

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

UDENYCA 6 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 6 mg pegfilgrastima* v 0,6 ml raztopine za injiciranje. Koncentracija je 10 mg/ml na podlagi količine beljakovine same **.

*Učinkovina je kovalentni konjugat filgrastima, ki se izdeluje s tehnologijo rekombinantne DNA v celicah *Escherichia coli* s polietilenglikolom (PEG).

** Če je vključen še delež PEG, je koncentracija 20 mg/ml.

Učinkovitosti tega zdravila se ne sme primerjati z učinkovitostjo drugih pegiliranih ali nepegiliranih proteinov iz iste terapevtske skupine. Za podrobnosti glejte poglavje 5.1.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 30 mg sorbitola

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Bistra, brezbarvna raztopina za injiciranje.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Skrajšanje trajanja nevtropenije in incidence febrilne nevtropenije pri odraslih bolnikih, zdravljenih s citotoksično kemoterapijo za maligne bolezni (z izjemo kronične mieloidne levkemije in mielodisplastičnih sindromov).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje s pegfilgrastimom morajo uvesti in nadzorovati zdravniki, izkušeni v onkologiji in/ali hematologiji.

Odmerjanje

Za vsak cikel kemoterapije priporočajo en 6-miligramski odmerek (eno napolnjeno injekcijsko brizgo) pegfilgrastima, ki je dan vsaj 24 ur po citotoksični kemoterapiji.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost pegfilgrastima pri otrocih še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba spreminjati; to velja tudi za bolnike s končno odpovedjo ledvic.

Način uporabe

Pegfilgrastim se injicira subkutano. Injekcije se morajo dati v stegno, trebuh ali zgornji del roke. Za navodila glede ravnanja z zdravilom pred dajanjem injekcije glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba v bolnikovi dokumentaciji jasno zabeležiti zaščiteno ime uporabljenega zdravila.

Pri bolnikih z *de novo* akutno mieloično levkemijo omejeni klinični podatki kažejo primerljiv učinek pegfilgrastima in filgrastima na čas do okrevanja po hudi nevtropeniji (glejte poglavje 5.1). Vendar dolgoročni učinki pegfilgrastima pri akutni mieloični levkemiji niso ugotovljeni, zato ga je treba pri tej populaciji bolnikov uporabljati previdno.

Granulocitne kolonije spodbujajoči faktor (G-CSF) lahko spodbudi rast mieloičnih celic *in vitro*; podobni učinki bi se lahko pojavili pri nekaterih nemeloičnih celicah *in vitro*.

Varnost in učinkovitost pegfilgrastima nista raziskani pri bolnikih z mielodisplastičnim sindromom, s kronično mielogeno levkemijo in s sekundarno akutno mieloično levkemijo, zato ga pri takšnih bolnikih ne smete uporabljati. Posebno pozornost je treba nameniti razlikovanju diagnoze blastne transformacije kronične mieloične levkemije od akutne mieloične levkemije.

Varnost in učinkovitost uporabe pegfilgrastima pri bolnikih z *de novo* AML, mlajših od 55 let in s citogenetiko t(15;17), nista ugotovljeni.

Varnosti in učinkovitosti pegfilgrastima niso raziskovali pri bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo v velikih odmerkih. Tega zdravila ne smete uporabljati za zviševanje odmerka citotoksične kemoterapije preko uveljavljenih shem odmerjanja.

Varnost in učinkovitost pegfilgrastima za mobilizacijo matičnih krvotvornih celic pri bolnikih ali zdravih dajalcih niso primerno ovrednotili.

Povečana hemopoetična aktivnost kostnega mozga zaradi zdravljenja z rastnimi dejavniki je bila povezana s prehodnimi pozitivnimi izvidi pri slikanju kosti, kar je treba upoštevati pri interpretaciji izvidov na podlagi slikanja kosti.

Neželene reakcije na pljuči

Po uporabi G-CSF so poročali o neželenih reakcijah na pljuči, zlasti intersticijski pljučnici. Bolj ogroženi so lahko bolniki z nedavno anamnezo pljučnih infiltratov ali pljučnice (glejte poglavje 4.8).

Pojav pljučnih znakov, kot so kašelj, zvišana telesna temperatura in dispneja v povezavi z radiološkimi znaki pljučnih infiltratov, in poslabšanje pljučne funkcije skupaj z zvečanim številom nevtrofilcev utegnejo biti preliminarni znaki sindroma akutne dihalne stiske (ARDS - 'Acute Respiratory Distress Syndrome'). V takih primerih je treba pegfilgrastim po presoji zdravnika prenehati dajati in poskrbeti za ustrezno zdravljenje (glejte poglavje 4.8).

Glomerulonefritis

Pri bolnikih, ki so dobivali filgrastim ali pegfilgrastim, so poročali o glomerulonefritisu. Na splošno so primeri glomerulonefritisa minili po zmanjšanju odmerka ali prenehanju uporabe filgrastima ali pegfilgrastima. Priporočljivo je spremljanje laboratorijskih izvidov urina.

Sindrom kapilarne prepustnosti

Po uporabi G-CSF so poročali o sindromu kapilarne prepustnosti, za katerega so značilni hipotenzija, hipoalbuminemija, edemi in hemokoncentracija. Bolnike, ki se jim pojavijo simptomi sindroma kapilarne prepustnosti, je treba natančno kontrolirati in deležni morajo biti standardnega simptomatskega zdravljenja, ki lahko vključuje potrebo po intenzivni negi (glejte poglavje 4.8).

Aortitis

Po uporabi G-CSF so poročali o aortitisu pri zdravih subjektih in bolnikih z rakom. Simptomi so zajemali vročino, bolečine v trebuhu, slabost, bolečine v hrbtu in zvišane vrednosti označevalcev vnetja (C-reaktivna beljakovina in število belih krvničk). V večini primerov je bila diagnoza postavljena po CT-slikanju, težave pa so bile odpravljene s prenehanjem jemanja G-CSF (glejte poglavje 4.8).

Splenomegalija in ruptura vranice

Po uporabi pegfilgrastima so poročali o občasni, a splošno asimptomatski splenomegaliji, in o obasnih primerih rupture vranice, vključno z nekaterimi smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.8). Zato moramo skrbno spremljati velikost vranice (npr. s kliničnim pregledom, ultrazvokom). Na diagnozo rupture vranice moramo misliti pri bolnikih, ki poročajo o bolečini v zgornjem levem delu trebuha ali v predelu lopatice.

Trombocitopenija in anemija

Zdravljenje s samim pegfilgrastimom ne prepreči trombocitopenije in anemije, ker se hkrati vzdržuje mielosupresivna kemoterapija s polnimi odmerki po predpisani shemi. Priporočajo redno spremljanje števila trombocitov in hematokrita. Posebna previdnost je potrebna med uporabo posameznih kemoterapevtikov ali njihovih kombinacij, za katere je znano, da povzročajo hudo trombocitopenijo.

Srpastocelična anemija

Pri bolnikih s srpastocelično dispoziijo ali s srpastocelično anemijo je bila uporaba pegfilgrastima povezana s srpastocelično krizo (glejte poglavje 4.8). Zato morajo biti zdravniki previdni, kadar predpisujejo pegfilgrastim bolnikom s srpastocelično dispoziijo ali s srpastocelično anemijo, spremljati morajo ustrezne klinične parametre in laboratorijski status in biti pozorni na morebitno povezavo tega zdravila z zvečanjem vranice in vazookluzivno krizo.

Levkocitoza

Pri manj kot 1 % bolnikov, ki dobivajo pegfilgrastim, so opazili število belih krvničk, ki je enako $100 \times 10^9/l$ ali večje. Ne poročajo o neželenih učinkih, ki bi jih bilo možno neposredno pripisati tej stopnji levkocitoze. Takšno zvišanje belih krvničk je prehodno, opazimo ga tipično 24 do 48 ur po uporabi zdravila in se sklada s farmakodinamskimi učinki tega zdravila. Zaradi kliničnih učinkov in zaradi možnosti levkocitoze je treba med zdravljenjem redno kontrolirati število belih krvničk. Če število levkocitov po pričakovanem najmanjšem številu preseže $50 \times 10^9/l$, je treba nemudoma prenehati z zdravljenjem s tem zdravilom.

