

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

UDENYCA 6 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută conține 6 mg pegfilgrastim* în 0,6 ml soluție injectabilă. Concentrația este de 10 mg/ml, dacă se ia în calcul numai conținutul de proteine**.

* Substanța activă este un conjugat covalent de filgrastim produs pe celule de *Escherichia coli* prin tehnologie ADN recombinant cu polietilenglicol (PEG).

** Concentrația este de 20 mg/ml dacă este inclusă gruparea PEG.

Potența acestui medicament nu trebuie comparată cu cea a unei alte proteine pegilate sau non-pegilate din aceeași clasă terapeutică. Pentru mai multe informații, vezi pct. 5.1.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare seringă preumplută conține sorbitol 30 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție injectabilă limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Reducerea duratei neutropeniei și a incidenței neutropeniei febrile la pacienții adulți tratați cu chimioterapie citotoxică pentru boli maligne (cu excepția leucemiei mieloide cronice și a sindroamelor mielodisplazice).

4.2 Doze și mod de administrare

Terapia cu pegfilgrastim trebuie inițiată și supravegheată de medici specializați în oncologie și/sau hematologie.

Doze

O doză de 6 mg (o singură seringă preumplută) de pegfilgrastim este recomandată pentru fiecare ciclu de chimioterapie, administrată la cel puțin 24 de ore după chimioterapia citotoxică.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea pegfilgrastimului la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Pacienți cu insuficiență renală

Nu se recomandă modificarea dozei în cazul pacienților cu insuficiență renală, inclusiv în cazul celor cu boală renală în stadiu terminal.

Mod de administrare

Pegfilgrastimul se injectează subcutanat. Injecțiile trebuie efectuate la nivelul coapsei, abdomenului sau a părții superioare a brațului. Pentru instrucțiuni privind manipularea medicamentului înainte de administrare vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea medicamentelor biologice, trebuie în mod clar înregistrată denumirea comercială a medicamentului administrat.

Datele clinice limitate sugerează un efect comparabil asupra timpului de recuperare al neutropeniei severe pentru pegfilgrastim față de filgrastim, la pacienții cu leucemie mieloidă acută *de novo* (vezi pct. 5.1). Totuși, efectele pe termen lung ale pegfilgrastimului nu au fost stabilite în leucemia mieloidă acută; prin urmare, trebuie folosit cu atenție la acest grup de pacienți.

G-CFS poate promova creșterea celulelor mieloides *in vitro*, efecte similare putând să apară *in vitro* și la anumite celule non-mieloides.

Siguranța și eficacitatea pegfilgrastimului nu au fost studiate la pacienții cu sindroame mielodisplazice, leucemie mieloidă cronică și la cei cu leucemie mieloidă acută (LMA) secundară; prin urmare, nu trebuie utilizată la astfel de pacienți. Trebuie acordată o atenție specială diagnosticului diferențial între transformarea blastică a leucemiei mieloides cronice și leucemia mieloidă acută.

Nu s-au stabilit siguranța și eficacitatea administrării de pegfilgrastim la bolnavii cu LMA *de novo* cu vârsta sub 55 de ani cu citogeneză t(15;17).

Siguranța și eficacitatea pegfilgrastimului nu au fost studiate la pacienții tratați cu doze mari de chimioterapie. Acest medicament nu trebuie utilizat pentru a crește doza de chimioterapie citotoxică peste regimul de doze convenit.

Siguranța și eficacitatea pegfilgrastimului în mobilizarea celulelor progenitoare din sânge la pacienți sau donori sănătoși nu au fost evaluate corespunzător.

Activitatea hematopoietică mărită a măduvei osoase, ca răspuns la terapia cu factor de creștere, a fost asociată cu imagini radiologice pozitive tranzitorii la nivelul osului. Acest lucru trebuie luat în considerare atunci când se interpretează rezultatele imaginilor radiologice osoase.

Reacții adverse pulmonare

Reacții adverse pulmonare, mai ales pneumonie interstițială, au fost raportate după administrarea G-CSF. Pacienții cu un istoric recent de infiltrate pulmonare sau pneumonie prezintă un risc crescut (vezi pct. 4.8)

Apariția unor semne respiratorii, cum sunt tusea, febra și dispneea, în asociere cu imagini radiologice de infiltrate pulmonare și deteriorarea funcției respiratorii împreună cu un număr de neutrofile crescut pot indica debutul sindromului de detresă respiratorie acută (SDRA). În această situație, pegfilgrastim va fi întrerupt la cererea medicului și se va administra tratamentul adecvat. (vezi pct. 4.8)

Glomerulonefrită

La pacienții tratați cu filgrastim și pegfilgrastim s-au raportat cazuri de glomerulonefrită. În general, evenimentele de glomerulonefrită s-au rezolvat după scăderea dozei de filgrastim și pegfilgrastim sau după retragerea acestora. Se recomandă monitorizarea sumarului de urină.

Sindromul de permeabilitate capilară

După administrarea G-CSF s-a raportat sindrom de permeabilitate capilară care este caracterizat prin hipotensiune arterială, hipoalbuminemie, edeme și hemoconcentrație. Pacienții care au dezvoltat simptome ale sindromului de permeabilitate capilară trebuie monitorizați îndeaproape și trebuie să li se administreze tratament simptomatic standard, care poate necesita utilizarea măsurilor de terapie intensivă (vezi pct. 4.8).

Aortită

După administrarea G-CSF la subiecți sănătoși și la pacienți cu neoplazie, s-au raportat cazuri de aortită. Simptomele întâlnite cuprind febră, durere abdominală, stare generală de rău, dursalgie și valori crescute ale markerilor inflamatori (de exemplu, proteina C reactivă și numărul de globule albe). În majoritatea cazurilor, aortita a fost diagnosticată în urma unui scanner CT și a dispărut, în general, după oprirea administrării G-CSF (vezi și pct. 4.8).

Splenomegalie și ruptură splenică

Au fost raportate cazuri de splenomegalie mai puțin frecvente, însă, în general asimptomatice și cazuri mai puțin frecvente de ruptură splenică, incluzând cazuri letale, după administrarea de pegfilgrastim (vezi pct. 4.8). Astfel, mărimea splinei trebuie atent monitorizată (de exemplu: examen clinic, ecografie). Diagnosticul de ruptură splenică trebuie avut în vedere la pacienții cu durere în abdomenul superior stâng sau durere în umăr.

Trombocitopenie și anemie

Tratamentul numai cu pegfilgrastim nu exclude trombocitopenia și anemia, deoarece chimioterapia mielosupresivă în doze întregi este menținută conform regimului prestabilit. Se recomandă monitorizarea regulată a numărului de trombocite și a hematocritului. Medicamente antineoplazice despre care se știe că produc trombocitopenie severă, în monoterapie sau în combinație, trebuie administrați cu precauție.

Siclemie

La pacienții cu siclemie sau cu siclemie în formă heterozigotă, au fost asociate crize de siclemie în legătură cu utilizarea pegfilgrastimului (vezi pct.4.8). Astfel, medicii trebuie să fie atenți când prescriu pegfilgrastim la pacienții cu siclemie în formă heterozigotă sau bolnavii cu siclemie, trebuie să monitorizeze parametrii clinici adecvați și testele de laborator și să fie atenți la posibila asociere a acestui medicament cu splenomegalia și crizele vaso-ocluzive.

Leucocitoză

Un număr de leucocite (LEU) de $100 \times 10^9/l$ sau mai mare a fost observat la mai puțin de 1% dintre pacienții tratați cu pegfilgrastim. Nu s-au raportat reacții adverse care să poată fi atribuite direct acestui grad de leucocitoză. O astfel de creștere a leucocitelor din sânge este tranzitorie, fiind de obicei observată la 24-48 de ore după administrare și este concordantă cu efectele farmacodinamice ale acestui medicament. În concordanță cu efectele clinice și cu potențialul de leucocitoză, număratoarea LEU trebuie efectuată la intervale regulate de-a lungul terapiei. Dacă numărul de leucocite depășește limita inferioară așteptată de $50 \times 10^9/l$, acest medicament trebuie întrerupt imediat.

