmi vai sirpjveida šūnu slimību, jākontrolē atbilstoši klīniskie parametri un laboratoriskie rādītāji un jāpievērš uzmanība iespējamai šo zāļu saistībai ar liesas palielināšanos un asinsvadu okluzīvo krīzi.

Leikocitoze

Mazāk nekā 1% pacientu, kas saņem pegfilgrastimu, ir konstatēts $100 \times 10^9/l$ vai lielāks leukocītu skaits. Nav ziņots par notikumiem, kas būtu tieši saistāmi ar šo leikocitozes pakāpi. Šāds leukocītu skaita pieaugums ir pārejošs, ko parasti novēro 24-48 stundas pēc lietošanas, un tas atbilst šo zāļu farmakodinamiskai iedarbībai. Atbilstoši klīniskai iedarbībai un potenciālai leikocitozei terapijas laikā regulāri jāveic leukocītu skaita pārbaude. Ja leukocītu skaits pārsniedz $50 \times 10^9/l$ pēc paredzamās zemākās vērtības, šo zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Hipersensitivitāte

Pacientiem, kuri ārstēti ar pegfilgrastimu, ziņots par paaugstinātu jutību, ieskaitot anafilaktiskas reakcijas, kas rodas, uzsākot vai turpinot ārstēšanu. Pacientiem ar klīniski nozīmīgu paaugstinātu jutību pegfilgrastima lietošana jāpārtrauc pilnībā. Nelietot pegfilgrastimu pacientiem ar paaugstinātu jutību pret pegfilgrastimu vai filgrastimu anamnēzē. Ja rodas nopietna alerģiska reakcija, jāveic atbilstoša ārstēšana, pacientu rūpīgi kontrolējot vairākas dienas.

Stīvensa-Džonsona sindroms

Retos gadījumos saistībā ar ārstēšanu ar pegfilgrastimu ir ziņots par Stīvensa-Džonsona sindromu, kas var būt dzīvībai bīstams vai letāls. Ja pacientam, lietojot pegfilgrastimu, ir attīstījusies Stīvensa-Džonsona sindroms, šim pacientam nekad nedrīkst atsākt lietot pegfilgrastimu.

Imunogenitāte

Tāpat kā visu terapeitisko proteīnu gadījumā, pastāv imunogenitātes iespējamība. Antivielu veidošanās ātrums attiecībā uz pegfilgrastimu parasti ir mazs. Antivielu piesaistīšanās norisinās, kā sagaidāms, visām bioloģiskās izcelsmes zālēm; tomēr pašlaik tās nav bijušas saistītas ar neitralizējošu aktivitāti.

Palīgvielas

Pegfilgrastims satur sorbītu. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar iedzimtu fruktozes nepanesību (HFI).

Pegfilgrastims satur mazāk par 1 mmol (23 mg) nātrija 6 mg devā, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Sakarā ar ātri dalošos mieloīdo šūnu potenciālo jutību pret citotoksisko ķīmijterapiju, pegfilgrastims ir jālieto vismaz 24 stundas pēc citotoksiskās ķīmijterapijas. Klīniskajos pētījumos pegfilgrastims ir droši lietots 14 dienas pirms ķīmijterapijas. Pegfilgrastima un jebkura ķīmijterapijas līdzekļa vienlaicīga lietošana pacientiem nav novērtēta. Dzīvnieku modeļos pegfilgrastima un 5-fluoruracila (5-FU) vai citu antimetabolītu vienlaicīga lietošana pastiprina mielosupresiju.

Klīniskajos pētījumos iespējamā mijiedarbība ar citiem hematopoētiskiem augšanas faktoriem un citokīniem nav īpaši pētīta.

Mijiedarbības ar litiju iespējamība, kas arī veicina neitrofilu atbrīvošanu, nav īpaši pētīta. Pierādījumu par šādas mijiedarbības kaitīgumu nav.

Pacientiem, kas saņem ķīmijterapiju, kura saistīta ar aizkavētu mielosupresiju, piemēram, nitrozourīnvielu, pegfilgrastima drošums un efektivitāte nav novērtēta.

Īpaši mijiedarbības vai metabolismā pētījumi nav veikti, tomēr klīniskie pētījumi nenorāda uz pegfilgrastima mijiedarbību ar citām zālēm.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Datu par pegfilgrastima lietošanu grūtniecēm nav vai tie ir ierobežoti. Pētījumos ar dzīvniekiem konstatēta reproduktīvā toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu). UDENYCA nav ieteicamas grūtniecības laikā un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras nelieto kontracepciju.

Barošana ar krūti

Pietiekamas informācijas par pegfilgrastima/metabolītu izdalīšanos mātes pienā nav; nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Jāpieņem lēmums, vai nu pārtraukt bērna barošanu ar krūti, vai pārtraukt/atturēties no UDENYCA terapijas, ņemot vērā ieguvumu bērnam no barošanas ar krūti un ieguvumu sievietei no terapijas.

Fertilitāte

Pegfilgrastims neietekmēja žurku tēviņu un mātīšu reproduktīvo funkciju vai auglību pie kumulatīvām nedēļas devām, kas bija apmēram 6 līdz 9 reizes lielākas nekā ieteicamā deva cilvēkam (pamatojoties uz ķermeņa virsmas laukumu) (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

UDENYCA neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās blakusparādības bija kaulu sāpes (ļoti bieži) un skeleta-muskuļu sāpes (bieži). Kaulu sāpes parasti bija vieglas vai vidēji smagas, pārejošas, un lielākai daļai pacientu tās varēja kontrolēt ar standarta pretsāpju līdzekļiem.

Ārstēšanas ar pegfilgrastimu sākumā vai pēc tam bija paaugstinātas jutības veida reakcijas, ieskaitot izsitumus uz ādas, nātreni, angioedēmu, dispnoju, eritēmu, pietvīkumu un hipotensiju (retāk). Pacientiem, kuri lieto pegfilgrastimu, var rasties nopietnas alerģiskas reakcijas, ieskaitot anafilaksi (retāk) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Par kapilāru noplūdes sindromu, kas ārstēšanas atlikšanas gadījumā var būt dzīvībai bīstams, vēža pacientiem, kas saņem ķīmijterapiju pēc G-CSF ievadīšanas ziņots retāk; skatīt 4.4. apakšpunktu un sadaļu "Atsevišķu blakusparādību apraksts" zemāk.

Aortīts [reti] (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Splenomegālija, parasti asimptomātiska, ir retāka.