Preobčutljivost

Pri bolnikih, ki se zdravijo s pegfilgrastimom, so poročali o preobčutljivosti, vključno z anafilaktičnimi reakcijami, ki se pojavijo med začetnim ali nadaljnjim zdravljenjem. Dokončno prenehajte z zdravljenjem s pegfilgrastimom pri bolnikih s klinično signifikantno preobčutljivostjo. Pegfilgrastima ne dajajte bolnikom z anamnezo preobčutljivosti na pegfilgrastim ali filgrastim. V primeru resne alergijske reakcije je treba poskrbeti za ustrezno zdravljenje in pazljivo spremljanje bolnika še nekaj dni.

Stevens-Johnsonov sindrom

V povezavi z zdravljenjem s pegfilgrastimom so redko poročali o Stevens-Johnsonovem sindromu (SJS), ki je lahko smrtno nevaren ali smrten. Če se je pri bolniku ob uporabi pegfilgrastima pojavil SJS, se pri tem bolniku nikoli več ne sme ponovno uvesti zdravljenja s pegfilgrastimom.

Imunogenost

Kot pri vseh terapevtskih beljakovinah obstaja možnost imunogenosti. Stopnja nastajanja protiteles proti pegfilgrastimu je na splošno nizka. Vezavna protitelesa se pojavijo po pričakovanjih pri vseh bioloških zdravilih, vendar jih doslej niso povezali z nevtralizacijskim delovanjem.

Pomožne snovi

Zdravilo UDENYCA vsebuje sorbitol. Bolniki s prirojeno motnjo intolerance za fruktozo ne smejo dobiti/jemati tega zdravila.

Zdravilo UDENYCA vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 6 mg odmerka, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaradi možne občutljivosti hitro se delečih mieloidnih celic za citotoksično kemoterapijo je treba pegfilgrastim dati vsaj 24 ur po aplikaciji citotoksične kemoterapije. V kliničnih preskušanjih so pegfilgrastim varno dajali 14 dni pred kemoterapijo. Sočasne uporabe pegfilgrastim a s katerim koli kemoterapevtskim zdravilom pri bolnikih niso ovrednotili. Pokazali so, da v živalskih modelih sočasna uporaba pegfilgrastim a in 5-fluorouracila (5-FU) ali drugih antineoplastikov okrepi mielosupresijo.

Možnih interakcij z drugimi hemopoetičnimi rastnimi faktori in citokini v kliničnih preskušanjih niso posebej raziskovali.

Potenciala za medsebojno delovanje z litijem, ki tudi pospešuje sproščanje nevtrofilcev, niso posebej raziskali. Ni dokazov, da bi bilo takšno medsebojno delovanje škodljivo.

Pri bolnikih, ki dobivajo kemoterapijo, povezano z odloženo mielosupresijo, na primer nitrozouree, varnosti in učinkovitosti pegfilgrastim a niso ovrednotili.

Posebnih študij medsebojnega delovanja ali presnove niso izvedli, vendar klinična preskušanja niso pokazala medsebojnega delovanja pegfilgrastim a s kakšnimi drugimi zdravili.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi pegfilgrastima pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zdravila UDENYCA ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Dojenje

Ni dovolj podatkov o izločanju pegfilgrastima/presnovkov v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom UDENYCA, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Pegfilgrastim ni vplival na sposobnost razmnoževanja ali plodnost podganjih samcev ali samic pri kumulativnih tedenskih odmerkih, ki so približno 6- do 9-krat višji od priporočenega odmerka za človeka (na podlagi telesne površine) (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo UDENYCA nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Neželena učinka, o katerih so najpogosteje poročali, sta bila bolečina v kosteh (zelo pogosto) in kostno-mišična bolečina (pogosto). Bolečina v kosteh je bila na splošno blage do zmerno stopnje, prehodna in jo je bilo pri večini bolnikov mogoče obvladati s standardnimi analgetiki.

Med začetnim ali nadaljnjim zdravljenjem s pegfilgrastimom so se pojavile reakcije preobčutljivostne vrste, vključno z izpuščajem na koži, urtikarijo, angioedemom, dispnejo, eritemom, zardevanjem in hipotenzijo (občasno). Bolnikom, ki prejemajo pegfilgrastim, se lahko pojavijo resne alergijske reakcije, vključno z anafilaksijo (občasno) (glejte poglavje 4.4).

Občasno so pri bolnikih z rakom, ki so prejemali kemoterapijo po uporabi G-CSF, poročali o sindromu kapilarne prepustnosti, ki je lahko smrtno nevaren, če ni zdravljen takoj; glejte poglavje 4.4 in poglavje »Opis izbranih neželenih učinkov« spodaj.

Aortitis [redko] (glejte poglavje 4.4)

Občasen neželeni učinek je splenomegalija, praviloma asimptomatska.

Občasno je bila po uporabi pegfilgrastima opisana ruptura vranice, vključno z nekaj smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.4).

Občasno so poročali o pljučnih neželenih reakcijah, vključno z intersticijsko pljučnico, pljučnim edemom, pljučnimi infiltrati in pljučno fibrozo. Občasno so ti primeri povzročili respiratorno insuficienco ali sindrom akutne dihalne stiske (ARDS), ki sta lahko smrtno nevarna (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih s srpastocelično dispoziicijo ali s srpastocelično anemijo so v posameznih primerih poročali o srpastocelični krizi (občasno pri bolnikih s srpastocelično anemijo) (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Podatki v spodnji preglednici opisujejo neželene učinke, zabeležene v kliničnih preskušanjih in med spontanim poročanjem. Neželeni učinki so razdeljeni po pogostnosti in sicer: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), redki ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), zelo redki ($< 1/10,000$) in brez podatkov (ni mogoče oceniti na podlagi znanih podatkov). Znotraj posamezne skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki				
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		trombocitopenija ¹ , levkocitoza ¹	srpastocelična kriza ² , splenomegalija ² , ruptura vranice ²		
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivostne reakcije, anafilaksija		
Presnovne in prehranske motnje			zvišanje sečne kisline		
Bolezni živčevja	glavobol ¹				

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki				
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Žilne bolezni			sindrom kapilarne prepustnosti ¹	aortitis ²	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			sindrom akutne dihalne stiske ² , pljučne neželene reakcije (intersticijska pljučnica, pljučni edem, pljučni infiltrati in pljučna fibroza), hemoptiza	pljučna krvavitev ²	
Bolezni prebavil	navzea ¹				
Bolezni kože in podkožja			Sweetov sindrom (akutna febrilna dermatitoza) ^{1,2} ; kožni vaskulitis ^{1,2}	Stevens-Johnsonov sindrom	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečina v kosteh	kostno-mišična bolečina ¹ (mialgija, artralgija, bolečina v okončini, bolečina v hrbtu, kostno-mišična bolečina, bolečina v vratu)			
Bolezni sečil			glomerulonefritis ²		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		bolečina na mestu injiciranja ¹ , bolečina v prsih, ki ne izvira od srca	reakcije na mestu injiciranja ²		
Preiskave			zvišanje laktat-dehidrogenaze in alkalne fosfataze ¹ , prehodno zvišanje jetrnih funkcijskih testov za ALT ali AST ¹		

¹ Glejte poglavje „Opis izbranih neželenih učinkov“ spodaj.

² Ti neželeni učinki so bili ugotovljeni med spremljanjem v obdobju trženja zdravila, niso pa jih opazili v randomiziranih, kontroliranih kliničnih preskušanjih pri odraslih. Kategorija pogostosti je ocenjena s statističnim izračunom na podlagi podatkov o 1.576 bolnikih, ki so prejeli pegfilgrastim v devetih randomiziranih kliničnih preskušanjih.

Opis izbranih neželenih učinkov

Občasno so poročali o primerih Sweetovega sindroma, vendar ima v nekaterih primerih lahko pri tem vlogo osnovna maligna hematološka bolezen.