Reacții de hipersensibilitate

La pacienții tratați cu pegfilgrastim s-au raportat reacții de hipersensibilitate, inclusiv reacții anafilactice, care au apărut în cursul tratamentului inițial sau ulterior. La pacienții cu hipersensibilitate semnificativă clinic se întrerupe permanent tratamentul cu pegfilgrastim. Nu se administrează pegfilgrastim la pacienții cu antecedente de hipersensibilitate la pegfilgrastim sau filgrastim. În eventualitatea apariției unei reacții alergice grave, trebuie administrată o terapie adecvată, cu urmărirea atentă a pacientului timp de mai multe zile.

Sindromul Stevens-Johnson

Sindromul Stevens-Johnson (SJS), care poate pune viața în pericol sau poate fi letal, a fost raportat rar în asociere cu tratamentul cu pegfilgrastim. În cazul în care un pacient a dezvoltat SJS în urma utilizării pegfilgrastim, pacientul respectiv nu trebuie să reînceapă tratamentul cu pegfilgrastim în niciun moment.

Potențial imunogenic

Similar tuturor proteinelor folosite în scop terapeutic există un potențial imunogenic. Rata de generare a anticorpilor față de pegfilgrastim este în general scăzută. Așa cum se așteaptă pentru toate medicamentele biologice, se formează anticorpi de legare; cu toate acestea, până în prezent aceștia nu s-au asociat cu activitate neutralizantă.

Excipienți

Udenyca conține sorbitol. Pacienții (pacienților) cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF) nu trebuie să utilizeze (să li se administreze) acest medicament.

Udenyca conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per doză de 6 mg, deci practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Datorită sensibilității potențiale a celulelor mieloidă cu diviziune rapidă la chimioterapia citotoxică, pegfilgrastim trebuie administrat cu cel puțin 24 de ore după administrarea chimioterapiei citotoxice. În studiile clinice, pegfilgrastimul a fost administrat în condiții de siguranță cu 14 zile înaintea chimioterapiei. Folosirea simultană de pegfilgrastim cu orice medicament chimioterapic nu a fost evaluată la bolnavi. La modelele animale, administrarea concomitentă de pegfilgrastim și de 5-fluorouracil (5-FU) sau de alți antimetaboliți a potențat mielosupresia.

În studiile clinice, nu au fost investigate specific posibilele interacțiuni cu alți factori de creștere hematopoietici și citokine.

Potențialul interacțiunii cu litiu, care promovează, de asemenea, eliberarea neutrofilelor, nu a fost studiat specific. Nu există nici o dovadă că o asemenea interacțiune ar fi periculoasă.

Siguranța și eficacitatea pegfilgrastimului nu au fost evaluate la pacienții cărora li se administrează chimioterapie asociată cu mielosupresie întârziată, de exemplu nitrozuree.

Nu au fost efectuate studii de interacțiune specifică sau privind metabolizarea, totuși, studiile clinice nu au indicat nici o interacțiune a pegfilgrastimului cu orice alte medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există sau sunt limitate datele privind utilizarea pegfilgrastimului la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). UDENYCA nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârstă fertilă care nu utilizează metode contraceptive.

Alăptarea

Informațiile referitoare la excreția pegfilgrastimului/metaboliților acestuia în laptele uman sunt insuficiente, un risc asupra nou-născuților/sugarilor neputând fi exclus. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea fie de a întrerupe/opri tratamentul cu UDENYCA ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru mamă.

Fertilitatea

Pegfilgrastimul nu a afectat performanțele de reproducere sau fertilitatea la masculii și femelele de șobolan la doze cumulative săptămânale de aproximativ 6 până la 9 ori mai mari decât doza recomandată la om (exprimată pe suprafață corporală) (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

UDENYCA nu are sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Durerea osoasă (foarte frecventă) și durerea musculoscheletică (frecventă) au fost reacțiile adverse cel mai frecvent raportate. Durerea osoasă a fost, în general, de gravitate ușoară până la moderată, tranzitorie și, la majoritatea pacienților, a putut fi controlată cu analgezice standard.

Reacțiile de hipersensibilitate, incluzând erupții cutanate tranzitorii, urticarie, angioedem, dispnee, eritem, eritem facial tranzitoriu și hipotensiune arterială au apărut la mișcarea sau în timpul tratamentului cu pegfilgrastim (mai puțin frecvente). La pacienții care primesc pegfilgrastim pot apărea reacții alergice grave, inclusiv anafilaxie (mai puțin frecvent) (vezi pct. 4.4).

Dacă tratamentul este administrat cu întârziere, s-a raportat mai puțin frecvent sindromul de permeabilitate capilară care poate pune viața în pericol la pacienții cu neoplazie la care se utilizează chimioterapie după administrarea de G-CSF-uri; vezi pct 4.4 și secțiunea de mai jos „Descrierea anumitor reacții adverse”.

Aortita (frecvență rară) (vezi pct. 4.4).

Splenomegalia, în general asimptomatică, este mai puțin frecventă.

Ruptura splenică, inclusiv unele cazuri letale, este mai puțin frecvent raportată după administrarea de pegfilgrastim (vezi pct.4.4).

Au fost raportate mai puțin frecvent reacții adverse pulmonare, inclusiv pneumonie interstițială, edem pulmonar, fibroză și infiltrate pulmonare. Cazuri mai puțin frecvente s-au soldat cu insuficiență respiratorie sau sindrom de detresă respiratorie acută (SDRA), care pot fi letale (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate cazuri izolate de criză siclemică la pacienții cu siclemie în formă heterozigotă sau cu siclemie (mai puțin frecvent la pacienții cu siclemie) (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Datele din tabelul de mai jos descriu reacțiile adverse din studiile clinice și raportările spontane. Reacțiile adverse sunt prezentate în rubrica aferentă după frecvența apariției lor, pe baza următoarelor convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ - $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ - $< 1/1\,000$), foarte rare ($< 1/10\,000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Baza de date MedDra pe aparate, sisteme și organe	Adverse reactions				
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente)	Rare	Foarte rare
Tulburări hematologice și limfatice	-	Trombocitopenie ¹ Leucocitoză ¹	Criză siclemică ² Splenomegalie ² Ruptură splenică ²	-	-
Afecțiuni ale sistemului imunitar	-	-	Reacții de hipersensibilitate Anafilaxie	-	-
Tulburări metabolice și de nutriție	-	-	Creșteri ale valorilor acidului uric	-	-
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee ¹	-	-	-	-
Tulburări vasculare	-	-	Sindrom de permeabilitate capilară ¹	Aortită ²	-
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	-	-	Sindrom de detresă respiratorie acută ² Reacții adverse pulmonare (pneumonie interstițială, edem pulmonar, fibroză și infiltrate pulmonare) Hemoptizie	Hemoragie pulmonară ²	-
Tulburări gastrointestinale	Greață ¹	-	-	-	-
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	-	-	Sindrom Sweet (dermatoză febrilă acută) ^{1, 2} Vasculită cutanată ^{1, 2}	Sindromul Stevens- Johnson	-
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere osoasă	Durere musculoscheletică (mialgie, artralgie, dureri ale extremităților, dorsalgii, durere musculoscheletică, durere cervicală)	-	-	-
Tulburări renale și ale căilor urinare	-	-	Glomerulonefrită ²	-	-
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	-	Durere la locul injectării ¹ Durere toracică alta decât durerea cardiacă	Reacții la locul injectării ²	-	-
Investigații diagnostice	-	-	Creșteri ale valorilor lactat dehidrogenazei și fosfatazei alcaline ¹ ; Creșteri pasagere ale valorilor testelor funcției hepatice pentru ALT sau AST ¹	-	-

¹ Vezi secțiunea de mai jos „Descrierea anumitor reacții adverse”.