Pēc pegfilgrastima lietošanas par liesas plīsumu, ieskaitot dažus letālus gadījumus, ziņots retāk (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Retāk ziņots par nevēlamām pulmonālām reakcijām, ieskaitot intersticiālu pneimoniju, plaušu tūsku, plaušu infiltrātus un plaušu fibrozi. Retākos gadījumos sekas bija elpošanas mazspēja vai akūta respiratorā distresa sindroms (ARDS), kas var būt letāls (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņots par atsevišķiem sirpjveida šūnu krīzes gadījumiem pacientiem ar sirpjveida šūnu iezīmi vai sirpjveida šūnu slimību (retāk sirpjveida šūnu pacientiem) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Blakusparādību saraksts tabulas veidā

Dati tabulā zemāk apraksta klīniskajos pētījumos ziņotās un spontāno ziņojumu blakusparādības. Nelabvēlīgās blakusreakcijas ir apkopotas zem biežuma virsraksta, izmantojot šādus nosacījumus: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Blakusparādības				
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Trombocitopēnija ¹ Leikocitoze ¹	Sirpjveida šūnu krīze ² ; Splenomegālija ² ; Liesas plīsums ²		
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstinātas jutības reakcijas; Anafilakse		
Vielmaiņas un uztures traucējumi			Urīnskābes līmeņa paaugstināšanās		
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes ¹				
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Kapilāru noplūdes sindroms ¹	Aortīts ²	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			Akūts respiratorā distresa sindroms ² ; Pulmonālas nevēlamas reakcijas (intersticiāla pneimonija, plaušu tūska, plaušu infiltrāti un plaušu fibroze) Hemoptoja	Plaušu hemorāģija ²	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša ¹				
Ādas un zemādas audu bojājumi			Svīta sindroms (akūta febrila dermatoze) ^{1,2} Ādas vaskulīts ^{1,2}	Sīvensa-Džonsona sindroms	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Kaulu sāpes	Skeleta-muskuļu sāpes (mialģija, artralģija, sāpes ekstremitātēs, sāpes mugurā, skeleta-muskuļu sāpes, kakla sāpes)			
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			Glomerulonefrīts ²		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Sāpes injekcijas vietā ¹ ; Ne-kardiālas sāpes krūtīs	Reakcijas injekcijas vietā ²		
Izmeklējumi			Laktātdehidrogenāzes un sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās ¹ ; Pārejoša aknu funkcijas testu (<i>LFT</i>) paaugstināšanās ALAT un ASAT ¹		

¹ Skatīt sadaļu "Atsevišķu blakusparādību apraksts" zemāk.

² Šī blakusparādība tika konstatēta pēcreģistrācijas periodā, bet netika novērotas randomizētos, kontrolētos klīniskajos pētījumos pieaugušajiem. Biežuma kategorija tika novērtēta statistikas aprēķinā, kas pamatojās uz 1 576 pacientiem, kuri saņēma pegfilgrastimu deviņos randomizētos klīniskajos pētījumos.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Ziņots par retākiem Svīta sindroma gadījumiem, lai gan dažos gadījumos var būt nozīme hematoloģiskām ļaundabīgām pamatslimībām.

Ziņots par retākiem ādas vaskulīta gadījumiem pacientiem, kuri ārstēti ar pegfilgrastimu. Vaskulīta mehānisms pacientiem, kuri saņem pegfilgrastimu, nav zināms.

Uzsākot ārstēšanu ar pegfilgrastimu vai pēc tam radās reakcijas injekcijas vietā, ieskaitot eritēmu injekcijas vietā (retāk), kā arī sāpes injekcijas vietā (bieži).

Ziņots par biežiem leukocitozes gadījumiem (leikocītu skaits $> 100 \times 10^9/l$) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Atgriezeniska, vieglas līdz vidējas pakāpes urīnskābes un sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās, kas nebija saistīta ar klīnisku iedarbību, bija retāka; atgriezeniska, vieglas līdz vidējas pakāpes laktātdehidrogenāzes līmeņa paaugstināšanās, kas nebija saistīta ar klīnisku iedarbību, bija retāka pacientiem, kas saņēma pegfilgrastima pēc citotoksiskās ķīmijterapijas.

Slikta dūša un galvassāpes tika ļoti bieži novērotas pacientiem, kas saņēma ķīmijterapiju.

Pacientiem pēc pegfilgrastima saņemšanas, kas sekoja citotoksiskajai ķīmijterapijai, novēroja retāku aknu funkcijas testu (*LFT*) – ALAT (alanīnaminotransferāzes) un ASAT (aspartāminotransferāzes) līmeņa paaugstināšanos. Šīs paaugstināšanās ir pārejošas un atgriežas sākotnējā līmenī.

Ziņots par biežiem trombocitopēnijas gadījumiem.

Pēcreģistrācijas periodā, lietojot G-CSF, ziņots par kapilāru noplūdes sindroma gadījumiem. Tie parasti radās pacientiem ar progresējošām ļaundabīgām slimībām, sepsi, lietojot vairākas ķīmijterapijas zāles, vai kuriem tika veikta aferēze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Pieredze lietošanā bērniem ir ierobežota. Nopietnas nevēlamās reakcijas biežāk tika novērotas jaunākiem bērniem 0-5 gadu vecumā (92%), salīdzinot ar vecākiem bērniem attiecīgi 6-11 un 12-21 gada vecumā (80% un 67%), un pieaugušajiem. Visbiežākā ziņotā nevēlamā reakcija bija sāpes kaulos (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Vienreizējas 300 µg/kg devas subkutāni tika ievadītas ierobežotam skaitam veselu brīvprātīgo un pacientiem ar nesīkšņu plaušu vēzi bez nopietnām nevēlamām reakcijām. Nevēlamie notikumi bija līdzīgi kā pacientiem, kuri saņem mazākas pegfilgrastima devas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnstimulatori, koloniju stimulētājfaktori; ATĶ kods: L03AA13

Cilvēku G-CSF ir glikoproteīns, kas regulē neitrofilu ražošanu un atbrīvošanu kaulu smadzenēs. Pegfilgrastims ir rekombinants cilvēku G-CSF (r-met-Hu-G-CSF) kovalents konjugāts ar vienu 20 kd polietilēnglikola (PEG) molekulu. Pegfilgrastims ir filgrastima forma ar stabilu darbības ilgumu sakarā ar pazeminātu nieru klīrensu. Konstatēts, ka pegfilgrastims un filgrastims darbojas identiski, 24 stundu laikā ievērojami palielinot neitrofilu daudzumu perifērajās asinīs un nedaudz palielinot monocītu un/vai limfocītu skaitu. Līdzīgi kā filgrastima gadījumā, neitrofili, kas rodas kā atbildes reakcija uz pegfilgrastimu, darbojas normāli vai labāk, ko apliecina hemotaktiskās un fagocītiskās darbības testi. Konstatēts, ka G-CSF, tāpat kā citiem hematopoētiskajiem augšanas faktoriem, *in vitro* piemīt stimulējošas īpašības attiecībā uz cilvēku endoteliālajām šūnām. G-CSF var veicināt mieloīdo šūnu, ieskaitot ļaundabīgo šūnu, augšanu *in vitro*, un līdzīgu iedarbību var novērot attiecībā uz dažām nemieloīdajām šūnām *in vitro*.