Občasno so pri bolnikih, zdravljenih s pegfilgrastimom, poročali o dogodkih kožnega vaskulitisa. Mehanizem vaskulitisa pri bolnikih, ki prejemajo pegfilgrastim, ni znan.

Med začetnim ali nadaljnjim zdravljenjem s pegfilgrastimom so se pojavile reakcije na mestu injiciranja, vključno z eritemom na mestu injiciranja (občasno) kot tudi bolečino na mestu injiciranja (pogosto).

Pogosto so poročali o primerih levkocitoze (število belih krvničk > 100 x 10⁹/l) (glejte poglavje 4.4).

Reverzibilno, blago do zmerno zvišanje sečne kisline in alkalne fosfataze brez pridruženih kliničnih učinkov se je pojavilo občasno; reverzibilno, blago do zmerno zvišanje laktatne dehidrogenaze brez pridruženih kliničnih učinkov se je pojavilo občasno pri bolnikih, ki so dobivali pegfilgrastim po citotoksični kemoterapiji.

Navzeo in glavobole so zelo pogosto opazili pri bolnikih, ki so dobivali kemoterapijo.

Občasno so se bolnikom, ki so po citotoksični kemoterapiji dobili pegfilgrastim, pojavila zvišanja jetrnih funkcijskih testov za alanin-aminotransferaze (ALT) ali aspartat-aminotransferaze (AST). Ta zvišanja so prehodna in vrednosti se vrnejo na izhodiščne.

Pogosto so poročali o primerih trombocitopenije.

V obdobju trženja zdravila so poročali o primerih sindroma kapilarne prepustnosti med uporabo G-CSF. Ti primeri so se na splošno pojavili pri bolnikih z napredovalimi malignimi boleznimi, sepsa, uporabo več zdravil za kemoterapijo ali zdravljenih z aferezo (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Izkušnje pri otrocih so omejene. Pri mlajših otrocih, starih od 0 do 5 let, so ugotovili večjo pogostnost resnih neželenih reakcij (92 %) kot pri starejših otrocih, starih od 6 do 11 (80 %) in 12 do 21 let (67 %) ter pri odraslih. Najpogostejše poročan neželen učinek je bil bolečina v kosteh (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Omejeno število zdravih prostovoljcev in bolnikov z nedrobnoceličnim pljučnim rakom je prejelo subkutane posamične odmerke 300 µg/kg brez resnih neželenih reakcij. Neželeni učinki so bili podobni tistim pri preiskovancih, ki so prejeli nižje odmerke pegfilgrastima.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti, Kolonije spodbujajoči faktorji; oznaka ATC: L03AA13

Faktor, ki stimulira človeške granulocitne kolonije (G-CSF), je glikoprotein, ki uravnava nastajanje nevtrofilcev in njihovo sproščanje iz kostnega mozga. Pegfilgrastim je kovalenten konjugat rekombinantnega človeškega G-CSF (r-met HuG-CSF) z eno samo molekulo 20kd polietilenglikola (PEG). Pegfilgrastim je dolgo trajajoča oblika filgrastima zaradi zmanjšane ledvične očistke. Dokazali so, da imata pegfilgrastim in filgrastim enak način delovanja, v 24 urah povzročita izrazito zvišanje števila nevtrofilcev v periferni krvi, medtem ko je zvišanje monocitov in/ali limfocitov manjše. Podobno kot pri filgrastimu nevtrofilci, ki nastanejo pri odgovoru na pegfilgrastim, kažejo normalno ali zvečano delovanje, kot kažejo testi kemotaktične in fagocitne funkcije. Tako kot pri drugih hematopoetičnih rastnih faktorjih so tudi pri G-CSF pokazali, da *in vitro* spodbuja človeške endotelijske celice. G-CSF lahko pospešuje rast mieloidnih celic, z malignimi celicami vred, *in vitro*, podobne učinke pa lahko vidimo na nekaterih nemieloidnih celicah *in vitro*.

V dveh randomiziranih, dvojno slepih ključnih študijah pri bolnicah z visoko tveganim rakom na dojki v II. do IV. stadiju na mielosupresivni kemoterapiji z doksorubicinom in docetakselom je uporaba

pegfilgrastima v obliki enega samega odmerka na cikel skrajšala trajanje nevtropenije in incidenco febrilne nevtropenije, podobno kot so opazili pri vsakodnevni uporabi filgrastima (mediana števila dnevni aplikacij je bila 11). Poročajo, da je ta odmerna shema v odsotnosti podpore s strani ravnega faktorja povzročila nevtropenijo 4. stopnje, ki je povprečno trajala 5 do 7 dni, in 30-40 % incidenco febrilne nevtropenije. V eni študiji ($n = 157$), v kateri so uporabili stalni odmerek 6 mg pegfilgrastima, je bilo srednje trajanje nevtropenije 4. stopnje v skupini s pegfilgrastimom 1,8 dni, v skupini s filgrastimom pa 1,6 dni (razlika 0,23 dneva, 95 % IZ je -0,15, 0,63). V celotni študiji je bila pogostost febrilne nevtropenije pri bolnikih, zdravljenih s pegfilgrastimom, 13 %, pri bolnikih, zdravljenih s filgrastimom, pa 20 % (razlika 7 %, 95 % IZ je -19 %, 5 %). V drugi študiji ($n = 310$), v kateri so uporabljali za telesno maso popravljen odmerek ($100 \mu\text{g/kg}$), je bilo srednje trajanje nevtropenije 4. stopnje v skupini s pegfilgrastimom 1,7 dni, v skupini s filgrastimom pa 1,8 dni (razlika 0,03 dneva, 95 % IZ je -0,36, 0,30). Celotna pogostost febrilne nevtropenije je bila pri bolnikih, zdravljenih s pegfilgrastimom, 9 %, pri bolnikih, zdravljenih s filgrastimom, pa 18 % (razlika 9 %, 95 % IZ je -16,8 %, -1,1 %).

V dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri bolnicah z rakom na dojki so ocenili učinek pegfilgrastima na incidenco febrilne nevtropenije po uporabi takšne sheme kemoterapije, ki je povezana z 10-20 % deležem febrilne nevtropenije (docetaksel 100 mg/m^2 vsake 3 tedne za 4 cikle). Devetstoosemindsjet bolnic so randomizirali na en odmerek pegfilgrastima ali placeba, uporabljen približno 24 ur (2. dan) po kemoterapiji v vsakem ciklusu. Incidenca febrilne nevtropenije je bila nižja pri bolnicah, ki so dobivale pegfilgrastim, kot pri tistih, ki so dobivale placebo (1 % v primerjavi s 17 %, $p < 0,001$). Med prejemnicami pegfilgrastima je bila tudi manjša incidenca hospitalizacij in intravensko uporabljene antiinfektivne terapije, povezanih s klinično diagnozo febrilne nevtropenije, kot med prejemnicami placeba (1 % v primerjavi s 14 %, $p < 0,001$, ter 2 % v primerjavi z 10 %, $p < 0,001$).