² Această reacție adversă a fost identificată prin supraveghere după punerea pe piață, dar nu a fost observată în studiile clinice randomizate, controlate, la adulți. Categoria de frecvență a fost estimată

dintr-un calcul statistic pe baza a 1 576 de pacienți care au primit pegfilgrastim în nouă studii clinice randomizate.

Descrierea anumitor reacții adverse

Au fost raportate cazuri mai puțin frecvente de sindrom Sweet, deși în unele cazuri afecțiunea malignă hematologică existentă a avut rol în etiologie.

Au fost raportate, mai puțin frecvent evenimente adverse constând în vasculită cutanată la pacienți tratați cu pegfilgrastim. Mecanismul vasculitei la pacienții care primesc pegfilgrastim nu este cunoscut.

Reacțiile la locul injectării, inclusiv eritemul la locul injectării (mai puțin frecvent) și durerea la locul injectării (frecvente) au apărut la inițierea sau în timpul tratamentului cu pegfilgrastim.

Au fost raportate cazuri frecvente de leucocitoză (număr de leucocite (LEU) $> 100 \times 10^9/l$) (vezi pct. 4.4)

Creșteri reversibile ușoare până la moderate ale valorilor acidului uric și fosfatazei alcaline, fără efecte clinice asociate au fost mai puțin frecvente: creșteri reversibile, ușoare până la moderate ale lactat dehidrogenazei, fără efecte clinice asociate, au fost mai puțin frecvente la pacienții cărora li s-a administrat pegfilgrastim după chimioterapie citotoxică.

La pacienții cărora li s-a administrat chimioterapie au fost observate foarte frecvent greață și cefalee.

Au fost observate cazuri mai puțin frecvente de creșteri ale valorilor testelor funcțiilor hepatice (TFM) pentru ALT (alanin aminotransferază) sau AST (aspartat aminotransferază), la pacienți cărora li s-a administrat pegfilgrastim după chimioterapie citotoxică. Aceste creșteri sunt temporare și revin la valorile inițiale.

Frecvent, au fost raportate cazuri de trombocitopenie.

În condițiile de utilizare a factorilor de stimulare a coloniilor granulocitare, în perioada de după punerea pe piață, s-au raportat cazuri de G-CSF. Acestea s-au observat la pacienții cu boli maligne avansate, sepsis, care utilizau mai multe medicamente pentru chimioterapie sau în cursul aferezei (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Experiența la copii și adolescenți este limitată. A fost observată o frecvență mai mare a reacțiilor adverse grave (92%) la copiii mai mici cu vârste cuprinse între 0-5 ani în comparație cu copiii mai mari cu vârste cuprinse între 6-11 ani respectiv între 12-21 ani (80% și 67%) și adulți. Cea mai frecventă reacție adversă raportată a fost durerea osoasă (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea de punere pe piață a medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștilor din domeniul sanitar li se solicită să raporteze orice reacție adversă suspectată pe calea sistemului național de raportare listat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Doze unice de 300 $\mu g/kg$ s-au administrat subcutanat la un număr limitat de voluntari sănătoși și pacienți având neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici, fără apariția de reacții adverse grave. Evenimentele adverse au fost similare cu cele apărute la pacienții cărora li s-au administrat doze mici de pegfilgrastim.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunostimulante, factor de stimulare a coloniilor; codul ATC: L03AA13.

G-CSF este o glicoproteină care reglează producția și eliberarea de neutrofile din măduva osoasă. Pegfilgrastimul este un conjugat covalent al G-CSF uman recombinant (r-metHu-G-CSF) cu o singură moleculă de 20 kd polietilenglicol (PEG). Pegfilgrastimul este o formă cu durată de acțiunea prelungită a filgrastimului, datorită clearance-ului renal redus. Pegfilgrastimul și filgrastimul s-au dovedit a avea moduri de acțiune identice, determinând creșterea marcată a numărului de neutrofile în circulația periferică în decurs de 24 ore și o creștere minoră a monocitelor și/sau a limfocitelor. Similar filgrastimului, neutrofilele produse ca răspuns la pegfilgrastim au funcție normală sau crescută, așa cum s-a demonstrat în testele funcției chemotactice și fagocitare. Ca și orice alți factori de creștere hematopoietici, G-CSF a demonstrat *in vitro* proprietăți stimulative pe celulele endoteliale umane. *In vitro*, G-CSF poate promova creșterea celulelor mieloides, inclusiv a celor maligne, iar *in vitro*, pot apare efecte similare și la anumite celule non-mieloides.

În două studii pivot, randomizate, dublu-orb la pacienți cu cancer de sân stadiul II-IV cu risc crescut, aflate sub terapie mielosupresivă constând în doxorubicină și docetaxel, folosirea pegfilgrastimului în doză unică per ciclu, a redus durata neutropeniei și incidența neutropeniei febrile în mod similar cu ceea ce s-a observat la administrarea zilnică a filgrastimului (o mediană de 11 administrări zilnice). În absența factorului de susținere a creșterii, s-a raportat că acest regim a determinat o durată medie a neutropeniei de grad 4 de 5-7 zile și o incidență a neutropeniei febrile de 30-40%. Într-un studiu (n = 157) care a folosit o doză fixă de 6 mg pegfilgrastim, durata medie a neutropeniei de grad 4 în grupul tratat cu pegfilgrastim a fost de 1,8 zile față de 1,6 zile în grupul tratat cu filgrastim (diferență 0,23 zile, *Î* 95% -0,15, 0,63). În întreg studiul, incidența neutropeniei febrile a fost de 13% la paciențele tratate cu pegfilgrastim față de 20% la cele cu filgrastim (diferență 7%, *Î* 95 % - 19%, 5%). În al doilea studiu (n = 310), care a folosit o doză ajustată după greutate (100 μg/kg), durata medie a neutropeniei de grad 4 în grupul tratat cu pegfilgrastim a fost de 1,7 zile față de 1,8 zile în grupul tratat cu filgrastim (diferență 0,03 zile, *Î* 95% - 0,36, 0,30). În general, rata neutropeniei febrile a fost de 9% la paciențele tratate cu pegfilgrastim și 18% la paciențele tratate cu filgrastim (diferență 9%, *Î* 95% -16,8%, -1,1%).

Într-un studiu placebo-controlat, dublu orb la pacienți cu cancer de sân, efectul pegfilgrastimului asupra incidenței neutropeniei febrile a fost evaluat folosindu-se administrarea unui regim chimioterapic asociat unei rate a neutropeniei febrile de 10-20% (docetaxel 100 mg/m² la intervale de 3 săptămâni pentru 4 cicluri). Nouă sute douăzeci și opt de pacienți au fost randomizate pentru a primi fie doză unică de pegfilgrastim, fie placebo la aproximativ 24 de ore (Ziua 2) după chimioterapie, în fiecare ciclu. Incidența neutropeniei febrile a fost mai mică la paciențele randomizate pentru a primi pegfilgrastim față de cele cărora li s-a administrat placebo (1% comparativ cu 17%, p < 0,001). Incidența spitalizărilor și a terapiei antiinfecțioase iv asociată cu un diagnostic clinic de neutropenie febrilă a fost mai mică în grupul tratat cu pegfilgrastim față de placebo (1% comparativ cu 14%, p < 0,001 și 2% comparativ cu 10%, p < 0,001).

Un studiu mic (n = 83), de fază II-a, randomizat, dublu-orb la pacienți cărora li s-a administrat chimioterapie pentru leucemie acută mieloidă *de novo*, a comparat pegfilgrastimul (doză unică de 6 mg) cu filgrastimul, administrat în timpul chimioterapiei de inducție. Timpul median de revenire din neutropenia severă a fost estimat la 22 de zile în ambele grupuri de tratament. Evoluția pe termen lung nu a fost studiată (vezi pct. 4.4).

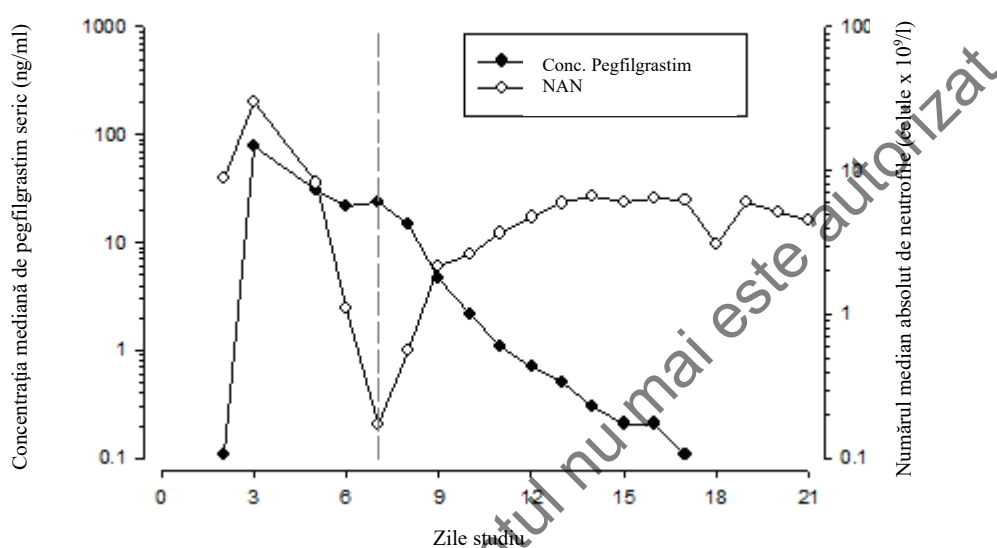
Într-un studiu (n = 37), de fază II, multicentric, randomizat, deschis, la pacienții copii și adolescenți cu sarcom cărora li s-au administrat 100 μg/kg pegfilgrastim după ciclul 1 de chimioterapie cu vincristină, doxorubicină și ciclofosfamidă (VAdriaC/IE), a fost observată o durată mai mare (8,9 zile) a neutropeniei severe (neutrofile < 0,5 x 10⁹) la copiii mai mici cu vârste cuprinse între 0-5 ani, comparativ cu copiii mai mari cu vârste cuprinse între 6-11 ani și între 12-21 ani (6 zile, respectiv, 3,7 zile) și adulți. În plus, o incidență mai mare a neutropeniei febrile a fost observată la copiii mai

mici cu vârste cuprinse între 0-5 ani (75%), comparativ cu copiii mai mari cu vârste cuprinse între 6-11 ani și între 12-21 ani (70%, respectiv 33%) și adulți (vezi pct 4.8 și 5.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După o singură doză subcutană de pegfilgrastim, concentrația serică maximă apare la 16-120 de ore după administrare, iar în timpul perioadei de neutropenie de după chimioterapia mielosupresivă, concentrațiile serice de pegfilgrastim sunt menținute. Eliminarea pegfilgrastimului este neliniară față de doză; clearance-ul seric al pegfilgrastimului scade o dată cu creșterea dozei. Pegfilgrastimul pare a fi eliminat în mod principal prin clearance mediat de neutrofile, care se saturează la doze mari. Conform unui mecanism autoreglat de clearance, concentrația serică de pegfilgrastim scade repede la apariția revenirii neutrofilelor la valorile normale (vezi Figura 1).

Figura 1. Profilul valorii mediane a concentrației serice a pegfilgrastimului și numărul absolut de neutrofile (NAN) la pacienți tratați prin chimioterapie, după o singură injectare de 6 mg



Datorită mecanismului de clearance mediat de neutrofile, nu se așteaptă ca farmacocinetica pegfilgrastimului să fie afectată de insuficiența renală sau hepatică. Într-un studiu deschis unidoză (n = 31) s-a constatat că diferite stadii ale insuficienței renale, inclusiv boala renală în stadiu terminal, nu au avut impact asupra farmacocineticii pegfilgrastimului.

Vârșnici

Date limitate arată că farmacocinetica pegfilgrastimului la subiecții în vârstă (> 65 de ani) este similară cu cea de la adulți.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica pegfilgrastimului a fost studiată la 37 de pacienți copii și adolescenți cu sarcom, cărora li s-au administrat 100 μg/kg pegfilgrastim după încheierea chimioterapiei VAdriaC/IE. Cel mai tânăr grup de vârstă (0-5 ani) a avut o expunere medie mai mare la pegfilgrastim (ASC (± Deviație Standard) (47,9 ± 22,5 μg·hr/ml) decât copiii mai mari cu vârsta cuprinsă între 6-11 ani și între 12-21 ani (22,0 ± 13,1 μg·hr/ml, respectiv, 29,3 ± 23,2 μg·hr/ml) (vezi pct. 5.1). Cu excepția grupului mai tânăr (0-5 ani), media ASC la pacienții copii și adolescenți părea similară cu cea a pacienților adulți cu cancer de sân stadiul II-IV cu risc crescut, cărora li s-au administrat 100 μg/kg pegfilgrastim după încheierea tratamentului cu doxorubicină/docetaxel (vezi pct. 4.8 și 5.1).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice din studii convenționale privind toxicitatea după doze repetate au arătat efecte farmacologice așteptate, care includ creșterea numărului de leucocite, hiperplazie mieloidă în măduva osoasă, hematopoieză extramedulară și splenomegalie.

Nu au existat reacții adverse la puii șobolanilor cărora li s-a administrat pegfilgrastim subcutanat, dar la iepuri, pegfilgrastimul a determinat toxicitate embrio-fetală (pierdere embrionară) la doze cumulative de aproximativ 4 ori doza recomandată la om și care nu s-au observat când iepurii gestați au fost expuși la doza recomandată la om. În studii la șobolani, pegfilgrastimul poate traversa bariera placentară. Studiile la șobolani au arătat că performanța de reproducere, fertilitatea, ciclul estral, zilele dintre împerechere și coitus și supraviețuirea intrauterină nu au fost afectate de pegfilgrastimul administrat subcutanat. La om, relevanța acestor date nu este cunoscută.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acetat de sodiutrihidrat (pentru ajustarea pH-ului)
Acid acetic (pentru ajustarea pH-ului)
Sorbitol (E420)
Polisorbat 20
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, în mod special cu soluții de clorură de sodiu.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

UDENYCA poate fi păstrat la temperatura camerei (nu peste 30°C) pentru o perioadă unică maximă de până la 72 de ore. Dacă se lasă la temperatura camerei peste 72 de ore, trebuie aruncat.

A nu se congela. Expunerea accidentală la temperaturi de înghețare pentru o perioadă unică de mai puțin 24 de ore nu afectează advers stabilitatea pegfilgrastimului.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Seringă preumplută cu un dop din cauciuc bromobutil și un ac din oțel inoxidabil cu protecție automată a acului.

Fiecare seringă preumplută conține 0,6 ml soluție injectabilă.

Mărimea ambalajului: Fiecare cutie conține o seringă preumplută, cu protecție automată a acului, într-un blister pe o tăviță din plastic.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Înainte de administrare, soluția de pegfilgrastim trebuie inspectată vizual pentru evidențierea de particule. Numai o soluție care este limpede și incoloră trebuie injectată.

Agitarea excesivă poate agrega pegfilgrastimul, făcându-l biologic inactiv.

Seringa preumplută trebuie lăsată să ajungă la temperatura camerei înainte de injectare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1303/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 septembrie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web site-ul Agenției Europene a Medicamentelor <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanțelor biologice active

KBI Biopharma Inc.
2500 Central Avenue
Boulder
Colorado
80301
STATELE UNITE ALE AMERICII

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă. (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III

ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

Medicamentul nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**AMBALAJ SECUNDAR****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

UDENYCA 6 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
pegfilgrastim

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține pegfilgrastim 6 mg în 0,6 ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acetat de sodiu, sorbitol (E420), polisorbit 20, apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMĂ FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută (0,6 ml).

O seringă preumplută de unică folosință cu protecție automată a acului.

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Important: citiți prospectul înainte de utilizarea/manipularea seringii preumplute.
Pentru administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Evitați agitarea puternică.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

Păstrați seringă preumplută în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ERA Consulting GmbH
Lange Strasse 70
29664 Walsrode
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1303/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

UDENYCA

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

A se include codul de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

ETICHETA DE PE TĂVIȚĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

UDENYCA 6 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
pegfilgrastim

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ERA Consulting GmbH
Lange Strasse 70
29664 Walsrode
Germania

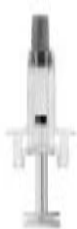
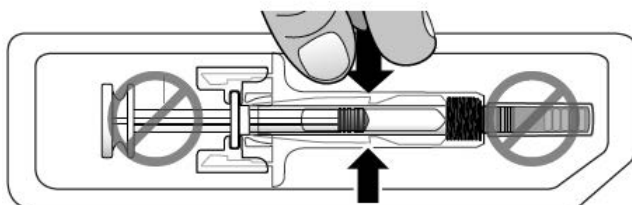
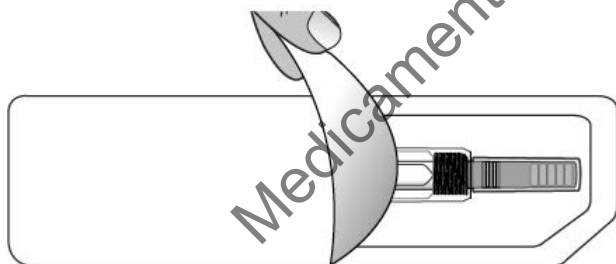
3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII



MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE SERINGĂ CONȚINUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

UDENYCA 6 mg
pegfilgrastim
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,6 ml

6. ALTE INFORMAȚII

ERA, GmbH - Germania

Medicamentul nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

Prospect: Informații pentru pacient

UDENYCA 6 mg soluție injectabilă în seringă preumplută pegfilgrastim

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este UDENYCA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați UDENYCA
3. Cum să utilizați UDENYCA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează UDENYCA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este UDENYCA și pentru ce se utilizează

UDENYCA conține substanța activă pegfilgrastim. Pegfilgrastim este o proteină produsă prin biotehnologie la nivelul bacteriei numită *E. coli* și conjugată apoi cu polietilen glicol (PEG). Aceasta aparține unui grup de proteine numite citokine. Partea de proteină este foarte asemănătoare unei proteine naturale produsă de propriul dumneavoastră corp.

Medicamentul se folosește pentru reducerea duratei de existență a unui număr mic de celule albe în sânge (neutropenie) și pentru reducerea apariției unui număr mic de celule albe și a febrei (neutropenie febrilă) care pot fi determinate de folosirea chimioterapiei citotoxice (medicamente care distrug celulele cu creștere rapidă). Celulele albe sunt importante pentru că vă ajută corpul în lupta împotriva infecțiilor. Aceste celule sunt foarte sensibile la efectele chimioterapiei, care le poate reduce semnificativ numărul. Dacă numărul lor scade sub un nivel-limită, acestea s-ar putea să nu mai fie suficiente pentru a lupta împotriva bacteriilor și poate apărea un risc crescut de infecție.

Medicul v-a recomandat UDENYCA pentru a încuraja producerea de celule albe de către măduva dumneavoastră osoasă (acea parte din os care produce celule albe), pentru a ajuta corpul să lupte împotriva infecțiilor.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați UDENYCA

Nu utilizați UDENYCA

- dacă sunteți alergic la pegfilgrastim, filgrastim sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați UDENYCA, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă:

- prezentați o reacție alergică, inclusiv slăbiciune, scăderea tensiunii arteriale, dificultăți de respirație, umflarea feței (anafilaxie), roșeață și înroșirea feței, erupții trecătoare pe piele și mâncărime a pielii
- prezentați tuse, febră și dificultăți de respirație. Acestea pot fi semne ale sindromului de detresă respiratorie acută (SDRA)
- aveți oricare dintre următoarele reacții adverse sau combinații din următoarele reacții adverse:
 - umflături localizate sau generalizate care pot fi asociate cu urinări mai puțin frecvente ale apei, dificultăți de respirație, umflarea abdomenului și senzația de plenitudine și o senzație generală de oboseală.

Acestea pot fi simptome ale afecțiunii numite „sindrom de permeabilitate capilară” care face ca sângele să iasă din vasele mici de sânge în corpul dumneavoastră. Vezi pct. 4.

- aveți dureri în partea stângă superioară a abdomenului sau dureri la nivelul vârfului umărului. Acesta poate fi un semn al unei probleme cu splina dumneavoastră (splenomegalie).
- ați avut recent o infecție pulmonară gravă (pneumonie), lichid în plămâni (edem pulmonar), inflamație a plămânilor (boală pulmonară interstițială) sau o radiografie pulmonară anormală (infiltrație pulmonară)
- aveți cunoștință despre modificarea oricărui număr al celulelor sanguine (de exemplu creșterea numărului de globule albe sanguine sau anemie) sau scăderea numărului de plachete sanguine care determină reducerea capacității sângelui dumneavoastră de a se coagula (trombocitopenie). Doctorul dumneavoastră poate dori să vă monitorizeze îndeaproape
- aveți anemie cu celule în formă de seceră (siclemie). Doctorul dumneavoastră vă va monitoriza îndeaproape această afecțiune.
- dacă aveți semne de alergii apărute brusc cum sunt erupție cutanată, mâncărime sau urticarie, umflarea feței, buzelor, limbii sau a altor părți ale corpului, scurtarea respirației, respirație șuierătoare sau tulburări de respirație. Acestea pot fi semne ale unei reacții alergice severe
- S-au raportat cazuri rare de inflamare a aortei (artera mare de sânge care transportă sângele de la inimă în corp) la pacienți care suferă de cancer și la donori sănătoși. Simptomele pot cuprinde febră, durere abdominală, stare generală de rău, durere de spate și valori crescute ale markerilor inflamatori. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți aceste simptome.

Medicul dumneavoastră vă va verifica în mod regulat sângele și urina deoarece UDENYCA poate dăuna filtrelor subțiri din interiorul rinichilor (glomerulonefrită).

Au fost raportate reacții severe la nivelul pielii (sindromul Stevens-Johnson) în asociere cu utilizarea UDENYCA. Opreți utilizarea UDENYCA și solicitați imediat îngrijiri medicale dacă observați oricare dintre simptomele descrise la pct. 4.

Trebuie să vorbiți cu doctorul dumneavoastră despre riscurile de a dezvolta cancer de sânge. Dacă dezvoltați sau este posibil să dezvoltați cancer de sânge, nu trebuie să utilizați UDENYCA decât dacă vă recomandă medicul dumneavoastră.

Lipsa răspunsului la pegfilgrastim

În cazul în care constatați lipsa de răspuns sau o scădere a răspunsului la tratamentul cu pegfilgrastim, doctorul dumneavoastră va investiga motivele incluzând dezvoltarea de anticorpi care neutralizează activitatea pegfilgrastimului.

UDENYCA împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament. UDENYCA nu a fost testat la femei gravide. Este important să spuneți medicului dacă:

- sunteți gravidă
- credeți că puteți fi gravidă
- intenționați să rămâneți gravidă

Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu UDENYCA, vă rugăm să vă informați medicul.

Dacă medicul dumneavoastră nu vă recomandă altfel trebuie să opriți alăptarea dacă folosiți UDENYCA.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

UDENYCA nu are nici un efect sau are un efect neglijabil asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

UDENYCA conține sorbitol (E420) și acetat de sodiu

UDENYCA conține sorbitol (un tip de zahăr). Sorbitolul este o sursă de fructoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți (sau copilul dumneavoastră are) intoleranță la anumite categorii de glucide sau dacă ați fost diagnosticat cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF), o afecțiune genetică rară în care o persoană nu poate descompune fructoza, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte să luați sau să vi se administreze (copilul dumneavoastră să ia sau să i se administreze) acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe doză de 6 mg, deci practic nu conține sodiu.

3. Cum să utilizați UDENYCA

UDENYCA se folosește la adulți cu vârsta de 18 ani și peste.

Utilizați întotdeauna UDENYCA exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doză

Doza uzuală este o injecție subcutană (injectare sub piele) de 6 mg folosind o seringă preumplută. Trebuie administrată la cel puțin 24 de ore după ultima doză de chimioterapie, la sfârșitul fiecărui ciclu de chimioterapie.

Nu agitați puternic UDENYCA deoarece aceasta îi poate afecta activitatea.

Auto-injectarea UDENYCA

Medicul va decide dacă este mai bine pentru dumneavoastră să vă injectați UDENYCA singur. Medicul sau asistenta medicală vă vor arăta cum se efectuează injecția. Nu încercați să vă injectați singur dacă nu ați fost în prealabil instruit pentru aceasta.

Pentru alte instrucțiuni despre modul de auto-injectare al UDENYCA, vă rugăm să citiți secțiunea de la sfârșitul acestui prospect.

Dacă utilizați UDENYCA mai mult decât trebuie

Dacă ați utilizat mai mult UDENYCA decât era necesar, trebuie să contactați medicul, farmacistul sau asistenta medicală.

Dacă uitați să utilizați UDENYCA

Dacă ați uitat să vă administrați o doză de UDENYCA, trebuie să contactați medicul pentru a discuta când va trebui să vă injectați următoarea doză.

Dacă aveți întrebări ulterioare despre cum se utilizează acest medicament adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Vă rugăm să spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse sau combinații din următoarele reacții adverse:

- umflături localizate sau generalizate care pot fi asociate cu urinări mai puțin frecvente, dificultăți respiratorii, umflături la nivelul abdomenului și senzație de plenitudine și o stare generală de oboseală. Aceste simptome se dezvoltă, în general, într-un mod rapid.

Acestea pot fi simptome ale unei afecțiuni mai puțin frecvente numite sindrom de permeabilitate capilară care fac ca sângele să iasă din vasele mici de sânge în corpul dumneavoastră și care necesită îngrijiri medicale urgente.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- durere osoasă. Medicul vă va spune ce să luați pentru a ușura această durere.
- greață și dureri de cap.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- durere la locul injectării.
- dureri generale la nivelul articulațiilor și mușchilor.
- pot apărea anumite modificări ale sângelui, dar ele vor fi detectate de testele de rutină. Numărul de globule albe poate crește pentru o scurtă perioadă de timp. Numărul de plachete sanguine poate scădea, ceea ce poate duce la apariția de vânătăi.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- reacții de tip alergic, cum sunt roșeață și înroșirea feței, erupții trecătoare pe piele și urticarie cu mâncărimi
- reacții alergice grave, inclusiv anafilaxie (slăbiciune, scăderea tensiunii arteriale, greutate în respirație, umflarea feței)
- creștere a mărimii splinei
- ruptură splenică. Anumite cazuri de ruptură splenică au fost letale. Este important să vă contactați medicul imediat dacă apare durere în partea superioară stângă a abdomenului sau în umărul stâng, deoarece aceasta poate indica apariția unei probleme legate de splină.
- probleme respiratorii. Dacă tușiți, aveți febră sau dificultăți respiratorii, spuneți medicului.
- sindromul Sweet (leziuni colorate, reliefate, dureroase la nivelul membrelor și câteodată la nivelul feței și gâtului, cu febră), dar și alți factori pot juca un anumit rol.
- inflamare a vaselor de sânge din piele (vasculită cutanată)
- modificări ale filtrelor subțiri din rinichi (glomerulonefrită)
- roșeață la locul de injectării
- expectorație cu sânge (hemoptizie)

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1 000 de persoane)

- inflamare a aortei (artera mare care transportă sângele de la inimă în corp), vezi pct. 2;
- sângerare la nivelul plămânilor (hemoragie pulmonară).
- sindromul Stevens-Johnson se poate manifesta sub formă de pete roșii în formă de țintă sau circulare, adesea cu bășici centrale pe trunchi, cu exfolierea pielii, ulceratii la nivelul gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor și poate fi precedat de febră și simptome asemănătoare gripei. Opriți utilizarea UDENYCA dacă dezvoltăți aceste simptome și contactați medicul sau solicitați imediat îngrijiri medicale. Vezi pct. 2.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează UDENYCA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta de seringă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

Puteți scoate UDENYCA din frigider și să îl țineți la temperatura camerei (nu peste 30°C) pentru cel mult 72 de ore. Odată scoasă din frigider și ținută la temperatura camerei (nu peste 30°C), o seringă trebuie fie folosită în interval de 72 de ore, fie aruncată.

A nu se congela. UDENYCA poate fi folosit dacă a fost congelat întâmplător pentru o singură perioadă de mai puțin de 24 de ore.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Nu folosiți acest medicament dacă observați că soluția este tulbure sau dacă există particule în ea.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține UDENYCA

- Substanța activă este pegfilgrastim. Fiecare seringă preumplută conține pegfilgrastim 6 mg în 0,6 ml soluție.
- Celelalte componente sunt acid acetic și acetat de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), sorbitol (E420), polisorbitat 20 și apă pentru preparate injectabile. Vezi pct. 2.

Cum arată UDENYCA și conținutul ambalajului

UDENYCA este o soluție injectabilă limpede și incoloră în seringă preumplută (6 mg/0,6 ml).

Fiecare cutie conține o seringă preumplută din sticlă de tip I cu un ac din oțel inoxidabil atașat și capac pentru ac.

Seringile sunt furnizate cu un dispozitiv automat de protecție a acului.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

ERA Consulting GmbH
Lange Strasse 70
29664 Walsrode
Germania

Telefon: +49 (0) 5161 9890 0
Fax: +49 (0) 5161 9890 18
E-mail: EUAgent@eraconsulting.com

Fabricantul

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

Acest prospect a fost aprobat în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web site-ul Agenției Europene a Medicamentelor: <http://www.ema.europa.eu/>

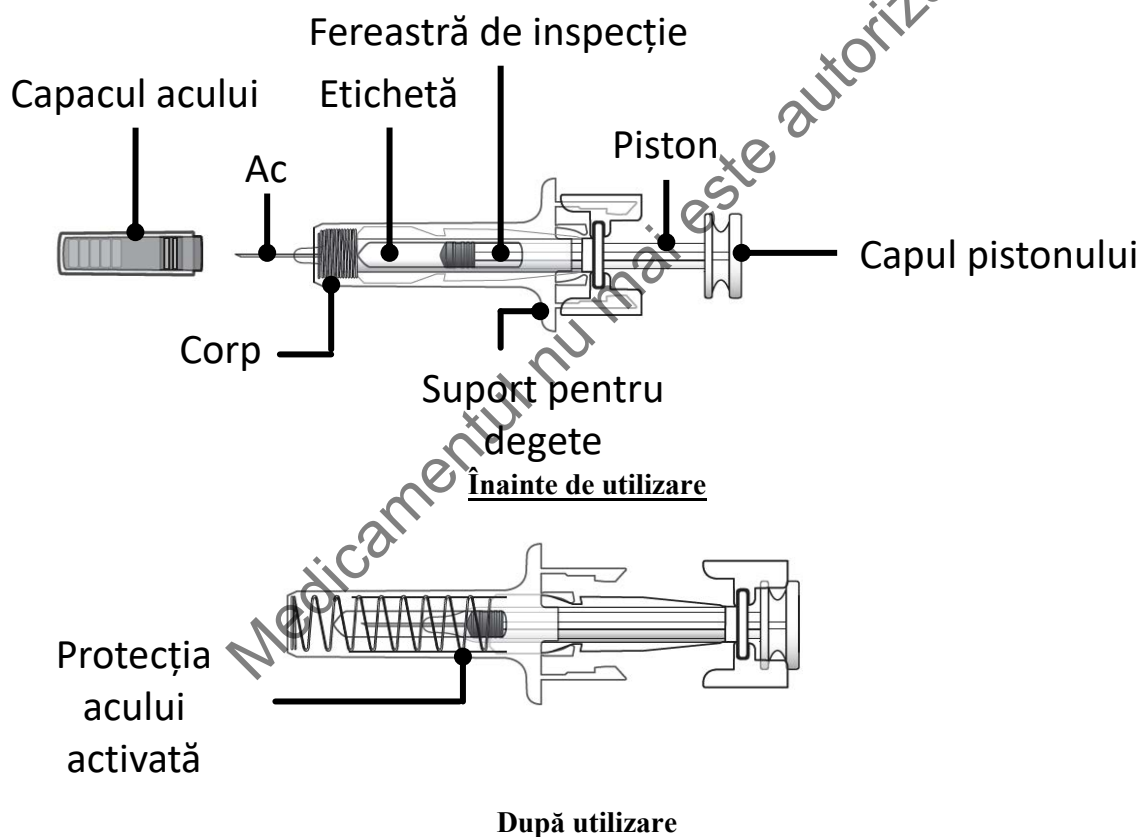
Medicamentul nu mai este autorizat

Instrucțiuni de folosire

Această secțiune conține informații legate de modul în care vă puteți administra o injecție de UDENYCA. Este important să nu încercați să vă administrați singur injecția dacă nu ați fost instruit special de medic, asistenta medicală sau farmacist. Dacă aveți întrebări despre modul cum trebuie să administrați injecția, vă rugăm să cereți ajutorul medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.

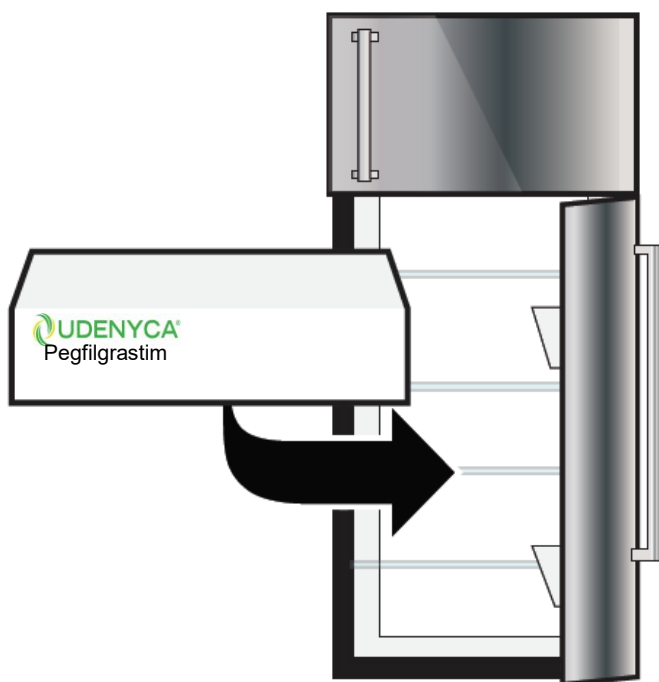
Informații despre seringă preumplută prevăzută cu protecție automată a acului

- Este important să citiți instrucțiunile înainte de a folosi seringă, pentru a înțelege cum trebuie să administrați injecția.
- Acest medicament este furnizat sub forma unei seringi preumplute, care respectă măsurile de siguranță, de unică folosință, care conține o singură doză. După administrarea injecției, seringă se aruncă.
- Seringa este prevăzută cu o protecție automată a acului, care acoperă acul după administrarea medicamentului și care este destinată să prevină înțepăturile accidentale.



Informații privind depozitarea

- Păstrați seringă preumplută în frigider, la o temperatură între 2° C și 8° C, în ambalajul original.



NU congelați sau agitați seringă preumplută. Dacă a fost congelată, puneți seringă la decongelat în frigider înainte de administrare. Dacă a fost congelată mai mult de o singură dată, aruncați-o.

- Păstrați seringă preumplută în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină până în momentul în care sunteți pregătit să o utilizați.

NU utilizați seringă preumplută dacă a stat la temperatura camerei mai mult de 72 de ore.

NU agitați seringă preumplută. Dacă este agitată puternic, soluția poate face spumă și nu mai trebuie folosită.

NU utilizați acest medicament dacă:

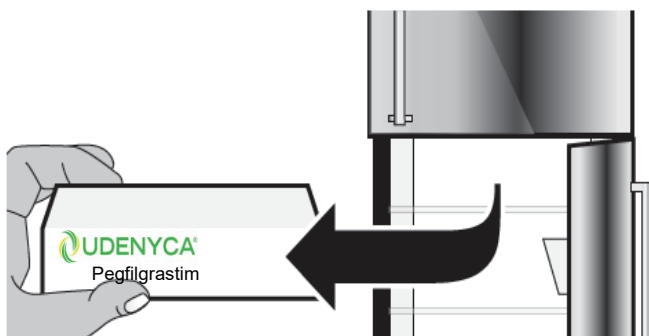
- sunteți alergic la pegfilgrastim sau la oricare dintre compușii săi

Pregătirea injectiei

1 Scoateți cutia din frigider și verificați data de expirare.

A: Scoateți cutia din frigider și verificați data de expirare imprimată pe ambalaj (vezi Figura 1).

NU utilizați după data de expirare. Data de expirare se referă la ultima zi din luna respectivă.



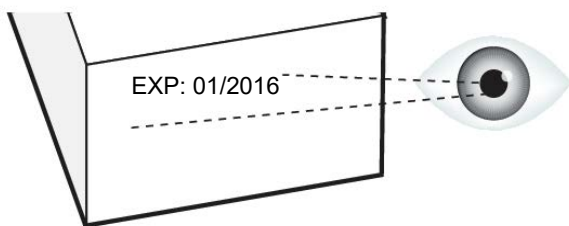


FIGURA 1

B: Deschideți cutia și scoateți tăvița cu seringă sigilată (vezi Figura 2).

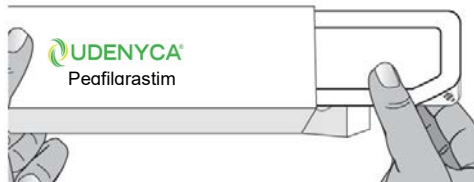


FIGURA 2

2 Lăsați medicamentul să ajungă la temperatura camerei și adunați materialele necesare.

A: Așezați tăvița cu seringă sigilată pe o suprafață curată și dreaptă și lăsați-o la temperatura camerei timp de 30 de minute (vezi Figura 3).



FIGURA 3

NU încercați să încălziți seringă în alt mod, de exemplu în cuptorul cu microunde, în apă fierbinte sau la lumina directă a soarelui.

B: Adunați următoarele materiale (vezi Figura 4).

Recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite



Tampon de vată



Tampon cu alcool



FIGURA 4

3 Spălați-vă pe mâini și scoateți seringă din tăviță.

A: Spălați-vă pe mâini cu săpun și apă caldă (vezi Figura 5).



FIGURA 5

B: Scoateți seringă din tăvița sigilată astfel: înlăturați folia de pe tăviță, scoateți seringă apucând-o de la mijlocul tubului (vezi Figura 6).

NU apucați seringă de piston, de capul pistonului sau de capacul acului.

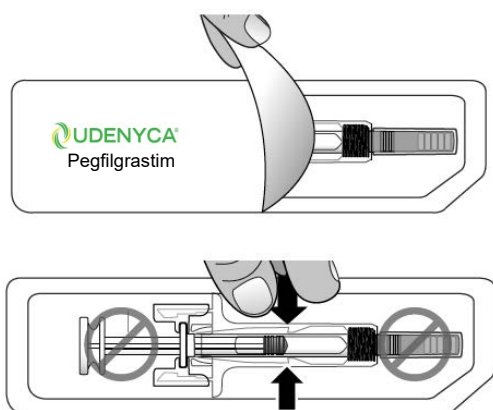


FIGURA 6

4. Inspectați seringă și soluția

Verificați soluția prin fereastra de inspecție. Soluția trebuie să fie limpede și incoloră. Este normal să vedeți una sau mai multe bule de aer în seringă. Nu este necesar să înlăturați bulele de aer (vezi Figura 7).

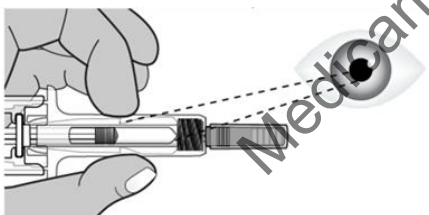


FIGURA 7

NU folosiți seringă dacă soluția prezintă modificări de culoare sau este tulbură.

NU folosiți seringă dacă soluția conține aglomerări, flocoane sau particule.

NU folosiți seringă dacă pare utilizată sau deteriorată.

Alegeți și dezinfectați locul de injectare

5 Alegeți locul de injectare.

Locurile de injectare recomandate pentru injecțiile subcutanate sunt:

- abdomen (mai puțin o zonă de 5 cm în jurul ombilicului)
- coapse
- partea din spate a brațelor
- fese

(vezi Figura 8)

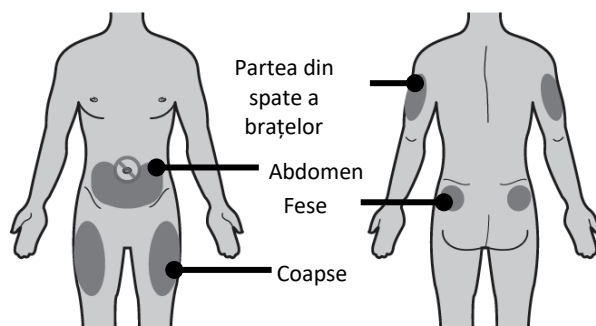


FIGURA 8

NU injectați în alunițe, cicatrici, semne din naștere sau în zone în care pielea prezintă sensibilitate, echimoze, roșeață sau unde este întărită.

6 Dezinfecțați locul de administrare a injecției.

Curățați locul de injectare cu comprese cu alcool (vezi Figura 9).



FIGURA 9

Injectați doza

7 Scoateți capacul acului.

Trageți direct de capacul acului (vezi Figura 10).

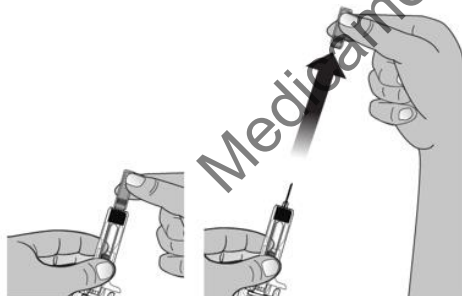


FIGURA 10

NU închideți la loc capacul seringii.

NU folosiți seringă preumplută dacă ați scăpat-o pe jos, fără capacul de protecție a acului.

8 Poziția degetelor

Apucați corpul seringii ca pe o săgeată (imediat sub suportul pentru degete), cu degetul mare și degetul arătător (vezi Figura 11).

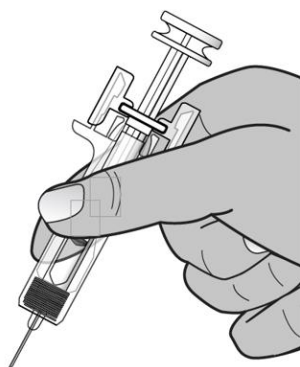


FIGURA 11

NU atingeți pistonul și nu apucați seringă mai sus de suportul pentru degete.

9 Prindeți pielea între degete și introduceți acul.

A: Folosiți-vă mâna liberă pentru a prinde ușor pielea în jurul locului de administrare a injecției (vezi Figura 12).



FIGURA 12

B: Introduceți acul în zona pielii prinse între degete sub un unghi de 45° - 90° (vezi Figura 13).

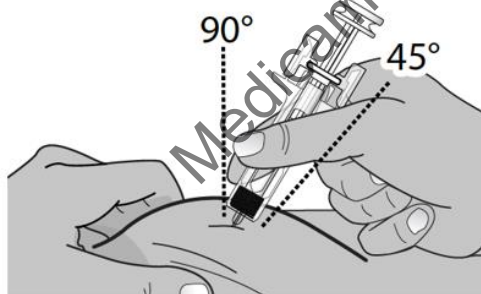


FIGURA 13

NU atingeți capătul pistonului când introduceți acul în piele.

C: După ce introduceți complet acul, dați drumul la piele și, cu mâna liberă, stabiliți capătul seringii. Apoi aduceți cealaltă mână în poziția de injectare, cu degetul mare pe capul pistonului (vezi Figura 14).

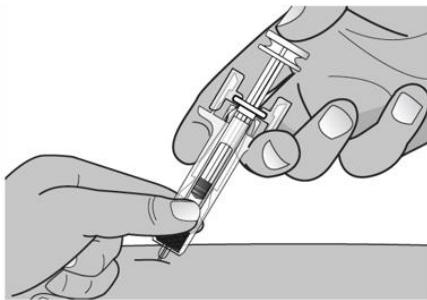


FIGURA 14

10 Împingeți capătul pistonului în jos pentru a administra doza.

A: Cu degetul mare, împingeți ușor și ferm pistonul în jos, până la capăt. Acest lucru vă garantează că vi s-a administrat întreaga doză (vezi Figura 15).

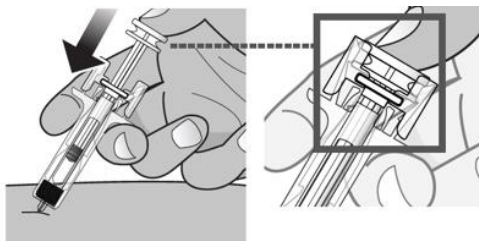


FIGURA 15

B: Ținând încă acul în piele, ridicați ușor degetul mare, astfel încât pistonul să se ridice. Acest lucru va retracta acul până ajunge în siguranță în corpul seringii. Îndepărtați apoi seringă de la locul de injectare (vezi Figura 16).



FIGURA 16

C: Dacă observați picături de sânge la locul de injectare, apăsați locul cu un tampon de vată sau o compresă sterilă, după caz.

11 Eliminarea seringii și tratarea locului de administrare a injecției

Imediat după injectare, aruncați seringă folosită într-un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite (vezi Figura 17).



FIGURA 17

NU aruncați acele și seringile desigilate pe calea reziduurilor menajere.

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA IV

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR
AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medicamentul nu mai este autorizat

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS(-uri) pentru pegfilgrastim, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

Trei cazuri raportate prezintă o relație cauzală între reacția adversă la medicament (RAM), sindromul Stevens-Johnson și pegfilgrastim. Numărul de cazuri este mic, însă din cauza gravității RAM, PRAC recomandă ca informațiile despre produs să fie actualizate corespunzător.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru pegfilgrastim, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin pegfilgrastim este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață.

Medicamentul nu mai este autorizat