Divos randomizētos, dubultmaskētos, galvenos pētījumos, kas veikti ar augsta riska II-IV stadijas krūts vēža pacientēm, kas saņēma mielosupresīvu ķīmijterapiju ar doksorubicīnu un docetakselu, vienas pegfilgrastima devas lietošana kursa laikā samazināja neitropēnijas ilgumu un febrilās neitropēnijas sastopamību tāpat, kā lietojot filgrastimu katru dienu (ievadot reizi dienā mediāni 11 dienas). Trūkstot augšanas faktoru atbalstam, ziņots, ka šīs shēmas rezultātā 4. pakāpes neitropēnijas vidējais ilgums ir 5-7 dienas un febrilās neitropēnijas sastopamība ir 30-40%. Vienā pētījumā (n = 157), kurā izmantoja fiksētu 6 mg pegfilgrastima devu, pegfilgrastima lietotāju grupā 4. pakāpes neitropēnijas vidējais ilgums bija 1,8 dienas, salīdzinot ar 1,6 dienām filgrastima lietotāju grupā (atšķirība 0,23 dienas, 95% TI -0,15; 0,63). Visa pētījuma laikā febrilā neitropēnija bija 13% pacientu, kuri lietoja pegfilgrastimu, salīdzinot ar 20% pacientu, kurus ārstēja ar filgrastimu (atšķirība 7%, 95% TI no -19%, 5%). Otrā pētījumā (n = 310), kurā lietoja ķermeņa masai pielāgotu devu (100 µg/kg), pegfilgrastima lietotāju grupā 4. pakāpes neitropēnijas vidējais ilgums bija 1,7 dienas, salīdzinot ar 1,8 dienām filgrastima lietotāju grupā (atšķirība 0,03 dienas, 95% TI -0,36; 0,30). Febrilā neitropēnija kopumā bija 9% pacientu, kurus ārstēja ar pegfilgrastimu, un 18% pacientu, kurus ārstēja ar filgrastimu (atšķirība 9%, 95% TI no -16,8%; -1,1%).

Placebo kontrolētā dubultmaskētā pētījumā ar krūts vēža pacientēm pegfilgrastima ietekmi uz febrilās neitropēnijas sastopamību novērtēja pēc ķīmijterapijas režīmiem, kuri 10-20% gadījumu saistās ar febrilo neitropēniju (docetaksels 100 mg/m² ik trešo nedēļu, 4 kursi). Devīni simpti divdesmit astoņi pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vienu devu pegfilgrastima vai placebo aptuveni 24 stundas (otrā dienā) pēc ķīmijterapijas katrā kursā. Febrilās neitropēnijas sastopamība bija mazāka pacientiem, kas bija randomizēti pegfilgrastima saņemšanai, salīdzinot ar placebo grupu (1% salīdzinājumā ar 17%, p < 0,001). Hospitalizācijas sastopamība un i/v pretinfekcijas līdzekļu lietošana saistībā ar klīniski diagnosticētu febrilo neitropēniju bija mazāka pegfilgrastima grupā, salīdzinot ar placebo (1% salīdzinājumā ar 14%, p < 0,001; un 2% salīdzinājumā ar 10%, p < 0,001).

Nelielā II fāzes, randomizētā, dubultmaskētā pētījumā (n = 83) ar pacientiem, kas saņēma ķīmijterapiju sakarā ar *de novo* akūtu mieloleikozi, salīdzināja pegfilgrastimu (viena 6 mg deva) ar filgrastimu, lietojot ķīmijterapijas indukcijas fāzē. Mediānais laiks, lai atlabtu no smagas neitropēnijas, tika vērtēts kā 22 dienas abās ārstēšanas grupās. Ilgtermiņa rezultāti netika pētīti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

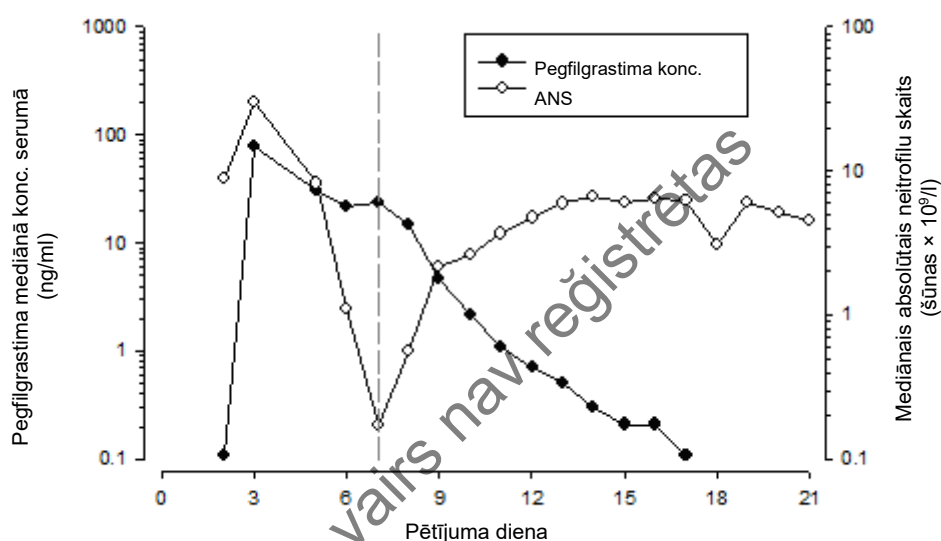
II fāzes (n = 37) daudzcentru, randomizētā, atklātā pētījumā pediatriem pacientiem ar sarkomu, kuri saņēma 100 µg/kg pegfilgrastima pēc ķīmijterapijas 1. kursa ar vinkristīnu, doksorubicīnu un ciklofosfamīdu (VAdriaC/IE), smagu neitropēniju (neitrofilo leukocītu skaits < 0,5 × 10⁹) novēroja ilgāk jaunākiem bērniem 0-5 gadu vecumā (8,9 dienas), salīdzinot ar vecākiem bērniem 6-11 gadu un 12-21 gada vecumā (attiecīgi 6 dienas un 3,7 dienas) un pieaugušajiem. Bez tam, lielāku febrilās neitropēnijas sastopamību novēroja jaunākiem bērniem 0-5 gadu vecumā (75%), salīdzinot ar

vecākiem bērniem 6-11 gadu un 12-21 gada vecumā (attiecīgi 70% un 33%) un pieaugušajiem (skatīt 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc vienas subkutānas pegfilgrastima devas pegfilgrastima koncentrācija serumā sasniedz kulmināciju 16 līdz 120 stundas pēc devas ievadīšanas, un pegfilgrastima koncentrācija serumā saglabājas neitropēnijas laikā pēc mielosupresīvās ķīmijterapijas. Pegfilgrastima izvadīšana nav lineāra attiecībā pret devu; pegfilgrastima seruma klīrenss samazinās, palielinot devu. Šķiet, ka pegfilgrastimu galvenokārt izvada ar neitrofilu mediētu klīrensu, kas pie lielākām devām kļūst piesātināts. Atbilstoši pašregulējošam klīrensa mehānismam pegfilgrastima koncentrācija serumā strauji samazinās, kad sākas neitrofilu atgūšana (skatīt 1. attēlu).

1. attēls. Pegfilgrastima mediānās koncentrācijas serumā profils un absolūtais neitrofilu skaits(ANS) pacientiem, kas saņem ķīmijterapiju pēc vienas 6 mg injekcijas



Sakarā ar neitrofilu mediētu klīrensa mehānismu nav paredzams, ka pegfilgrastima farmakokinētiku varētu ietekmēt nieru vai aknu darbības traucējumi. Atklātā, vienas devas pētījumā ($n = 31$) dažādas nieru darbības traucējumu pakāpes, ieskaitot nieru slimību pēdējā stadijā, neietekmēja pegfilgrastima farmakokinētiku.

Gados vecāki cilvēki

Ierobežoti dati liecina, ka pegfilgrastima farmakokinētiska gados vecākiem cilvēkiem (> 65 gadi) ir līdzīga pieaugušajiem.

Pediatriskā populācija

Pegfilgrastima farmakokinētika tika pētīta 37 pediatriskiem pacientiem ar sarkomu, kuri saņēma 100 $\mu\text{g/kg}$ pegfilgrastimu pēc VAdriaC/IE ķīmijterapijas pabeigšanas. Pegfilgrastima vidējā iedarbība (AUC) ($\pm$ standartnovirze) ($47,9 \pm 22,5 \mu\text{g h/ml}$) bija lielāka jaunākajā vecuma grupā (0-5 gadi) nekā vecākiem bērniem 6-11 gadu un 12-21 gada vecumā (attiecīgi $22,0 \pm 13,1 \mu\text{g h/ml}$ un $29,3 \pm 23,2 \mu\text{g h/ml}$) (skatīt 5.1. apakšpunktu). Vidējais AUC bērniem, izņemot jaunāko vecuma grupu (0-5 gadi), bija līdzīgs kā pieaugušiem pacientiem ar augsta riska II-IV stadijas krūts vēzi un kuri saņēma 100 $\mu\text{g/kg}$ pegfilgrastima pēc terapijas ar doksorubicīnu/docetakselu pabeigšanas. (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Preklīniskie dati, kas iegūti atkārtotu devu toksicitātes standartpētījumos, liecina par paredzamo farmakoloģisko iedarbību, tai skaitā leukocītu skaita palielināšanos, mieloīdo hiperplāziju kaulu smadzenēs, ekstramedulāru hematopoēzi un liesas palielināšanos.

Žurku mazuļiem, kas dzimuši žurkām, kurām grūsnības laikā subkutāni ir ievadīts pegfilgrastims, nav novērotas nevēlamas blakusparādības, bet trušiem pegfilgrastims ir izraisījis embrija/augļa toksicitāti (embrija zudumu) pie kumulatīvām devām, kas bija apmēram 4 reizes lielākas nekā ieteicamā deva cilvēkam, kādu nenovēroja, ja grūsniem trušiem ievadīja cilvēkam ieteikto devu. Pētot žurkas, konstatēja, ka pegfilgrastims var šķērsot placentu. Pētījumi ar žurkām liecināja, ka subkutāni ievadīts pegfilgrastims neietekmēja reproduktīvo funkciju, auglību, meklēšanās ciklus, dienas starp pārošanos un dzimumaktu un intrauterīno izdzīvošanu. Nav zināms, cik lielā mērā šie konstatētie fakti attiecas uz cilvēkiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrijs acetāts trihidrāts (pH regulēšanai)
Etiķskābe (pH regulēšanai)
Sorbīts (E420)
Polisorbāts 20
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, īpaši ar nātrija hlorīda šķīdumiem.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

UDENYCA var atstāt istabas temperatūrā (kas nepārsniedz 30°C) maksimums vienu periodu, kas nav ilgāks par 72 stundām. Atstājot istabas temperatūrā ilgāk par 72 stundām, zāles jāiznīcina.

Nesasaldēt. Pegfilgrastima stabilitāti neietekmē nejauša sasaldēšana uz laiku, kas mazāks nekā 24 stundas.

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pilnšļirce ar pārklātu brombutilkaučuka aizbāzni un nerūsējoša tērauda adatu ar automātisku adatas aizsargu.

Katra pilnšļirce satur 0,6 ml šķīduma injekcijām.

Iepakojumi: katrā iepakojumā ir viena pilnšļirce ar automātisku adatas aizsargu blisteriekpakojumā uz plastmasas paplātes.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Pegfilgrastima šķīdums pirms ievadīšanas ir vizuāli jāpārbauda, vai nesatur redzamas daļiņas. Jāinjicē tikai tāds šķīdums, kas ir dzidrs un bezkrāsains.

Pārmērīga kratīšana var izraisīt pegfilgrastima agregāciju, padarot to bioloģiski neaktīvu.

Pirms injicēšanas pilnšļircei ļaujiet sasilt līdz istabas temperatūrai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMUR S(I)

EU/1/18/1303/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2018. gada 21. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kurš atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

UDENYCA 6 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
pegfilgrastim

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļircē satur 6 mg pegfilgrastima 0,6 ml šķīduma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija acetāts, sorbīts (E420), polisorbāts 20, ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pilnšļircē (0,6 ml).

Viena vienreizējas lietošanas pilnšļircē ar automātisku adatas aizsargu.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Svarīgi: pirms pilnšļircē lietošanas / ievadīšanas ar pilnšļirci izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Izvairīties no spēcīgas kratīšanas.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

ERA Consulting GmbH

Lange Strasse 70

29664 Walsrode

Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1303/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

UDENYCA

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Tiks iekļauts 2D svītrkods ar unikālu identifikatoru.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
PAPLĀTES ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

UDENYCA 6 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
pegfilgrastim

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

ERA Consulting GmbH
Lange Strasse 70
29664 Walsrode
Vācija

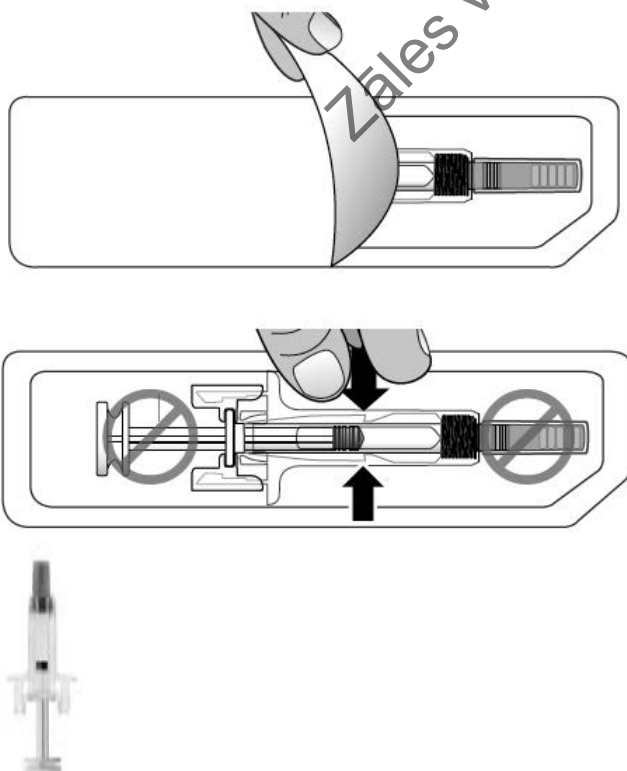
3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA



MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA ETIKĒTE ŠĻIRCEI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

UDENYCA 6 mg
pegfilgrastim
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

0,6 ml

6. CITA

ERA, GmbH - Vācija

Zāles vairs nav reģistrētas

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

UDENYCA 6 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē pegfilgrastim

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir UDENYCA un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms UDENYCA lietošanas
3. Kā lietot UDENYCA
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt UDENYCA
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir UDENYCA un kādam nolūkam to lieto

UDENYCA satur aktīvo vielu pegfilgrastimu. Pegfilgrastims ir proteīns, ko producē *E coli* baktērijās, izmantojot biotehnoloģiju, un ko pēc tam konjugē ar polietilēnglikolu (PEG). Tas pieder proteīnu grupai, ko sauc par citokīniem. Proteīna daļa ir ļoti līdzīga dabiskajam proteīnam, ko producē Jūsu organisms.

Zāles tiek lietotas, lai samazinātu pazemināta leukocītu skaita (neitropēnijas) ilgumu un maza leukocītu skaita un drudža (febrilās neitropēnijas) rašanos, ko var izraisīt citotoksiskā ķīmijterapija (zāles, kas iznīcina ātri augošas šūnas). Leikocītiem ir svarīga nozīme, jo tie palīdz organismam cīnīties ar infekciju. Šīs šūnas ir ļoti jutīgas pret ķīmijterapiju, kas var izraisīt to skaita samazināšanos Jūsu organismā. Ja leukocītu skaits ir mazs, to var nepietikt, lai organisms varētu cīnīties ar baktērijām, un Jums var būt paaugstināts infekcijas risks.

Ārsts Jums ir parakstījis UDENYCA, lai rosinātu kaulu smadzenes (kaula daļa, kura producē asins šūnas) producēt vairāk leukocītu, kas palīdz organismam cīnīties ar infekciju.

2. Kas Jums jāzina pirms UDENYCA lietošanas

Nelietojiet UDENYCA šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret pegfilgrastimu, filgrastimu vai kādu citu šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms UDENYCA lietošanas aprunājieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja:

- Jums ir alerģiska reakcija, ieskaitot vājumu, asinsspiediena pazemināšanos, apgrūtinātu elpošanu, sejas pietūkumu (anafilakse), apsārtumu un pietvīkumu, izsitumi uz ādas un ādas niezēšana;
- Jums ir klepus, drudzis un apgrūtināta elpošana. Tās var būt akūta respiratorā distresa sindroma (ARDS) pazīmes;

- Jums ir kāda no šādām blakusparādībām vai to kombinācija:
 - pietūkums vai tūskainība, kas var būt saistīta ar retāku urinēšanu, apgrūtināta elpošana, vēdera pietūkums un pilnuma sajūta, un vispārēja noguruma sajūta. Tie var būt simptomi stāvoklim, ko sauc par "kapilāru noplūdes sindromu", kas organismā izraisa asiņu noplūdi no mazajiem asinsvadiem. Skatīt 4. punktu;
- Jums ir sāpes vēdera kreisajā augšdaļā vai pleca galā. Tās var būt pazīmes liesas problēmām (splenomegālija);
- Jums ir nesen bijusi nopietna plaušu infekcija (pneimoniya), šķidrums plaušās (plaušu tūska), plaušu iekaisums (intersticiāla plaušu slimība) vai patoloģiska krūškurvja rentgenogramma (plaušu infiltrācija);
- Jūs esat informēts par jebkādam izmaiņām asins šūnu skaitā (piemēram, palielināts leikocītu skaits vai anēmija) vai samazinātu trombocītu skaitu, kas samazina asiņu spēju sarecēt (trombocitopēnija). Ārsts var vēlēties Jūs rūpīgāk uzraudzīt;
- Jums ir sirpjveida šūnu anēmija. Ārsts var vēlēties rūpīgāk kontrolēt Jūsu stāvokli;
- Jums ir pēkšņas alerģijas pazīmes, tādas kā izsitumi, nieze vai nātrene uz ādas, sejas, lūpu, mēles vai citu ķermeņa daļu pietūkums, elpas trūkums, sēkšana vai elpošanas traucējumi. Tās var būt smagas alerģiskas reakcijas pazīmes;
- retos gadījumos ir ziņots par aortas (lielā asinsvada, pa kuru asinis plūst no sirds uz ķermeni) iekaisumu vēža pacientiem un veseliem donoriem. Simptomi var būt drudzis, sāpes vēderā, savārgums, muguras sāpes un paaugstināti iekaisuma marķieri. Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir šie simptomi.

Jūsu ārsts regulāri veiks asins un urīna analīzes, jo UDENYCA lietošana var izraisīt nieru filtrācijas traucējumus (glomerulonefrītu).

Ir ziņots par smagām ādas reakcijām (Stīvensa-Džonsona sindromu), lietojot UDENYCA. Ja pamanāt jebkuru no 4. punktā aprakstītajiem simptomiem, pārtrauciet UDENYCA lietošanu un nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības.

Jums jāaprunājas ar ārstu par asins vēža attīstības riskiem. Ja Jums attīstās vai var attīstīties asins vēzis, Jūs nedrīkstat lietot UDENYCA, ja vien to nav licis Jūsu ārsts.

Atbildes reakcijas zudums pret pegfilgrastimu

Ja Jums nav atbildes reakcijas uz ārstēšanu ar pegfilgrastimu vai tā samazinās, ārsts pētīs iemeslus, tai skaitā, vai Jums nav izveidojusās antivielas, kas neitralizē pegfilgrastima aktivitāti.

Citas zāles un UDENYCA

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Grūtniecēm nav veikti testi ar UDENYCA. Svarīgi informēt ārstu, ja:

- esat grūtniece;
- domājat, ka varētu būt grūtniece;
- plānojat bērnu.

Ja Jums iestājas grūtniecība ārstēšanas ar UDENYCA laikā, lūdzu, informējiet savu ārstu.

Ja vien ārsts nav norādījis citādi, lietojot UDENYCA, bērna barošana ar krūti jāpārtrauc.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

UDENYCA neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

UDENYCA satur sorbītu (E420) un nātrija acetātu

UDENYCA satur sorbītu (cukura veids). Sorbīts ir fruktozes avots. Ja ārsts ir teicis, ka Jums (vai Jūsu bērnam) ir kāda cukura nepanesība, vai Jums ir diagnosticēta reta ģenētiska slimība - iedzimta fruktozes nepanesība, kuras gadījumā organismā nesadalās fruktoze, pirms lietojat vai saņemat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol (23 mg) nātrija 6 mg devā, proti, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot UDENYCA

UDENYCA ir paredzēta lietošanai pieaugušajiem no 18 gadu vecuma.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Deva

Parastā deva ir 6 mg subkutāna (zemādas) injekcija, izmantojot pilnšļirci. Tā ir jāveic vismaz 24 stundas pēc pēdējās ķīmijterapijas devas katra ķīmijterapijas kursa beigās.

Nekratiet spēcīgi UDENYCA, jo tas var ietekmēt to aktivitāti.

UDENYCA injicēšana sev

Ārsts var izlemēt, ka visērtāk būs, ja paši sev injicēsiet UDENYCA. Ārsts vai medmāsa Jums parādīs, kā injicēt sev. Nemēģiniet veikt injekciju, ja neesat apmācīts.

Sīkākus norādījumus par to, kā sev injicēt UDENYCA, lasiet sadaļā šīs instrukcijas beigās.

Ja esat lietojis UDENYCA vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis UDENYCA vairāk nekā noteikts, Jums jāsazinās ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja esat aizmirsis injicēt UDENYCA

Ja esat aizmirsis kādu UDENYCA devu, Jums jāsazinās ar ārstu, lai noskaidrotu, kad jāinjicē nākamā deva.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir kāda no šādām blakusparādībām vai to kombinācija:

- pietūkums vai tūskainība, kas var būt saistīta ar retāku urinēšanu, apgrūtināta elpošana, vēdera pietūkums un pilnuma sajūta, un vispārēja noguruma sajūta. Šie simptomi parasti attīstās ātri.

Tie var būt simptomi retākam stāvoklim, ko sauc par “kapilāru noplūdes sindromu”, kas organismā izraisa asiņu noplūdi no mazajiem asinsvadiem, un kam nepieciešama steidzama medicīniskā palīdzība.

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- kaulu sāpes. Ārsts Jums pastāstīs, kādas zāles jālieto, lai mazinātu kaulu sāpes;
- slikta dūša un galvassāpes.

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- sāpes injekcijas vietā;
- vispārējas sāpes, sāpes locītavās un muskuļos;

- var rasties pārmaiņas asinīs; tās var konstatēt parastajās asins analīzēs. Īslaicīgi var palielināties balto asins šūnu skaits. Var samazināties trombocītu skaits, kas var izraisīt zilumu veidošanos.

Retākas blakusparādības (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- alerģiska tipa reakcijas, ieskaitot apsārtumu un pietvīkumu, ādas izsitumus un piepaceltus un niezošus ādas apvidus;
- nopietnas alerģiskas reakcijas, ieskaitot anafilaksi (vājums, asinsspiediena pazemināšanās, apgrūtināta elpošana, sejas pietūkums);
- palielināta liesa;
- liesas plīsums. Daži liesas plīsuma gadījumi bija letāli. Ir svarīgi nekavējoties sazināties ar ārstu, ja rodas sāpes vēdera kreisās puses augšdaļā vai sāpes kreisajā plecā, jo tās var būt saistītas ar liesas problēmām;
- elpošanas sarežģījumi. Ja Jums ir klepus, drudzis un elpošanas grūtības, pastāstiet par to ārstam;
- radies Svīta sindroms – plūmju krāsas piepacelti sāpīgi bojājumi uz ekstremitātēm un dažkārt uz sejas un kakla kopā ar drudzi, bet nozīme var būt citiem faktoriem;
- ādas asinsvadu iekaisums (ādas vaskulīts);
- sīko filtru bojājumi nierēs (glomerulonefrīts);
- apsārtums injekcijas vietā;
- klepus ar asinīm (hemoptoja).

Retas blakusparādības (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem)

- aortas (lielā asinsvada, pa kuru asinis no sirds plūst uz ķermeni) iekaisums, skatīt 2. punktu;
- asiņošana no plaušām (plaušu hemorāģija).
- Stīvensa-Džonsona sindroms, kas var izpausties ar sārtiem mērķim līdzīgiem vai apaļiem plankumiem uz ķermeņa, kuriem bieži vien vidū ir puslīši, ar ādas lobīšanos, čūlām mutē, rīklē, degunā, uz dzimumorgāniem un acīs un kas var iesākties ar drudzi un gripai līdzīgiem simptomiem. Ja attīstās šādi simptomi, pārtrauciet UDENYCA lietošanu un konsultējieties ar savu ārstu vai nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības. Skatīt arī 2. punktu.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [Zaļo zāļu drošības ziņojuma sistēmu](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt UDENYCA

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc "Derīgs līdz:" un uz pilnšļirces marķējuma pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Varat izņemt UDENYCA no ledusskapja un turēt to istabas temperatūrā (kas nepārsniedz 30°C) ne ilgāk kā 72 stundas. Ja šļirce ir izņemta no ledusskapja un sasilusi līdz istabas temperatūrai (kas nepārsniedz 30°C), tā jāizlieto 72 stundu laikā vai jāiznīcina.

Nesasaldēt. UDENYCA drīkst lietot, ja tā ir nejauši sasaldēta uz laiku, kas nepārsniedz 24 stundas.

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka tās ir duļķainas vai tajās ir daļiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko UDENYCA satur

- Aktīvā viela ir pegfilgrastims. Katra pilnšļirce satur 6 mg pegfilgrastima 0,6 ml šķīduma.
- Citas sastāvdaļas ir etiķskābe un nātrija acetāts (pH regulēšanai), sorbīts (E420), polisorbāts 20 un ūdens injekcijām. Skatīt 2. punktu.

UDENYCA ārējais izskats un iepakojums

UDENYCA ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums injekcijām pilnšļircē (6 mg/0,6 ml).

Katrs iepakojums satur 1 stikla pilnšļirci ar pievienotu nerūsējošā tērauda adatu un adatas uzgali.

Šļirces ir aprīkotas ar automātisku adatas aizsargu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

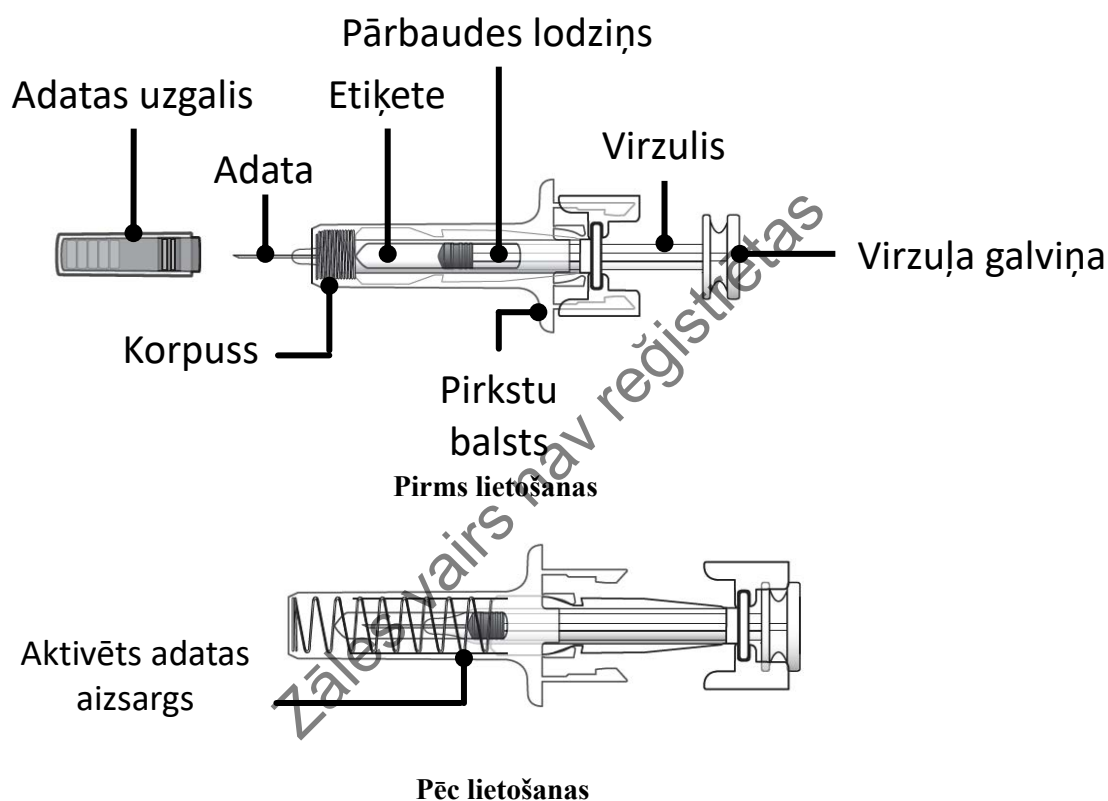
Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas pamācība

Šajā sadaļā ir sniegta informācija par to, kā sev injicēt UDENYCA. Svarīgi, lai Jūs nemēģinātu veikt sev injekciju, kamēr ārsts, medicīnas māsa vai farmaceits Jūs nav apmācījuši. Ja Jums ir kādi jautājumi par to, kā veikt injicēšanu, jautāiet savam ārstam, medicīnas māsai vai farmaceitam.

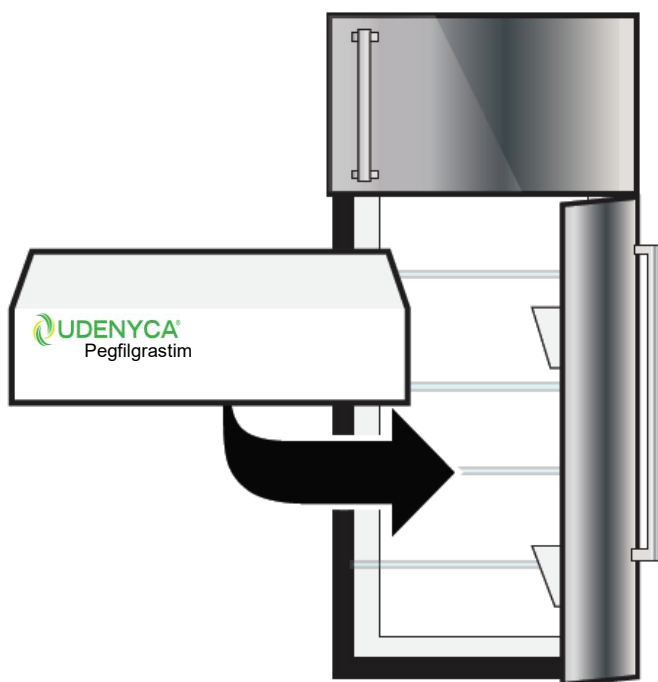
Par šo pilnšļirci ar automātisku adatas aizsargu

- Pirms šļirces lietošanas ir svarīgi izlasīt pamācību, lai Jūs saprastu, kā veikt injekciju.
- Šīs zāles ir kā vienreiz lietojama droša pilnšļirce, kurā ir atsevišķa deva. Šļirce pēc injicēšanas ir jāiznīcina.
- Šļircei ir automātisks adatas aizsargs, kas nosedz adatu pēc zāļu ievadīšanas un neļauj ar to savainoties.



Uzglabāšanas informācija

- Glabāiet pilnšļirces ledusskapī oriģinālajā iepakojumā 2° C līdz 8° C temperatūrā.



Nesasaldējiet un nekratiet pilnšļirci. Ja tā ir sasalusi, pirms lietošanas atkausējiet to ledusskapī. Ja tā ir sasalusi vairāk par vienu reizi, izmetiet to.

- Uzglabājiet pilnšļirci tās oriģinālajā iepakojumā, lai aizsargātu no gaismas pirms lietošanas.

Nelietojiet pilnšļirci, ja tā vairāk nekā 72 stundas ir bijusi atstāta istabas temperatūrā.

Nekratiet pilnšļirci. Enerģiski kratot, šķīdums var kļūt putujošs, un tad to nedrīkst lietot.

Nelietojiet šīs zāles, ja esat:

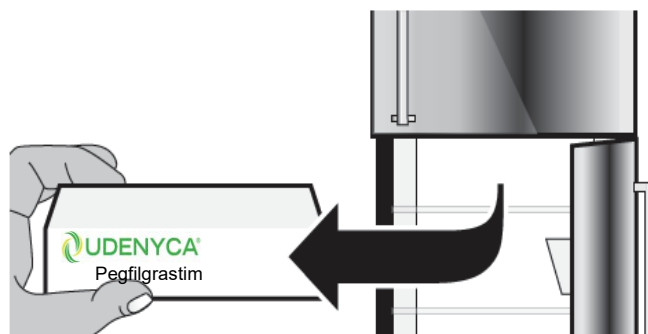
- alerģisks uz pegfilgrastimu vai kādu no to sastāvdaļām.

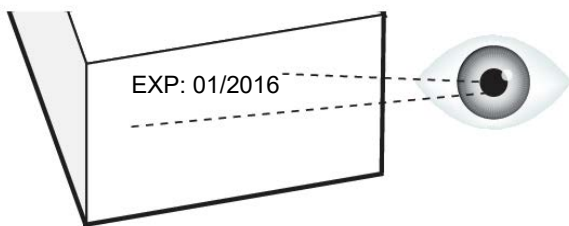
Sagatavojiet injekciju

1. Izņemiet iepakojumu no ledusskapja un pārbaudiet derīguma termiņu.

A. Izņemiet iepakojumu no ledusskapja un pārbaudiet derīguma termiņu, kas rakstīts uz iepakojuma (skatīt 1. zīmējumu).

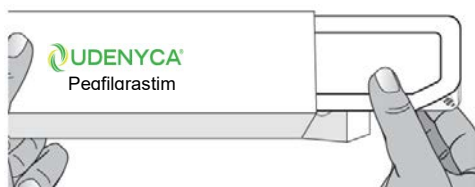
NELIETOJIET, ja derīguma termiņš ir beidzies. Derīguma termiņš attiecas uz attiecīgā mēneša pēdējo dienu.





1. zīmējums

B. Atveriet iepakojumu un izņemiet aizzīmogoto šļirces paplāti (skatīt 2. zīmējumu)



2. zīmējums

2. Ļaujiet zālēm sasniegt istabas temperatūru un salieciet kopā visus piederumus.

A. Novietojiet aizzīmogoto šļirci uz līdzenas un tīras virsmas un atstājiet vismaz 30 minūtes istabas temperatūrā (skatīt 3. zīmējumu).

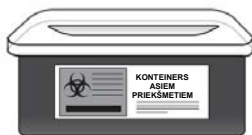


3. zīmējums

NEMĒĢINIET uzsildīt šļirci jebkurā citā veidā, piemēram, mikroviļņu krāsnī, karstā ūdenī vai tiešā saules gaismā.

B. Salieciet kopā šos piederumus (skatīt 4. zīmējumu).

Konteiners asiem priekšmetiem



Kokvilnas tampons



Spirta tampons



4. zīmējums

3. Nomazgājiet rokas un izņemiet šļirci no paplātes.

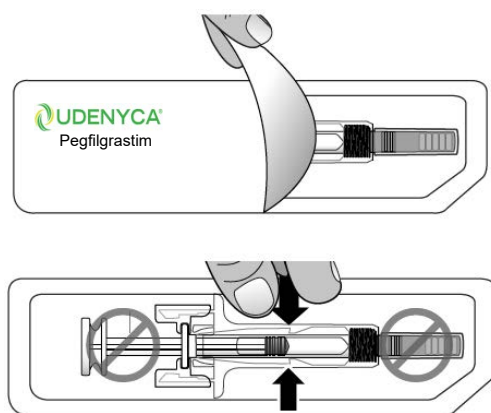
A. Nomazgājiet rokas ar ziepēm un siltu ūdeni (skatīt 5. zīmējumu).



5. zīmējums

B. Izņemiet šļirci no aizzīmogatās paplātes. Noņemiet no paplātes vāku, izņemiet šļirci, satverot vidusdaļā (skatīt 6. zīmējumu).

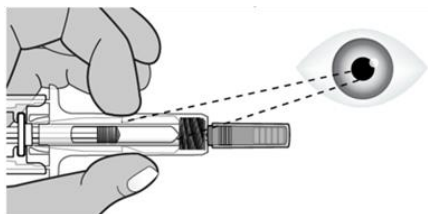
NENĒMIET šļirci aiz virzuļa, virzula galviņas vai adatas aizsarga.



6. zīmējums

4. Pārbaudiet šļirci un šķīdumu.

Pārbaudiet šķīdumu caur pārbaudes lodziņu. Šķīdumam ir jābūt dzidram un bezkrāsainam. Šķīdumā var būt viens vai vairāki gaisa pūslīši. Gaisa izvadīšana nav nepieciešama (skatīt 7. zīmējumu).



7. zīmējums

NELIETOJIET, ja liekas, ka šķīdums ir mainījis krāsu vai ir duļķains.

NELIETOJIET, ja šķīdumā ir kādi gabaliņi, pārslas vai daļiņas.

NELIETOJIET šļirci, ja tā izskatās lietota vai bojāta.

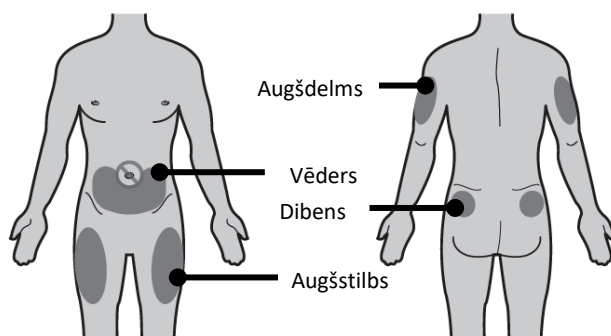
Izvēlieties un notīriet injekcijas vietu

5. Injekcijas vietas izvēle.

Ieteicamās injekciju vietas subkutānai injekcijai ir:

- Vēders (izņemot divu collu rajonā ap nabu);
- Augšstilbs;
- Augšdelms;
- Dibens

(skatīt 8. zīmējumu)



8. zīmējums

Neinjicējiet dzimumzīmēs, rētās vai rajonos, kur āda ir jutīga, traumēta, apsārtusi vai cieta.

6. Notīriet injekcijas vietu.

Notīriet injekcijas vietu ar spirta tamponu (skatīt 9. zīmējumu).

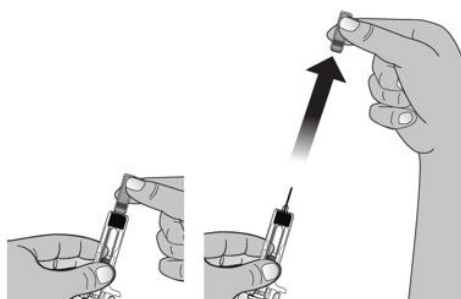


9. zīmējums

Ievadiet devu

7. Noņemiet adatas uzgali.

Noņemiet taisnā virzienā adatas uzgali (skatīt 10. zīmējumu).



10. zīmējums

NELIECIET uzgali atkal uz šļirces.

NELIETOJIET pilnšļirci, ja tā ir bijusi nomesta bez uzgaļa.

8. Novietojiet pirkstus.

Satveriet šļirces korpusu kā šautriņu (tieši zem pirkstu balstiem) ar savu īkšķi un rādītājpirkstu (skatīt 11. zīmējumu).



11. zīmējums

NEAIZTIECIET virzuli un **NESATVERIET** šļirci virs pirkstu balstiem.

9. Satveriet ādu un ievadiet adatu.

A. Izmantojiet brīvo roku un maigi satveriet ādu ap injekcijas vietu (skatīt 12. zīmējumu).



12. zīmējums

B. Ievadiet adatu satvertajā ādas rajonā no 45 līdz 90 grādu leņķī (skatīt 13. zīmējumu)



13. zīmējums

NEAIZTIECIET virzuļa galviņu, kamēr ievadāt adatu ādā.

C. Pēc adatas ievadīšanas atļaidiet satverto ādu un izmantojiet brīvo roku šļirces apakšdaļas stabilizēšanai.

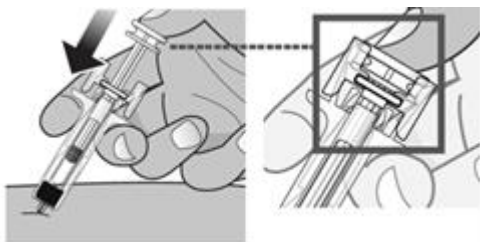
Tad novietojiet savu otru roku injekcijas pozīcijā ar īkšķi uz virzuļa galviņas (skatīt 14. zīmējumu).



14. zīmējums

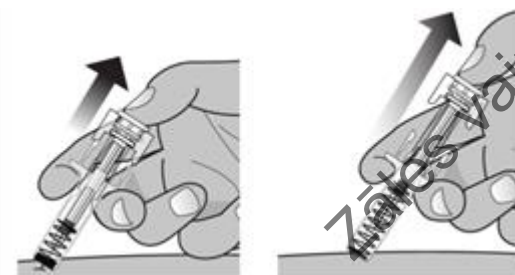
10. Spiediet uz leju vrzuļa galviņu, lai ievadītu devu.

A. Lēni un stabili bīdiet virzuļa galviņu ar īkšķi uz leju, līdz tas apstājas. Tas nodrošina pilnas devas saņemšanu (skatīt 15. zīmējumu).



15. zīmējums

B. Kamēr adata ir ievadīta, virziet lēnām īkšķi atpakaļ, ļaujot virzulim iet uz augšu. Tādā veidā tiek izvilktā adata un ievilkta šļirces korpusā. Tad noņemiet šļirci no injekcijas vietas (skatīt 16. zīmējumu).



16. zīmējums

C. Ja jūs redzat asins pilienus injekcijas vietā, piespiediet pēc vajadzības kokvilnas tamponu vai marli.

11. Šļirces iznīcināšana un injekcijas vietas apstrāde.

Tūlīt pēc injicēšanas izmetiet šļirci konteinerā, kas paredzēts asiem priekšmetiem (skatīt 17. zīmējumu).



17. zīmējums

NEMETIET izlietotās adatas un šļirces sadzīves atkritumos.

Zāles vairs nav reģistrētas

IV PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS

Zāles vairs nav reģistrētas

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par pegfilgrastīma PADZ, Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*Committee for Medicinal Products for Human Use — CHMP*) zinātniskie secinājumi ir šādi:

Trīs ziņotajos gadījumos ir pierādīta cēloņsakarība starp blakusparādību — Stīvensa-Džonsona sindromu — un pegfilgrastīmu. Gadījumu skaits ir mazs, bet blakusparādības nopietnības dēļ *PRAC* iesaka attiecīgi atjaunināt zāļu informāciju.

CHMP piekrīt *PRAC* sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par pegfilgrastīmu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu pegfilgrastīmu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.

Zāles vairs nav reģistrētas