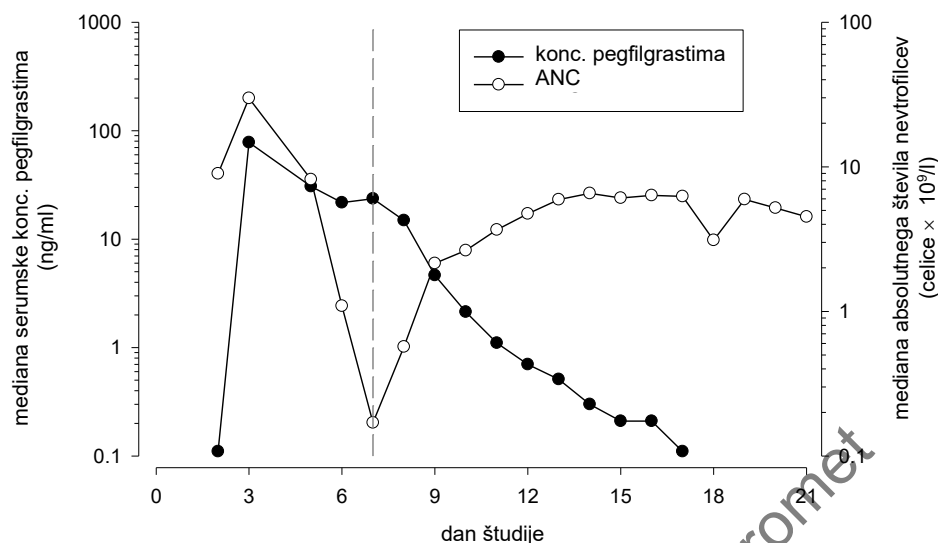
Majhna ($n = 83$) randomizirana, dvojno slepa študija II. faze pri bolnikih, ki so dobivali kemoterapijo zaradi *de novo* akutne mieloične levkemije, je primerjala pegfilgrastim (enkratni odmerek 6 mg) s filgrastimom ob aplikaciji med indukcijsko kemoterapijo. Ocenjeni mediani čas do okrevanja po hudi nevtropeniji je bil v obeh obravnavanih skupinah 22 dni. Dolgoročnega izida niso raziskali (glejte poglavje 4.4).

V multicentrični, randomizirani, odprti študiji II. faze pri pediatričnih bolnikih s sarkomom ($n = 37$), ki so dobili $100 \mu\text{g/kg}$ pegfilgrastima po 1. ciklusu kemoterapije z vinkristinom, doksorubicinom in ciklofosfamidom (VADriaC/IE), so pri mlajših otrocih, starih od 0 do 5 let, ugotovili dolgotrajnejšo hudo nevtropenijo (nevtrofilci $< 0,5 \times 10^9$) (8,9 dni) kot pri starejših otrocih, starih od 6 do 11 let (6 dni) in 12 do 21 let (3,7 dni) in pri odraslih. Poleg tega so pri mlajših otrocih, starih od 0 do 5 let, ugotovili večjo incidenco febrilne nevtropenije (75 %) kot pri starejših otrocih, starih od 6 do 11 (70 %) in 12 do 21 let (33 %) ter pri odraslih (glejte poglavji 4.8 in 5.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po enem samem subkutanem odmerku pegfilgrastima se najvišja serumska koncentracija pegfilgrastima pojavi 16 do 120 ur po odmerku, serumske koncentracije pegfilgrastima se vzdržujejo v obdobju nevtropenije po mielosupresivni kemoterapiji. Izločanje pegfilgrastima iz telesa je glede na odmerek nelinearno; serumski očistek pegfilgrastima se z naraščajočim odmerkom zmanjšuje. Zdi se, da se pegfilgrastim izloča iz telesa v glavnem z očistkom, ki ga sprožijo nevtrofilci in ki se pri večjih odmerkih nasiti. V skladu z avtoregulacijskim mehanizmom očistka se serumska koncentracija pegfilgrastima ob nastopu okrevanja nevtrofilcev hitro zniža (glejte sliko 1).

Slika 1. Profil mediane serumske koncentracije pegfilgrastima in absolutnega števila nevtrofilcev (ANC - 'Absolute Neutrophil Count') pri bolnikih, zdravljenih s kemoterapijo, na eni sami 6-miligramski injekciji



Zaradi mehanizma očistka, ki ga sprožijo nevtrofilci, ne pričakujemo, da bi na farmakokinetiko pegfilgrastima vplivala ledvična ali jetrna okvara. Različne stopnje okvare ledvic, vključno s končno odpovedjo ledvic, v odprti študiji posamičnega odmerka ($n = 31$) niso vplivale na farmakokinetiko pegfilgrastima.

Starejši bolniki

Omejeni podatki kažejo, da je farmakokinetika pegfilgrastima pri starejših bolnikih (> 65 let) podobna kot pri odraslih.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko pegfilgrastima so raziskali pri 37 pediatričnih bolnikih s sarkomom, ki so po dokončanju kemoterapije z VAdriaC/IE dobili $100 \mu\text{g/kg}$ pegfilgrastima. V najmlajši starostni skupini (od 0 do 5 let) je bila povprečna izpostavljenost pegfilgrastimu (AUC) ($\pm$ standardni odklon) večja ($47,9 \pm 22,5 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) kot med otroci, starimi od 6 do 11 ($22,0 \pm 13,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) in od 12 do 21 let ($29,3 \pm 23,2 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) (glejte poglavje 5.1). Razen v najmlajši starostni skupini (od 0 do 5 let) je bila povprečna AUC pri pediatričnih bolnikih podobna kot pri odraslih bolnicah z visoko tveganim rakom na dojki v II. do IV. stadiju, ki so dobile $100 \mu\text{g/kg}$ pegfilgrastima po dokončanju doksorubicina/docetaksela (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki iz konvencionalnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih so razkrili pričakovane farmakološke učinke, ki so zajemali zvišanje števila levkocitov, mieloidno hiperplazijo v kostnem mozgu, ekstramedularno hematopoezo in zvečanje vranice.

Pri potomcih brejih podgan, ki so jim subkutano dali pegfilgrastim, niso opazili neželenih učinkov, pri kuncih pa so pokazali, da pegfilgrastim v kumulativnih odmerkih, ki so približno 4-krat višji od priporočenega odmerka za človeka, povzroča toksičnost za zarodek/plod (izgubo zarodka), česar pa niso videli, ko so breje kunčje samice izpostavili priporočenemu odmerku za človeka. V študijah na podganah so pokazali, da utegne pegfilgrastim prehajati posteljico. Študije na podganah so pokazale, da subkutano dajanje pegfilgrastima ne vpliva na sposobnost razmnoževanja, plodnost, obdobje estrusa, dneve med parjenjem in koitusom ter intrauterino preživetje. Pomen teh ugotovitev za ljudi ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev acetat trihidrat (za uravnavo pH)
ocetna kislina (za uravnavo pH)
sorbitol (E420)
polisorbat 20
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravilo se ne sme mešati z drugimi zdravili, predvsem pa ne z raztopinami natrijevega klorida.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Zdravilo UDENYCA sme biti izpostavljeno sobni temperaturi (ne nad 30 °C) za enkratno obdobje, ki ne sme preseči 72 ur. Če je bilo na sobni temperaturi več kot 72 ur, ga je treba zavreči.

Ne zamrzujte. Če je pegfilgrastim pomotoma izpostavljen temperaturam pod lediščem za enkratno obdobje, ki ne preseže 24 ur, to ne škoduje njegovi stabilnosti.

Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Napolnjena injekcijska brizga z gumijastim zamaškom in nerjavečo jekleno iglo z avtomatskim ščitnikom igle.

Vsaka napolnjena injekcijska brizga vsebuje 0,6 ml raztopine za injiciranje.

Velikost pakiranja: vsako pakiranje vsebuje eno napolnjeno injekcijsko brizgo z avtomatskim ščitnikom igle ali brez njega v pretisnem plastičnem pakiranju na pladnju.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Pred uporabo morate raztopino pegfilgrastim pregledati glede vidnih delcev. Injicirati smete samo raztopino, ki je bistra in brezbarvna.

Zaradi čezmernega stresa se lahko pegfilgrastim agregira, s čimer postane biološko neaktiven.

Napolnjeno injekcijsko brizgo pustite, da pred injiciranjem doseže sobno temperaturo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ERA Consulting GmbH
Lange Strasse 70
29664 Walsrode

Nemčija
Tel.: +49 (0) 5161 9890 0
Faks: +49 (0) 5161 9890 18
E-pošta: EUAgent@eraconsulting.

8. ŠTEVILKA(ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/18/1303/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. septembra 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobni podatki o tem zdravilu so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in na vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

UDENYCA 6 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
pegfilgrastim

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Vsaka napolnjena injekcijska brizga vsebuje 6 mg pegfilgrastima v 0,6 ml raztopine .

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev acetat, sorbitol (E420), polisorbitat 20, voda za injekcije. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (0,6 ml).

1 napolnjena injekcijska brizga z avtomatskim ščitnikom za enkratno uporabo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pomembno: Pred rokovanjem z napolnjeno injekcijsko brizgo preberite priloženo navodilo.
za subkutano uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Izogibajte se močnemu stresanju.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte!

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ERA Consulting GmbH
Lange Strasse 70
29664 Walsrode
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1303/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

UDENYCA

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebovalo bo dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

NALEPKA ZA PAKIRANJE

1. IME ZDRAVILA

UDENYCA 6 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi pegfilgrastim

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ERA Consulting GmbH
Lange Strasse 70
29664 Walsrode
Nemčija

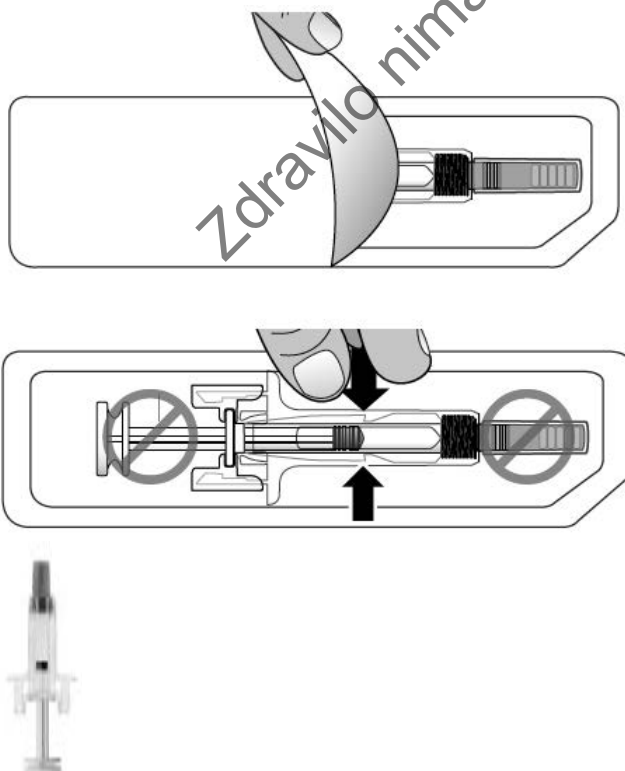
3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI



PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

OZNAKA BRIZGE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

UDENYCA 6 mg
pegfilgrastim
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,6 ml

6. DRUGI PODATKI

ERA, GmbH – Nemčija

Zdravilo nima več dopoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za uporabo

UDENYCA 6 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi pegfilgrastim

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo UDENYCA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo UDENYCA
3. Kako uporabljati zdravilo UDENYCA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila UDENYCA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo UDENYCA in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo UDENYCA vsebuje učinkovino pegfilgrastim. Pegfilgrastim je beljakovina, biotehnološko pridobljena iz bakterij *E. coli*, kateri sledi konjugacija s polietilenglikolom (PEG). Spada v skupino beljakovin, imenovanih citokini. Beljakovinski del je zelo podoben naravni beljakovini, ki nastaja v telesu.

Zdravilo se uporablja za skrajšanje trajanja nevtropenije (zmanjšano število belih krvničk) in zmanjševanje pojavljanja febrilne nevtropenije (zmanjšano število belih krvničk z zvišano telesno temperaturo), ki ju lahko povzroča uporaba citotoksične kemoterapije (zdravila, ki uničujejo hitro rastoče celice). Bele krvničke so pomembne, ker se pomagajo vašemu telesu boriti proti okužbam. Te celice so zelo občutljive za učinke kemoterapije, ki lahko povzroči zmanjšanje števila teh celic v vašem telesu. Če bele krvničke padejo na nizko raven, jih lahko v telesu ne ostane dovolj, da bi se lahko borile proti bakterijam, in nevarnost okužb se bo pri vas zvečala.

Vaš zdravnik vam je predpisal zdravilo UDENYCA, da bi spodbudilo vaš kostni mozeg (tisti del kosti, ki izdeluje krvničke) k izdelavi več belih krvničk, ki pomagajo vašemu telesu boriti se proti okužbam.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo UDENYCA

Ne uporabljajte zdravila UDENYCA

- če ste alergični na pegfilgrastim, filgrastim, ali katero koli sestavino tega zdravila.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila UDENYCA se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če:

- se vam pojavi alergijska reakcija, vključno s šibkostjo, padcem krvnega tlaka, težavami z dihanjem, otekanjem obraza (anafilaksa), pordelostjo in navali vročine, izpuščajem na koži in srbeča koža.
- začnete kašljati, se vam zviša telesna temperatura in začnete težko dihati. To je lahko znak sindroma akutne dihalne stiske (ARDS).
- se vam pojavi kateri od naslednjih neželenih učinkov ali kombinacija teh neželenih učinkov:
 - oteklost ali zabuhlost, ki jo lahko spremlja manj pogostejše odvajanje urina, težko dihanje, oteklost trebuha in občutek polnosti ter splošen občutek utrujenosti.To so lahko simptomi motnje, imenovane "sindrom kapilarne prepustnosti", ki povzroči puščanje krvi iz drobnih krvnih žilic v telesu. Glejte poglavje 4.
- začutite bolečino levo zgoraj v trebuhu ali v predelu lopatice. To je lahko znak, da imate težave z vranico (splenomegalija).
- ste nedavno imeli hudo okužbo pljuč (pljučnico), tekočino v pljučih (pljučni edem), vnetje pljuč (intersticijsko pljučno bolezen) ali nenormalen izvid rentgenskega slikanja pljuč (pljučne infiltrate).
- ste seznanjeni z morebitnimi spremembami števila krvnih celic (npr. s povečanjem števila belih krvničk ali anemijo) ali z zmanjšanim številom krvnih ploščic v krvi, kar zmanjša sposobnost strjevanja krvi (trombocitopenija). Zdravnik vas bo morda moral natančneje kontrolirati.
- mate srpastocelično anemijo. Zdravnik bo lahko natančneje kontroliral vaše stanje.
- se vam pojavijo nenadni znaki alergije, kot so izpuščaj, srbečica ali koprivnica na koži, otekanje obraza, ustnic, jezika ali drugih delov telesa, kratka sapa, piskajoče ali oteženo dihanje. To so lahko znaki hude alergijske reakcije.

Zdravnik vam bo redno kontroliral kri in urin, kajti zdravilo UDENYCA lahko okvari drobne filtre v ledvicah (povzroči glomerulonefritis).

Ob uporabi zdravila UDENYCA so poročali o hudih kožnih reakcijah (Stevens-Johnsonov sindrom). Če opazite katerega od simptomov, opisanih v poglavju 4, prenehajte uporabljati zdravilo UDENYCA in nemudoma poiščite zdravniško pomoč.

S svojim zdravnikom se posvetujte o tveganjih za nastanek krvnega raka. Če se vam bodo pojavili ali je verjetno, da se vam bodo pojavili krvni raki, ne smete uporabljati zdravila UDENYCA, razen če vam to naroči zdravnik.

Izguba odziva na pegfilgrastim

Če se ne odzivate več na zdravljenje s pegfilgrastimom ali je odziv manjši, bo zdravnik preučil razloge za to, vključno s tem ali so se vam pojavila protitelesa, ki nevtralizirajo delovanje pegfilgrastima.

Druga zdravila in zdravilo UDENYCA

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo. Zdravila UDENYCA pri nosečnicah niso preskusili. Pomembno je, da poveste zdravniku, če:

- ste noseči
- mislite, da bi lahko bili noseči
- načrtujete zanositev

Če med zdravljenjem z zdravilom UDENYCA zanosite, o tem obvestite zdravnika.

Če uporabljate zdravilo UDENYCA, morate prenehati dojit, razen če vam zdravnik ne naroči drugače.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo UDENYCA nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Zdravilo UDENYCA vsebuje sorbitol (E420) in natrijev acetat

Zdravilo UDENYCA vsebuje sorbitol (vrsta sladkorja). Sorbitol je vir fruktoze. Če vam je zdravnik povedal, da imate vi (ali vaš otrok) prirojeno motnjo intolerance za fruktozo, redko prirojeno bolezen zaradi katere oseba ne more prebavljati fruktoze, se posvetujte z zdravnikom, preden začnete jemati to zdravilo (ali preden ga vaš otrok začne prejemati)..

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 6 mg odmerek, kar pomeni, da je praktično 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo UDENYCA

Zdravilo UDENYCA je namenjeno uporabi pri odraslih, starih 18 ali več let.

Natančno upoštevajte zdravnikova navodila glede uporabe zdravila UDENYCA. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Odmerek

Običajni odmerek je ena 6-miligramska subkutana injekcija (podkožna injekcija), ki jo morate prejeti vsaj 24 ur po zadnjem odmerku kemoterapije na koncu vsakega cikla kemoterapije.

Zdravila UDENYCA ne smete močno stresati, saj lahko to vpliva na njegovo delovanje.

Samoinjiciranje zdravila UDENYCA

Mogoče se bo zdravnik odločil, da bi bilo za vas prikladneje, če si zdravilo UDENYCA injicirate sami. Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta pokazala, kako si boste sami dajali injekcije. Če vas samoinjiciranja še niso naučili, si ne poskušajte sami dajati injekcij.

Nadaljnja navodila za samoinjiciranje zdravila UDENYCA si preberite v poglavju na koncu tega Navodila za uporabo.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila UDENYCA, kot bi smeli

Če uporabite več zdravila UDENYCA, kot bi smeli, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Če ste si pozabili injicirati zdravilo UDENYCA

Če ste pozabili uporabiti odmerek zdravila UDENYCA, se morate posvetovati z zdravnikom, da se bosta dogovorila, kdaj si morate injicirati naslednji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravniku morate nemudoma povedati, če se vam pojavi kateri od naslednjih neželenih učinkov ali kombinacija teh neželenih učinkov:

- oteklost ali zabuhlost, ki jo lahko spremlja manj pogostejše odvajanje urina, težko dihanje, oteklost trebuha in občutek polnosti ter splošen občutek utrujenosti. Ti simptomi se na splošno pojavijo hitro.

To so lahko simptomi občasne motnje, imenovane "sindrom kapilarne prepustnosti", ki povzroči puščanje krvi iz drobnih krvnih žilic v telesu, ki zahteva nujno zdravniško pomoč.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- bolečine v kosteh. Zdravnik vam bo povedal, kaj lahko vzamete za lajšanje bolečin v kosteh.
- slabost in glavoboli.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- bolečina na mestu injiciranja.
- splošne bolečine ter bolečine v sklepih in mišicah.
- pojavijo se lahko nekatere spremembe v krvi, vendar jih zaznamo z rutinskimi krvnimi preiskavami. Število belih krvničk se vam lahko za krajše časovno obdobje poveča. Število krvnih ploščic se vam lahko zmanjša, kar lahko povzroči nastajanje podplutb.

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- reakcije alergijske vrste, vključno s pordelostjo in zardevanjem, izpuščajem na koži in dvignjenimi predeli kože, ki srbijo.
- resne alergijske reakcije, vključno z anafilaksijo (slabost, padec krvnega tlaka, težave z dihanjem, otekanje obraza).
- povečana vranica.
- ruptura vranice. Nekateri primeri rupture vranice so bili usodni. Pomembno je, da nemudoma pokličete svojega zdravnika, če se pojavi bolečina v zgornjem levem delu trebuha ali v predelu leve rame, saj je lahko povezana s težavami z vašo vranico.
- težave pri dihanju. Če kašljate, imate vročino in težko dihate, o tem obvestite svojega zdravnika.
- Sweetov sindrom (izbočene, boleče spremembe slivove barve na okončinah in včasih tudi na obrazu in vratu s povišano telesno temperaturo), vendar tu lahko vplivajo tudi drugi dejavniki.
- kožni vaskulitis (vnetje krvnih žil v koži).
- okvara drobnih filtrov v ledvicah (glomerulonefritis).
- pordelost na mestu injiciranja
- izkašljevanje krvi.

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1 000 bolnikov)

- vnetje aorte (velike žile, ki prenaša kri iz srca po telesu), glejte poglavje 2.
- krvavenje iz pljuč (pljučna krvavitev)
- Stevens-Johnsonov sindrom, ki se lahko pojavi kot rdečkaste lise v obliki tarče ali krožne lise na trupu, pogosto z mehurčki na sredini, luščenje kože, razjede v ustih, grlu, nosu, genitalijah in očeh, pred tem pa se lahko pojavijo vročina in gripi podobni simptomi. Če se vam pojavijo ti simptomi, prenehajte uporabljati zdravilo UDENYCA in se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali poiščite zdravniško pomoč. Glejte tudi poglavje 2.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila UDENYCA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na nalepki injekcijske brizge poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Zdravilo UDENYCA smete vzeti iz hladilnika in ga hraniti pri sobni temperaturi (pod 30 °C) največ 3 dni dolgo. Ko injekcijsko brizgo vzamete iz hladilnika in le-ta doseže sobno temperaturo (pod 30 °C), jo morate bodisi v 72 urah porabiti ali pa zavreči.

Ne zamrzujte. Zdravila UDENYCA smete uporabiti, če je bilo pomotoma zamrznjeno eno samo obdobje, krajše od 24 ur.

Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne uporabite tega zdravila, če opazite, da je zdravilo motno ali da v njem plavajo delci.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo UDENYCA

- Učinkovina je pegfilgrastim. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 6 mg pegfilgrastima v 0,6 ml raztopine.
- Pomožne snovi so očetna kislina in natrijev acetat (za uravnavo pH), sorbitol (E420), polisorbitat 20 in voda za injekcije. Glejte poglavje 2.

Izgled zdravila UDENYCA in vsebina pakiranja

Zdravilo UDENYCA je bistra, brezbarvna raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (6 mg/0,6 ml).

Vsaka škatla vsebuje 1 stekleno napolnjeno injekcijsko brizgo s pričvrščeno iglo iz nerjavečega jekla in pokrovčkom igle.

Injekcijske brizge so na voljo z avtomatičnim ščitnikom igle.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

ERA Consulting GmbH
Lange Strasse 70
29664 Walsrode
Nemčija
Tel: +49 (0) 5161 9890 0
Faks: +49 (0) 5161 9890 18

Izdelovalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne .

Drugi viri informacij

Podrobni podatki o tem zdravilu so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu/>

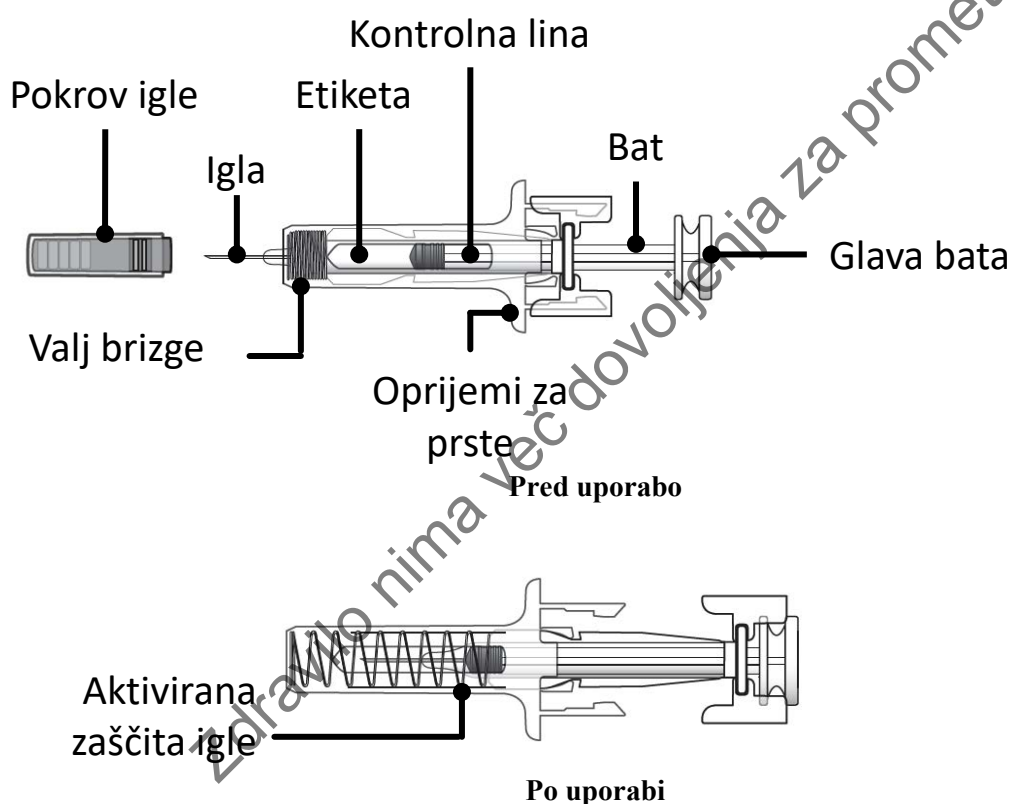
Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodila za uporabo

To poglavje vsebuje informacije o tem, kako si sami injicirate zdravilo UDENYCA. Pomembno je, da si injekcije ne poskušate dati sami, če vas tega ne nauči zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt. Če imate kakšna vprašanja o injiciranju zdravila, se za pomoč obrnite na svojega zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta.

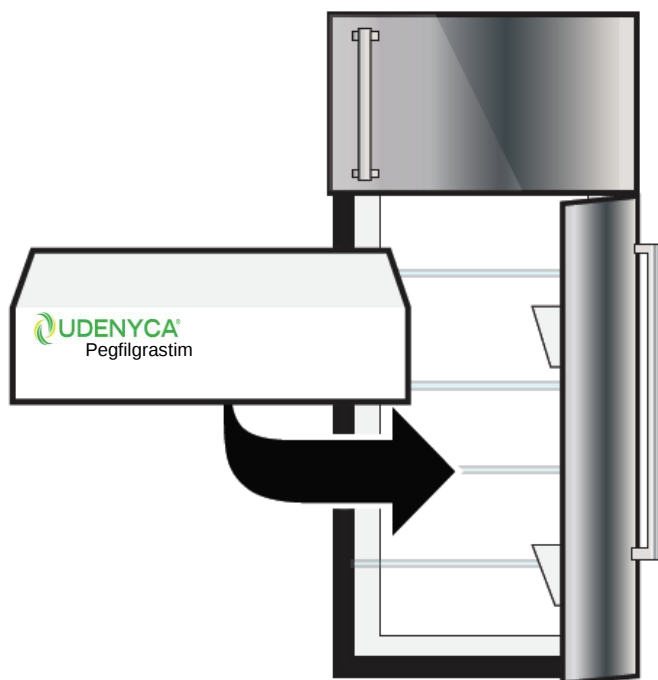
Informacije o napolnjeni injekcijski brizgi z avtomatičnim ščitnikom igle.

- Pomembno je, da preberete navodila pred uporabo injekcijske brizge, da boste razumeli, kako dati zdravilo.
- To zdravilo je na voljo v obliki napolnjene varnostne injekcijske brizge za enkratno uporabo, ki vsebuje en odmerek. Po dajanju odmerka brizgo odvrzite.
- Injekcijska brizga je opremljena z avtomatskim varovalom igle, ki jo po injiciranju zaščiti in je zasnovano tako, da bi se izognili poškodbam z iglo.



Informacije o shranjevanju

- Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujete v originalnem pakiranju na temperaturi med 2 in 8° C.



Napolnjene injekcijske brizge **NE SMETE** zamrzniti ali stresati. Če jo zamrznete, jo odtajajte v hladilniku pred injiciranjem. Če ste injekcijsko brizgo zamrznili več kot enkrat, jo zavržite.

- Napolnjene injekcijske brizge pred uporabo hranite v originalnem pakiranju, da bi jih zaščitili pred svetlobo.

Injekcijske brizge **NE SMETE UPORABITI**, če je bila več kot 72 ur na sobni temperaturi.

Injekcijske brizge **NE SMETE STRESATI**. Če jo boste močno stresali, bo raztopina postala penasta in kot takšna se ne sme uporabljati.

Zdravila **NE SMETE UPORABLJATI**, če ste

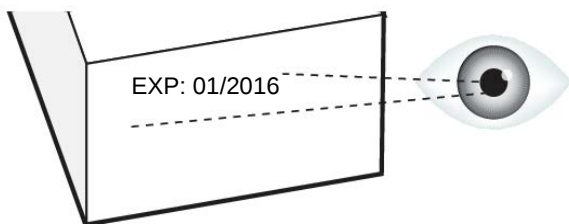
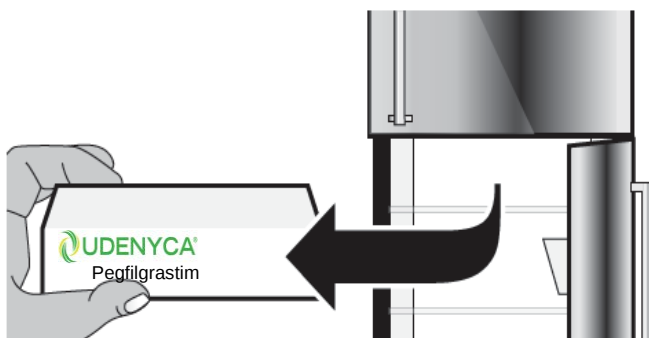
- Alergični na pegfilgrastim ali njegove druge sestavine.

Kako naj pripravim injekcijo?

1. Odstranite škatlo iz hladilnika in preverite rok trajanja

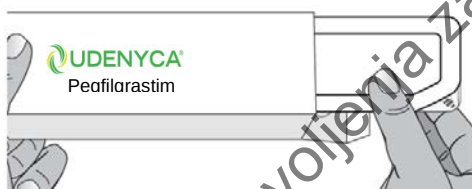
A: Odstranite škatlo iz hladilnika in preverite rok trajanja, ki je odtisnjen na pakiranju (poglejte sliko 1)

Zdravila **NE UPORABITE**, če je rok trajanja potekel. Rok trajanja se nanaša na zadnji dan v označenem mesecu.



SLIKA 1

B: Odprite pakiranje in odstranite zapečaten pladenj z injekcijsko brizgo (glejte sliko 2).



SLIKA 2

2. Pustite, da se zdravilo segreje na sobno temperaturo in pripravite pripomočke.

A: Zapečaten pladenj z injekcijsko brizgo postavite na čisto, ravno površino in jo pustite na sobni temperaturi vsaj 30 minut (glejte sliko 3).



SLIKA 3

Injekcijske brizge **NIKAKOR NE** grejte na kateri koli drugi način, kot na primer v mikrovalovni pečici, vroči vodi ali na soncu.

B: Pripravite naslednje pripomočke (glejte sliko 4).

Vsebnik za ostre predmete



SLIKA 4

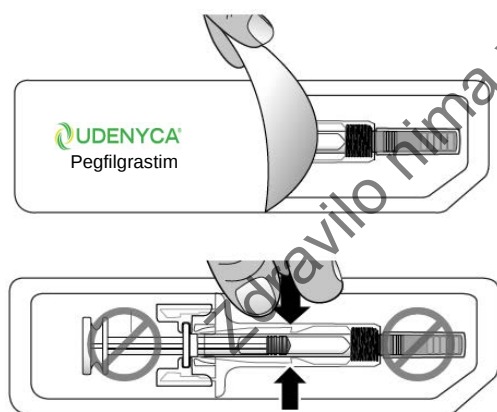
3 Umijte roke in odstranite injekcijsko brizgo iz pladnja.

A: Umijte roke z milom in toplo vodo (glejte sliko 5).



SLIKA 5

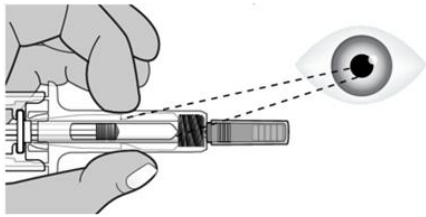
B: Odstranite injekcijsko brizgo iz zapečatenega pladnja: odlupite pokrov pladnja, odstranite injekcijsko brizgo tako, da jo primete za sredino valja (poglejte sliko 6)
Injekcijske brizge **NE PRIJEMAJTE** za bat, glavo bata ali pokrovček igle.



SLIKA 6

4 Preverite videz injekcijske brizge in raztopine.

Preverite videz raztopine skozi kontrolno lino. Raztopina mora biti bistra in brezbarvna. Eden ali več mehurčkov v injekcijski brizgi so običajni, odstranjevanje zraka ni potrebno (poglejte sliko 7).



SLIKA 7

Raztopine **NE UPORABLJAJTE**, če je videti motna in razbarvana.
 Raztopine **NE UPORABLJAJTE**, če vsebuje koščke, kosmiče ali delce.
 Injekcijske brizge **NE UPORABLJAJTE**, če je videti poškodovana.

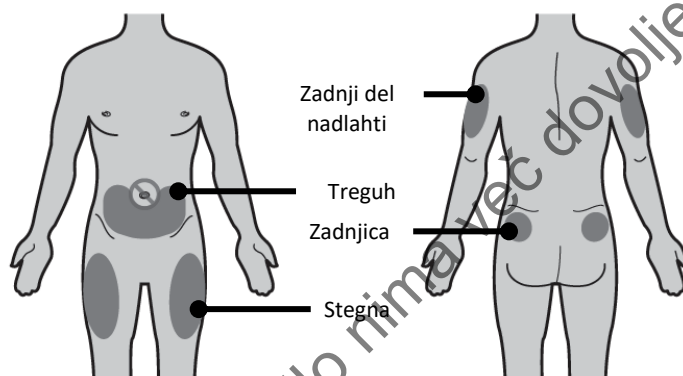
Izberite mesto injiciranja in ga očistite

5 Izberite mesto injiciranja.

Najprimernejša mesta za subkutano injiciranje so:

- trebuh (razen predela okrog popka v premeru 6 cm)
- stegna
- zadnji del nadlahti
- zadnjica

(poglejte sliko 8)



SLIKA 8

NE INJICIRAJTE v kožna znamenja, brazgotine, rojstna znamenja ali na področjih, kjer je koža mehka, poškodovana, rdeča ali trda.

6 Očistite mesto injiciranja.

Mesto injiciranja očistite z alkoholno krpico (poglejte sliko 9).

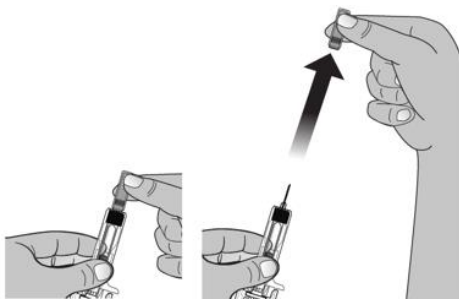


SLIKA 9

Injiciranje odmerka

7 Odstranite pokrov z igle.

Pokrovček potegnite naravnost z igle (poglejte sliko 10).



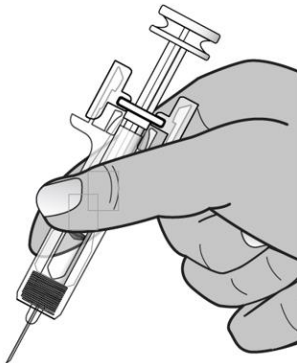
SLIKA 10

Pokrova brizge **NE VRAČAJTE**.

NE UPORABLJAJTE injekcijske brizge, ki je padla in ob tem ni imela pritrjenega pokrova.

8 Postavitev prstov

S palcem in kazalcem primite injekcijsko brizgo na sredini valja, kot da bi prijeli puščico za pikado (tako pod blazinicami prstov) (poglejte sliko 11).



SLIKA 11

NE DOTIKAJTE SE bata in **NE PRIJEMLJITE** injekcijske brizge višje od prstnih blazinic.

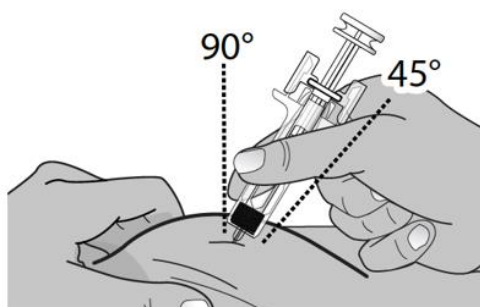
9 Priščipnite kožo in zabodite iglo.

A: S prsto roko nežno priščipnite kožo okoli mesta injiciranja (poglejte sliko 12).



SLIKA 12

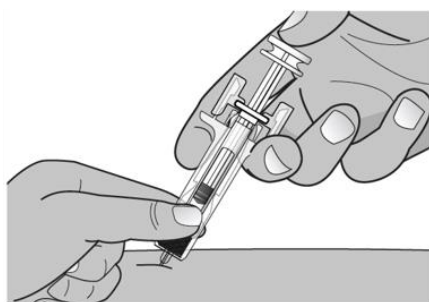
B: Zabodite iglo v priščipnjeno kožo pod kotom 45 do 90 stopinj (poglejte sliko 13)



SLIKA 13

Med zabadanjem v kožo **SE NE DOTIKAJTE** glave bata.

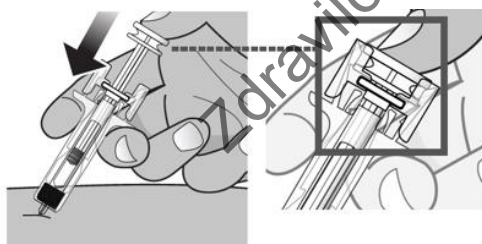
C: Po tem, ko boste celo iglo potisnili v kožo, spustite priščipnjeno kožo in s prosto roko primite za spodnji del injekcijske brizge, da bi jo obdržali pri miru. Nato premaknite drugo roko tako, da boste lahko začeli z injiciranjem, in sicer postavite palec na glavo bata (poglejte sliko 14).



SLIKA 14

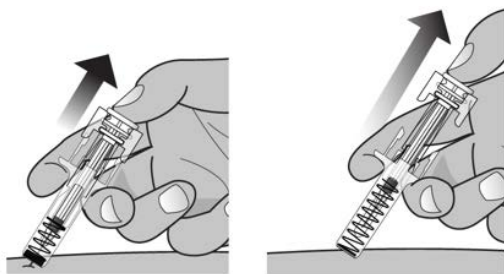
10 Potisnite bat navzdol, da bi injicirali cel odmerek.

A: S palcem počasi in enakomerno potisnite bat navzdol, dokler se ne ustavi. Ko bo bat na koncu injekcijske brizge, pomeni, da ste injicirali cel odmerek (poglejte sliko 15).



SLIKA 15

B: Med tem, ko je igla še v koži, počasi odmaknite palec in pustite, da se bat ponovno dvigne. Takrat se bo tudi igla izvlekla iz kože in bo varno spravljena znotraj injekcijske brizge. Šele takrat odmaknite injekcijsko brizgo od kože (poglejte sliko 16).



SLIKA 16

C: Če na kraju injiciranja opazite kapljice krvi, po potrebi nanj pritisnite vato ali gazo.

11 Zavrzite injekcijsko brizgo in oskrbite mesto injiciranja

Takoj po injiciranju zavrzite injekcijsko brizgo v vsebnik za ostre predmete (poglejte sliko 17).



SLIKA 17

NE ODVRZITE posameznih igel ali injekcijskih brizg v vaše hišne smeti.

PRILOGA IV

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO POGOJEV DOVOLJENJA
(DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za pegfilgrastim je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) sprejel naslednje znanstvene zaključke:

Trije poročani primeri kažejo na vzročno povezanost med neželenim učinkom zdravila (NUZ) Stevens-Johnsonov sindrom in pegfilgrastimom. Število primerov je majhno, vendar zaradi resnosti NUZ odbor PRAC priporoča, da se informacije o zdravilu ustrezno posodobijo.

Odbor CHMP se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembe pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za pegfilgrastim odbor CHMP meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) pegfilgrastim, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet