PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Nyvepria 6 mg otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 6 mg pegfilgrastima* u 0,6 ml otopine za injekciju. Koncentracija iznosi 10 mg/ml samo na temelju proteinskog dijela**.

* Proizveden u stanicama *Escherichia coli* tehnologijom rekombinantne DNK i zatim konjugiran s polietilenglikolom (PEG).
** Koncentracija iznosi 20 mg/ml ako se uključi i PEG.

Potentnost ovog lijeka ne smije se uspoređivati s potentnošću drugih pegiliranih ili nepegiliranih proteina iste terapijske skupine. Za više informacija vidjeti dio 5.1.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedna napunjena štrcaljka sadrži 30 mg sorbitola (E420) (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra, bezbojna, otopina za injekciju bez vidljivih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Skraćenje trajanja neutropenije i smanjenje incidencije febrilne neutropenije u odraslih bolesnika koji se liječe citotoksičnom kemoterapijom zbog maligne bolesti (izuzev kronične mijeloične leukemije i mijelodisplastičkih sindroma).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Nyvepria mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u onkologiji i/ili hematologiji.

Doziranje

Jednokratna doza lijeka Nyvepria od 6 mg (jedna napunjena štrcaljka) preporučuje se uz svaki kemoterapijski ciklus, najmanje 24 sata nakon primjene citotoksične kemoterapije.

Posebne populacije

Oštećenje bubrežne funkcije
Ne preporučuje se promjena doze u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom, uključujući i one s završnim stadijem bolesti bubrega.

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost pegfilgrastima u djece i adolescenata nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Nyvepria se injicira supkutano.

Injekcije je potrebno ručno primijeniti u bedro, abdomen ili nadlakticu.

Za uputu o rukovanju s lijekom prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Ograničeni klinički podaci upućuju na usporediv učinak pegfilgrastima i filgrastima na vrijeme potrebno za oporavak od teške neutropenije u bolesnika s *de novo* akutnom mijeloičnom leukemijom (AML) (vidjeti dio 5.1). Međutim, dugoročni učinci pegfilgrastima na AML nisu ustanovljeni, stoga se lijek mora primjenjivati s oprezom u toj populaciji bolesnika.

Faktor stimulacije rasta granulocita (engl. *granulocyte-colony stimulating factor*, G-CSF) može potaknuti rast mijeloičnih stanica *in vitro,* a slični učinci mogu se vidjeti i kod nekih nemijeloičnih stanica *in vitro.*

Sigurnost i djelotvornost pegfilgrastima nije ispitivana u bolesnika s mijelodisplastičnim sindromom, kroničnom mijeloičnom leukemijom te u bolesnika sa sekundarnom AML, stoga se lijek ne smije primjenjivati u tih bolesnika. Osobitu pozornost treba obratiti na razlikovanje dijagnoze blastične transformacije u kroničnoj mijeloičnoj leukemiji od AML.

Sigurnost i djelotvornost primjene pegfilgrastima u bolesnika s *de novo* AML mlađih od 55 godina s citogenetskim nalazom t(15;17) nisu utvrđeni.

Nisu provedena ispitivanja sigurnosti i djelotvornosti pegfilgrastima u bolesnika koji primaju visokodoznu kemoterapiju. Ovaj lijek se ne smije koristiti kako bi se povisila doza citotoksične kemoterapije iznad doza utvrđenih režima doziranja.

Plućne nuspojave

Plućne nuspojave, posebice intersticijska upala pluća, prijavljene su nakon primjene G-CSF-a. Većem riziku mogu biti izloženi bolesnici koji su nedavno preboljeli plućne infiltrate ili upalu pluća (vidjeti dio 4.8).

Pojava plućnih simptoma, kao što su kašalj, vrućica i dispneja, povezanih s radiološkim znacima plućnih infiltrata i pogoršanjem funkcije pluća uz povišen broj neutrofila mogu biti prethodni znaci akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS). U takvim slučajevima prema procjeni liječnika primjenu pegfilgrastima treba prekinuti i primijeniti odgovarajuće liječenje (vidjeti dio 4.8).

Glomerulonefritis

Prijavljen je glomerulonefritis u bolesnika koji su primali filgrastim i pegfilgrastim. Općenito su se slučajevi glomerulonefritisa riješili nakon smanjenja doze ili prestanka primjene filgrastima i pegfilgrastima. Preporučuje se praćenje rezultata analize urina.

Sindrom povećane propusnosti kapilara

Sindrom povećane propusnosti kapilara prijavljen je nakon primjene G-CSF-a, a karakteriziraju ga hipotenzija, hipoalbuminemija, edemi i hemokoncentracija. Bolesnike koji razviju sindrom povećane propusnosti kapilara mora se pažljivo nadzirati i primijeniti uobičajenu simptomatsku terapiju, koja može uključivati i potrebu za intenzivnim liječenjem (vidjeti dio 4.8).

Splenomegalija i ruptura slezene

Nakon primjene pegfilgrastima prijavljeni su obično asimptomatski slučajevi splenomegalije i slučajevi rupture slezene, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Zbog toga veličinu slezene treba pažljivo nadzirati (npr. klinički pregled, ultrazvuk). Mogućnost rupture slezene treba uzeti u obzir u bolesnika koji se žale na bol u lijevom gornjem dijelu abdomena ili vrhu ramena.

Trombocitopenija i anemija

Liječenje pegfilgrastimom u monoterapiji ne isključuje razvoj trombocitopenije niti anemije uslijed liječenja punom dozom mijelosupresivne kemoterapije prema propisanom rasporedu. Preporučuje se redovito praćenje broja trombocita i hematokrita. Potreban je poseban oprez pri primjeni pojedinačnih ili kombiniranih kemoterapeutika za koje se zna da uzrokuju tešku trombocitopeniju.

Mijelodisplastični sindrom i akutna mijeloična leukemija u bolesnika s rakom dojke i pluća

U opservacijskom ispitivanju nakon stavljanja lijeka na tržište, pegfilgrastim je zajedno s kemoterapijom i/ili radioterapijom bio povezan s razvojem mijelodisplastičnog sindroma (MDS) i akutne mijeloične leukemije (AML) u bolesnika s rakom dojke i pluća (vidjeti dio 4.8). Pratite bolesnike s rakom dojke i pluća zbog moguće pojave znakova i simptoma MDS-a/AML-a.

Anemija srpastih stanica

Krize srpastih stanica povezane su s primjenom pegfilgrastima u bolesnika koji imaju nasljedno obilježje srpastih stanica ili bolest srpastih stanica (vidjeti dio 4.8). Stoga liječnici trebaju s oprezom prepisivati pegfilgrastim u bolesnika s nasljednim obilježjem srpastih stanica ili s bolesti srpastih stanica, pažljivo pratiti odgovarajuće kliničke i laboratorijske parametre te paziti na moguću povezanost ovog lijeka s povećanjem slezene i vazookluzivnom krizom.

Leukocitoza

Broj leukocita od 100×10^9/L ili više primijećen je u manje od 1% bolesnika koji su primali pegfilgrastim. Nisu prijavljene nuspojave koje bi se mogle izravno pripisati tom stupnju leukocitoze. Takav je porast broja leukocita prolazan, tipično se uočava od 24 do 48 sati nakon primjene lijeka i u skladu je s farmakodinamičkim učincima ovog lijeka. U skladu s kliničkim učincima i mogućnošću razvoja leukocitoze, tijekom trajanja liječenja treba redovito kontrolirati broj leukocita. Ako broj leukocita nakon očekivane najniže vrijednosti prelazi 50×10^9/L, liječenje ovim lijekom treba odmah prekinuti.

Preosjetljivost

Kod bolesnika liječenih pegfilgrastimom prijavljena je preosjetljivost, uključujući anafilaktičke reakcije, koja se može javiti kod prvog ili sljedećeg liječenja. Liječenje pegfilgrastimom se mora trajno prekinuti u bolesnika koji razviju klinički značajnu preosjetljivost. Pegfilgrastim se ne smije

primjenjivati kod bolesnika s preosjetljivosti na pegfilgrastim ili filgrastim u anamnezi. Ako dođe do ozbiljne alergijske reakcije, treba primijeniti odgovarajuću terapiju te pažljivo pratiti stanje bolesnika kroz nekoliko dana.

Stevens-Johnsonov sindrom

Stevens-Johnsonov sindrom, koji može biti životno ugrožavajući ili smrtonosan, rijetko je prijavljen kod liječenja pegfilgrastimom. Ako se tijekom primjene pegfilgrastima u bolesnika razvio Stevens-Johnsonov sindrom, ni u jednom trenutku se ne smije ponovno započeti tog bolesnika liječiti pegfilgrastimom (vidjeti dio 4.8).

Imunogenost

Kao i kod svih terapijskih proteina, postoji mogućnost izazivanja imunološkog odgovora. Stopa stvaranja antitijela protiv pegfilgrastima je u pravilu niska. Vezujuća antitijela pojavljuju se kao što se očekuje kod svih bioloških lijekova, međutim do sada nisu povezana s neutralizirajućom aktivnosti.

Aortitis

U zdravih osoba i bolesnika oboljelih od raka nakon primjene G-CSF-a zabilježen je aortitis, čiji su simptomi uključivali vrućicu, bol u abdomenu, malaksalost, bol u leđima i povišene upalne markere (npr. C-reaktivni protein i broj leukocita). U većini slučajeva aortitis je dijagnosticiran kompjutoriziranom tomografijom (engl. *computed tomography*, CT) i uglavnom se povukao nakon prestanka primjene G-CSF-a (vidjeti dio 4.8).

Druga upozorenja

Sigurnost i djelotvornost pegfilgrastima u mobilizaciji krvotvornih matičnih stanica u bolesnika ili zdravih davatelja nisu odgovarajuće ispitani.

Povećana hematopoetska aktivnost koštane srži kao odgovor na terapiju faktorima rasta povezana je s prolaznim pozitivnim nalazima pri dijagnostičkom snimanju koštane srži. To treba imati na umu prilikom interpretacije dobivenih nalaza snimanja kostane srži.

Sorbitol

Nyvepria sadrži 30 mg sorbitola u jednoj napunjenoj štrcaljki što dogovara količini od 50 mg/ml. Treba uzeti u obzir aditivni učinak istodobno primijenjenih lijekova koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) te unos sorbitola (ili fruktoze) prehranom.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 6 mg, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Zbog moguće osjetljivosti brzo dijelećih mijeolidnih stanica na citotoksičnu kemoterapiju, pegfilgrastim treba primijeniti najmanje 24 sata nakon primjene citotoksične kemoterapije. U kliničkim se ispitivanjima pegfilgrastim sigurno primjenjivao 14 dana prije kemoterapije. Istodobna primjena pegfilgrastima i kemoterapije nije procijenjena u bolesnika. Na životinjskim modelima se pokazalo da je istodobna primjena pegfilgrastima i 5-fluorouracila (5-FU) ili drugih antimetabolita potencirala mijelosupresiju.

Moguće interakcije s drugim hematopoetskim faktorima rasta i citokinima nisu posebno ispitivane u kliničkim ispitivanjima.

Potencijal za interakciju s litijem, koji također potiče otpuštanje neutrofila, nije posebno istraživan.

Nema dokaza da bi takva interakcija bila štetna.

Sigurnost i djelotvornost pegfilgrastima nisu ispitivani u bolesnika koji primaju kemoterapiju povezanu s odgođenom mijelosupresijom, npr. nitrozoureju.

Nisu provedena specifična ispitivanja interakcija ili metabolizma, no klinička ispitivanja nisu upućivala na interakciju pegfilgrastima s bilo kojim drugim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni pegfilgrastima u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti pegfilgrastim tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nema dovoljno podataka o izlučivanju pegfilgrastima/metabolita u majčino mlijeko u ljudi i ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja pegfilgrastimom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Pegfilgastrim nije utjecao na svojstva reprodukcije ili plodnost muških i ženskih štakora nakon što su dobivali tjedne kumulativne doze, otprilike 6 do 9 puta više od doza preporučenih za ljude (procjena temeljem površine tijela) (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nyvepria ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave bile su bol u kostima (vrlo često [≥1/10]) i mišićno-koštana bol (često [≥1/100 i <1/10]). Bol u kostima je uglavnom bila blage do umjerene težine, prolazna i u većine bolesnika se mogla kontrolirati standardnim analgeticima.

Reakcije preosjetljivosti, uključujući osip na koži, urtikariju, angioedem, dispneju, eritem, navale crvenila i hipotenziju, javljale su se tijekom prvog ili sljedećeg liječenja pegfilgrastimom (manje često [≥1/1000 i <1/100]). U bolesnika koji primaju pegfilgrastim mogu se javiti ozbiljne alergijske reakcije, uključujući anafilaksiju (manje često) (vidjeti dio 4.4).

Sindrom povećane propusnosti kapilara, koji može biti životno ugrožavajući ukoliko se ne počne liječiti na vrijeme, prijavljen je manje često (≥1/1000 i <1/100) u bolesnika s rakom koji su na kemoterapiji nakon primjene G-CSF-a; vidjeti dio 4.4 i dio „Opis odabranih nuspojava“ ispod.

Splenomegalija, obično asimptomatska, je manje česta.

Manje često su nakon primjene pegfilgrastima prijavljeni slučajevi rupture slezene, uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4).

Manje često su prijavljene plućne nuspojave, uključujući intersticijsku upalu pluća, plućni edem, plućne infiltrate i plućnu fibrozu. Manje često su ovi slučajevi rezultirali respiratornim zatajenjem ili

ARDS-om, koji mogu imati smrtni ishod (vidjeti dio 4.4).

Izolirani slučajevi krize srpastih stanica prijavljeni su u bolesnika koji imaju nasljedno obilježje srpastih stanica ili bolest srpastih stanica (manje često) (vidjeti dio 4.4).

Sažeti tablični popis nuspojava

Podaci u sljedećoj tablici prikazuju nuspojave prijavljene tijekom kliničkih ispitivanja i spontanog prijavljivanja. Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su navedene prema ozbiljnosti od najozbiljnijih prema manje ozbiljnima.

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	**Nuspojave**			
	Vrlo često (≥1/10)	**Često (≥1/100 i <1/10)**	**Manje često (≥1/1000 i <1/100)**	**Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)**
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)			Mijelodisplastični sindrom[1], Akutna mijeloična leukemija[1]	
Poremećaji krvi i limfnog sustava		Trombocitopenija[1] Leukocitoza[1]	Anemija srpastih stanica s krizom[2], Splenomegalija[2] Ruptura slezene[2]	
Poremećaji imunološkog sustava			Reakcije preosjetljivosti; Anafilaksija	
Poremećaji metabolizma i prehrane			Povišena razina mokraćne kiseline	
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja[1]			
Krvožilni poremećaji			Sindrom povećane propusnosti kapilara[1]	Aortitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			Akutni respiratorni distres sindrom[2]; Plućne nuspojave (intersticijska upala pluća, plućni edem, plućni infiltrati i plućna fibroza) Hemoptiza	Plućna hemoragija
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina[1]			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Sweetov sindrom (akutna febrilna neutrofilna dermatoza)[1,2]; Kožni vaskulitis[1,2]	Stevens-Johnsonov sindrom
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Bol u kostima	Mišićno-koštana bol (mijalgija, artralgija, bol u udovima, bol u leđima, mišićno-koštana bol, bol u vratu)		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			Glomerulonefritis[2]	
Opći poremećaji i		Bol na mjestu	Reakcije na mjestu	

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Nuspojave			
	Vrlo često (≥1/10)	**Često (≥1/100 i <1/10)**	**Manje često (≥1/1000 i <1/100)**	**Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)**
reakcije na mjestu primjene		injiciranja[1]; Ne-kardijalna bol u prsištu	injiciranja[2]	
Pretrage			Povišena razina laktat-dehidrogenaze i alkalne fosfataze[1]; Prolazno povišenje vrijednosti testova jetrene funkcije za ALT ili AST[1]	

[1] Vidjeti dio "Opis odabranih nuspojava" ispod.
[2] Ove su nuspojave uočene nakon stavljanja lijeka u promet, ali ne i u randomiziranim, kontroliranim kliničkim ispitivanjima u odraslih bolesnika. Kategorija učestalosti je procijenjena statističkim izračunom na temelju 1576 bolesnika koji su pegfilgrastim primali u devet randomiziranih kliničkih ispitivanja.

Opis odabranih nuspojava

Manje često su prijavljeni slučajevi Sweetova sindroma, iako u nekim slučajevima ulogu u tome može imati i postojeća hematološka zloćudna bolest.

U bolesnika liječenih pegfilgrastimom zabilježeni su manje česti slučajevi kožnog vaskulitisa. Mehanizam nastanka vaskulitisa u bolesnika koji primaju pegfilgrastim nije poznat.

Reakcije na mjestu injiciranja, uključujući eritem na mjestu injiciranja (manje često) kao i bol na mjestu injiciranja (često) javljale su se prilikom prvog ili sljedećeg liječenja pegfilgrastimom.

Prijavljeni su česti slučajevi leukocitoze (broj leukocita $>100\times10^9$/l) (vidjeti dio 4.4).

Reverzibilna, blaga do umjerena povišenja razine mokraćne kiseline i alkalne fosfataze, bez povezanih kliničkih učinaka, bila su manje česta. Reverzibilna, blaga do umjerena povišenja razina laktat dehidrogenaze bez povezanih kliničkih učinaka bila su manje česta u bolesnika koji su dobivali pegfilgrastim nakon citotoksične kemoterapije.

U bolesnika koji su primali kemoterapiju često su primijećeni mučnina i glavobolja.

Manje često su u bolesnika, koji su nakon citotoksične kemoterapije primili pegfilgrastim, zabilježeni slučajevi povišenja vrijednosti testova jetrene funkcije za alanin aminotransferaze (ALT) ili aspartat aminotransferaze (AST). Ta povišenja su prolazna i vraćaju se na početne vrijednosti.

Povećani rizik od MDS-a/AML-a nakon liječenja pegfilgrastimom zajedno s kemoterapijom i/ili radioterapijom primijećen je u epidemiološkom ispitivanju bolesnika s rakom dojke i pluća (vidjeti dio 4.4).

Prijavljeni su česti slučajevi trombocitopenije.

Slučajevi sindroma povećane propusnosti kapilara uz primjenu G-CSF-a prijavljeni su nakon stavljanja lijeka na tržište. Obično su se javili u bolesnika s uznapredovalom malignom bolesti, sepsom, bolesnika koji su uzimali kemoterapiju s više lijekova ili bolesnika na aferezi (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Iskustvo u djece je ograničeno. Primijećena je veća učestalost ozbiljnih nuspojava u mlađe djece, u dobi 0-5 godina (92%) u odnosu na stariju djecu, u dobi 6-11 godina (80%) i 12-21 godina (67%), odnosno odrasle. Najčešće prijavljena nuspojava bila je bol u kostima (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Jednokratna doza od 300 µg/kg primijenjena je supkutano ograničenom broju zdravih dobrovoljaca i bolesnika s rakom pluća ne-malih stanica bez pojave ozbiljnih nuspojava. Nuspojave su bile slične onima koje se javljaju kod nižih doza pegfilgrastima.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunostimulatori, faktori stimulacije kolonija; ATK oznaka: L03AA13.

Nyvepria je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

Ljudski G-CSF je glikoprotein, koji regulira stvaranje i otpuštanje neutrofila iz koštane srži. Pegfilgrastim je kovalentni konjugat rekombinantnog ljudskog G-CSF-a vezanog na metionil (r-metHuG-CSF) s jednom molekulom PEG-a od 20 kd. Pegfilgrastim je oblik filgrastima produljenog djelovanja uslijed smanjenog bubrežnog klirensa. Dokazano je da pegfilgrastim i filgrastim imaju jednak mehanizam djelovanja i dovode do znatnog porast broja neutrofila u perifernoj krvi unutar 24 sata te manjeg porasta broja monocita i/ili limfocita. Slično kao i kod filgrastima, neutrofili nastali kao odgovor na pegfilgrastim imaju normalnu ili poboljšanu funkciju, kako je pokazano ispitivanjima kemotaktičke i fagocitne funkcije. Kao i drugi hematopoetski faktori rasta, G-CSF pokazuje *in vitro* stimulirajuća svojstva na ljudske endotelne stanice. G-CSF može potaknuti rast mijeloidnih stanica, uključujući zloćudne stanice, *in vitro,* a slični učinci mogu se primijetiti i na nekim nemijeloičnim stanicama *in vitro.*

U dva randomizirana, dvostruko slijepa, pivotalna ispitivanja u bolesnica s rakom dojke visokog rizika, stadij II-IV podvrgnutih mijelosupresivnoj kemoterapiji koja se sastojala od doksorubicina i docetaksela, primjena pegfilgrastima, u pojedinačnoj dozi jednom po ciklusu, smanjila je trajanje neutropenije i učestalost pojave febrilne neutropenije slično kao dnevna primjena filgrastima (medijan od 11 dnevnih primjena). Bez potpore faktorom rasta primijećeno je da takav režim rezultira srednjim trajanjem neutropenije 4. stupnja od 5 do 7 dana te incidenciju pojave febrilne neutropenije od 30 do 40%. U jednom ispitivanju (n=157), u kojemu je primjenjivana fiksna doza pegfilgrastima od 6 mg, srednje vrijeme trajanja neutropenije 4. stupnja u skupini koja je primala pegfilgrastim iznosilo je 1,8 dana, a 1,6 dana u skupini koja je primala filgrastim (razlika od 0,23 dana, 95% CI – 0,15, 0,63). Tijekom cijelog ispitivanja stopa febrilne neutropenije u bolesnika liječenih pegfilgrastimom iznosila je 13%, a 20% u bolesnika liječenih filgrastimom (razlika 7%, 95% CI od -19%, 5%). U drugom ispitivanju (n=310), u kojemu je primjenjivana doza prilagođena tjelesnoj težini (100 µg/kg), srednje trajanje neutropenije 4. stupnja u skupini liječenoj pegfilgrastimom iznosilo je 1,7 dana, u usporedbi s 1,8 dana u skupini liječenoj filgrastimom (razlika 0,03 dana, 95% CI -0,36, 0,30). Ukupna stopa febrilne neutropenije u bolesnika liječenih pegfilgrastimom iznosila je 9%, a 18% u bolesnika liječenih filgrastimom (razlika 9%, 95% CI od -16,8%, -1,1%).

U placebo kontroliranom, dvostruko slijepom ispitivanju provedenom u bolesnica s karcinomom dojke, ispitivan je učinak pegfilgrastima na incidenciju pojave febrilne neutropenije nakon primjene kemoterapijskog režima povezanog s razvojem febrilne neutropenije sa stopom od 10-20% (docetaksel 100 mg/m^2 svaka 3 tjedna tijekom 4 ciklusa). Randomizirano je 928 bolesnica tako da primaju ili pojedinačnu dozu pegfilgrastima ili placebo približno 24 sata (2. dan) nakon svakog kemoterapijskog ciklusa. Incidencija febrilne neutropenije bila je niža u bolesnica randomiziranih u grupu koja je

dobivala pegfilgrastima u usporedbi s bolesnicama koje su dobivale placebo (1% prema 17%, p < 0,001). Incidencija bolničkog liječenja i intravenske primjene antiinfektivnih lijekova, povezanog s kliničkom dijagnozom febrilne neutropenije, bila je niža u skupini liječenoj pegfilgrastimom nego u skupini koja je primala placebo (1% prema 14%, p <0,001 te 2% prema 10%, p <0,001).

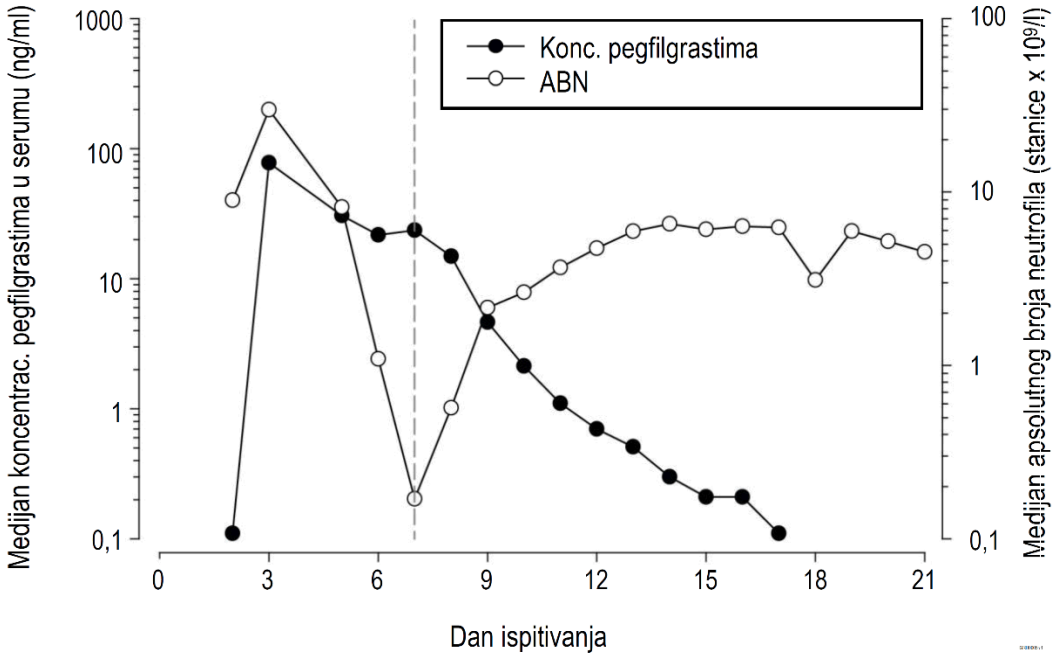
U malom (n=83), randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju faze II, u bolesnika s *de novo* akutnom mijeloičnom leukemijom liječenih kemoterapijom uspoređivan je pegfilgrastim (pojedinačna doza od 6 mg) s filgrastimom, primjenjivanima tijekom indukcijske kemoterapije. Medijan vremena oporavka od teške neutropenije procijenjen je na 22 dana u obje skupine. Dugoročni ishod nije ispitivan (vidjeti dio 4.4).

U fazi II (n=37) multicentričnog, randomiziranog, otvorenog ispitivanja pedijatrijskih bolesnika sa sarkomom koji su primali 100 µg/kg pegfilgrastima nakon 1. ciklusa kemoterapije vinkristinom, doksorubicinom i ciklofosfamidom (VAdriaC/IE) uočeno je dulje trajanje teške neutropenije (neutrofili $<0,5\times10^9$/L) u mlađe djece u dobi od 0-5 godina (8,9 dana) u odnosu na stariju djecu u dobi 6-11 i 12-21 godine (6 odnosno 3,7 dana) te odrasle. Dodatno je primijećena i veća incidencija febrilne neutropenije u mlađe djece u dobi od 0-5 godina (75%) u usporedbi sa starijom djecom u dobi od 6-11 i 12-21 godine (70% odnosno 33%) odnosno odraslima (vidjeti dio 4.8 i 5.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon jednokratne supkutane doze pegfilgrastima vršna se koncentracija pegfilgrastima u serumu postiže 16 do 120 sati nakon doziranja, a koncentracija pegfilgrastima u serumu održava se tijekom razdoblja neutropenije nakon mijelosupresivne kemoterapije. Eliminacija pegfilgrastima je nelinearna s obzirom na dozu; povećanjem doze smanjuje se klirens pegfilgrastima u serumu. Čini se da se pegfilgrastim uglavnom eliminira klirensom posredovanim neutrofilima, koji postaje zasićen pri višim dozama. U skladu sa samoregulirajućim mehanizmom klirensa, koncentracija pegfilgrastima u serumu brzo opada s početkom oporavka neutrofila (vidjeti sliku 1).

Slika 1. Profil medijana vrijednosti koncentracije pegfilgrastima u serumu i apsolutnog broja neutrofila (ABN) u bolesnika koji se liječe kemoterapijom nakon jedne injekcije od 6 mg



Zbog mehanizma klirensa koji posreduju neutrofili ne očekuje se da bi oštećena funkcija bubrega ili jetre utjecala na farmakokinetiku pegfilgrastima. U otvorenom ispitivanju pojedinačne doze (n=31) različiti stadiji oštećenja funkcije bubrega, uključujući završni stadij bolesti, nisu utjecali na farmakokinetiku pegfilgrastima.

Starije osobe

Ograničeni podaci ukazuju da je farmakokinetika pegfilgrastima u starijih ispitanika (> 65 godina) slična kao i u odraslih.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika pegfilgrastima ispitivana je u 37 pedijatrijskih bolesnika sa sarkomom koji su primali 100 µg/kg pegfilgrastima nakon završetka kemoterapije po protokolu VAdriaC/IE. Djeca u najmlađoj dobnoj skupini (0 – 5 godina) imala su veću srednju vrijednost ekspozicije pegfilgrastimu (AUC) (± standardno odstupanje) (47,9 ± 22,5 µg·hr/ml) u odnosu na stariju djecu u dobi od 6 – 11, odnosno 12 – 21 godine (22,0 ± 13,1 µg·hr/ml te 29,3 ± 23,2 µg·hr/ml) (vidjeti dio 5.1). Uz iznimku najmlađe dobne skupine (0 – 5 godina), srednji AUC pedijatrijskih bolesnika bio je sličan onom odraslih bolesnika s visokorizičnim rakom dojke stadij II–IV, koji su primali 100 µg/kg pegfilgrastima nakon završetka terapije doksorubicinom/docetakselom (vidjeti dio 4.8 i 5.1).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci dobiveni konvencionalnim ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza pokazuju očekivane farmakološke učinke, uključujući povećanje broja leukocita, mijeloičnu hiperplaziju u koštanoj srži, ekstramedularnu hematopoezu i povećanje slezene.

U potomstvu skotnih štakora kojima je supkutano primijenjen pegfilgrastim nisu primijećene nuspojave, ali se pokazalo da je pegfilgrastim u zečeva uzrokovao embrionalnu/fetalnu toksičnost (gubitak embrija) pri kumulativnim dozama koje su bile oko 4 puta veće od preporučene doze za ljude, no isto se nije pokazalo u skotnih zečeva kod primjene doza koje odgovaraju preporučenoj dozi za ljude. Ispitivanja provedena u štakora pokazala su da pegfilgrastim može proći kroz posteljicu. Ispitivanja kod štakora ukazala su na to da supkutana primjena pegfilgrastima nema utjecaja na reproduktivne sposobnosti, plodnost, ciklus estrusa, dane između parenja i koitusa i intrauterino preživljavanje. Važnost ovih nalaza za ljude nije poznata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev acetat trihidrat
ledena acetatna kiselina
sorbitol (E420)
polisorbat 20
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, osobito ne s otopinama natrijevog klorida.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Nyvepria se može izložiti sobnoj temperaturi (ne višoj od 25°C) jednokratno, tijekom najviše 15 dana. Nyvepria ostavljena na sobnoj temperaturi dulje od 15 dana se mora baciti.

Ne zamrzavati. Slučajno jednokratno izlaganje temperaturama zamrzavanja u razdoblju kraćem od 24 sata ne utječe nepovoljno na stabilnost lijeka Nyvepria.

Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Napunjena štrcaljka (staklo tipa I), s gumenim čepom, iglom od nehrđajućeg čelika i poklopcem za iglu s automatskim štitnikom za iglu. Čep klipa i poklopac na igli štrcaljke lijeka Nyvepria nisu izrađeni od prirodne gume lateksa.

Jedna napunjena štrcaljka za ručnu primjenu sadrži 0,6 ml otopine za injekciju.

Veličina pakiranja od jedne napunjene štrcaljke u kutiji.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije primjene, potrebno je provjeriti sadrži li otopina lijeka Nyvepria vidljive čestice. Injicirati se smije samo bistra, bezbojna otopina.

Presnažno protresanje može prouzročiti agregaciju pegfilgrastima te ga tako učiniti biološki neaktivnim.

Pričekajte 30 minuta da napunjena štrcaljka dosegne sobnu temperaturu prije injiciranja.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1486/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. studenog 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

Hospira Zagreb d.o.o.
Prudnička cesta 60
10291 Prigorje Brdovečko
Hrvatska

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Hospira Zagreb d.o.o.
Prudnička cesta 60
10291 Prigorje Brdovečko
Hrvatska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Nyvepria 6 mg otopina za injekciju
pegfilgrastim

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 6 mg pegfilgrastima u 0,6 ml (10 mg/ml) otopine za injekciju.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev acetat trihidrat, ledena acetatna kiselina, sorbitol (E420), polisorbat 20, voda za injekcije. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
1 napunjena štrcaljka za jednokratnu upotrebu s automatskim štitnikom za iglu.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Važno: Pročitajte uputu o lijeku prije rukovanja napunjenom štrcaljkom.
Za supkutanu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Izbjegavajte snažno protresanje.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.
Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1486/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

Podignite ovdje za otvaranje.

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Nyvepria

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA SADRŽAVATI KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA ZA ŠTRCALJKU

KUTIJA JEDINIČNOG PAKIRANJA ZA ŠTRCALJKU S AUTOMATSKIM ŠTITNIKOM ZA IGLU

1. NAZIV LIJEKA

Nyvepria 6 mg otopina za injekciju
pegfilgrastim

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Europe MA EEIG

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Važno: Pročitajte uputu o lijeku prije rukovanja napunjenom štrcaljkom.
Za supkutanu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Izbjegavajte snažno protresanje.

8. UPUTE ZA UPORABU

Podignite ovdje za otvaranje.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA NA ŠTRCALJKI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Nyvepria 6 mg injekcija
pegfilgrastim
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,6 ml

6. DRUGO

Pfizer Europe MA EEIG

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Nyvepria 6 mg otopina za injekciju
pegfilgrastim

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Nyvepria i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Nyvepria
3. Kako primjenjivati lijek Nyvepria
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Nyvepria
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Nyvepria i za što se koristi

Nyvepria sadrži djelatnu tvar pegfilgrastim. Primjenjuje se u bolesnika liječenih citotoksičnom kemoterapijom (lijekovima koji uništavaju brzorastuće stanice) radi smanjenja trajanja neutropenije (smanjeni broj neutrofila, vrste bijelih krvnih stanica) i sprječavanja pojave febrilne neutropenije (smanjeni broj bijelih krvnih stanica praćen vrućicom). Nyvepria je namijenjena za primjenu u odraslih osoba u dobi od 18 godina i starijih.

Bijele krvne stanice su važne u borbi protiv infekcija. Ako primjena citotoksične kemoterapije uzrokuje preveliko smanjenje broja bijelih krvnih stanica Vaše tijelo se možda neće moći izboriti protiv mikroorganizama, što će povećati vjerojatnost pojave infekcije. Pegfilgrastim je vrlo sličan prirodnoj bjelančevini u tijelu poznatoj pod nazivom faktor stimulacije rasta granulocita te djeluje na način da potiče funkciju koštane srži kako bi stvorila više bijelih krvnih stanica za borbu tijela protiv infekcija.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Nyvepria

Nemojte primjenjivati lijek Nyvepria
- ako ste alergični na pegfilgrastim, filgrastim ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite lijek Nyvepria:

- ako ste nedavno imali ozbiljniju infekciju pluća (upalu pluća), tekućinu u plućima (edem pluća), upalne procese u području pluća (intersticijska bolest pluća) ili neuobičajeni rentgenski nalaz pluća (plućna infiltracija);
- ako imate saznanje o poremećenom broju krvnih stanica (npr. povećanje broja bijelih krvnih stanica ili anemiju) ili smanjeni broj krvnih pločica (trombocitopenija) koji može uzrokovati

poremećaje u zgrušavanju. Vaš liječnik će možda pratiti pobliže Vaše stanje;
- ako bolujete od anemije srpastih stanica. Vaš liječnik će možda pratiti pobliže Vaše stanje;

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri tijekom primjene lijeka Nyvepria:

- ako ste bolesnik s rakom dojke ili pluća, pegfilgrastim u kombinaciji s kemoterapijom i/ili radioterapijom može povećati rizik od prekancerozne bolesti krvi zvane mijelodisplastični sindrom (MDS) ili raka krvi zvanog akutna mijeloična leukemija (AML). Simptomi mogu uključivati umor, vrućicu i lako stvaranje krvnih podljeva ili krvarenje.
- ako dobijete alergijsku reakciju, uključujući slabost, pad krvnog tlaka, otežano disanje, oticanje lica, usana, jezika ili drugih dijelova tijela (anafilaksija), crvenilo i navale crvenila, osip ili koprivnjaču na koži i područja kože koja svrbe;
- ako dobijete kašalj ili vrućicu i otežano dišete. To može biti znak akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS);
- ako imate koju od sljedećih nuspojava:
  – oticanje ili podbuhlost, rjeđu učestalost mokrenja, otežano disanje, oticanje abdomena (trbuha) i osjećaj punoće te opći osjećaj umora.

  To mogu biti simptomi stanja poznatog pod nazivom sindrom povećane propusnosti kapilara koji uzrokuje izlaženje krvi iz malih krvnih žila u Vaše tijelo. Pogledajte dio 4.
- ako osjetite bol u gornjem lijevom dijelu trbuha ili u vrhu ramena. To može biti znak problema sa slezenom (povećanje slezene);
- ako dobijete vrućicu, bol u trbuhu, malaksalost i bol u leđima jer bi to mogli biti simptomi upale aorte (velike krvne žile koja prenosi krv iz srca u tijelo). Ovaj se poremećaj rijetko pojavljuje u bolesnika oboljelih od raka i zdravih darivatelja.

Vaš će liječnik redovito provjeravati Vašu krv i mokraću jer Nyvepria može oštetiti Vaše bubrege (glomerulonefritis).

Prijavljene su teške kožne reakcije (Stevens-Johnsonov sindrom; stanje kože koje uzrokuje pojavu bolnih mjehurića te ranica na koži i sluznici, osobito u ustima) povezane s primjenom pegfilgrastima. Prestanite s primjenom lijeka Nyvepria i odmah zatražite medicinsku pomoć ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma: crvenkaste mrlje u obliku mete ili kružne mrlje često sa središnjim mjehurićima na trupu, ljuštenje kože, vrijedove u ustima, grlu, nosu, na genitalijama i očima uz moguću pojavu vrućice i simptoma nalik gripi prije toga. Pogledajte dio 4.

Trebate porazgovarati sa svojim liječnikom o riziku razvoja nekog od oblika raka krvi. Ukoliko imate rak krvi ili Vam je liječnik rekao da ste izloženi riziku od dobivanja raka krvi, ne biste trebali primjenjivati lijek Nyvepria, osim u slučaju da je to savjet Vašeg liječnika.

Gubitak odgovora na pegfilgrastim

Ukoliko liječenje pegfilgrastimom ne djeluje ili prestane djelovati, Vaš će liječnik istražiti zašto se to dogodilo, uključujući i mogućnost nastanka antitijela koja neutraliziraju aktivnost pegfilgrastima.

Djeca i adolescenti

Ne preporučuje se primjena lijeka Nyvepria u djece i adolescenata zato što nema dovoljno podataka o njegovoj sigurnosti i učinkovitosti.

Drugi lijekovi i Nyvepria

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Nyvepria nije ispitivana u trudnica. Stoga Vam liječnik može savjetovati da ne primjenjujete ovaj lijek.

Ako zatrudnite tijekom liječenja lijekom Nyvepria, razgovarajte o tome sa svojim liječnikom.

Ako primjenjujete lijek Nyvepria, morate prekinuti s dojenjem, osim ako Vaš liječnik ne preporuči drugačije.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nyvepria ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Nyvepria sadrži sorbitol (E420) i natrij

Ovaj lijek sadrži 30 mg sorbitola u jednoj napunjenoj štrcaljki što odgovara količini od 50 mg/ml. Treba uzeti u obzir aditivni učinak istodobno primijenjenih lijekova koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) te unos sorbitola (ili fruktoze) prehranom.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija na 6 mg doze, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek Nyvepria

Nyvepria se primjenjuje u odraslih osoba u dobi od 18 godina i starijih.

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je 6 mg primijenjena jednom potkožnom injekcijom (injekcija pod kožu) pomoću napunjene štrcaljke, koja se mora dati najmanje 24 sata nakon posljednje doze kemoterapije na kraju svakog kemoterapijskog ciklusa.

Samostalno davanje lijeka Nyvepria
Vaš liječnik može odlučiti da možete sami injicirati lijek Nyvepria. Vaš će Vam liječnik ili medicinska sestra pokazati kako ćete si injicirati lijek. Ako niste prošli obuku, nemojte samostalno pokušavati injicirati lijek.

Upute o tome kako injicirati lijek Nyvepria potražite u dijelu na kraju ove upute o lijeku.

Ne tresite snažno lijek Nyvepria jer to može utjecati na njezinu aktivnost.

Ako primijenite više lijeka Nyvepria nego što biste trebali
Ako primijenite više lijeka Nyvepria nego što ste trebali, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet.

Ako ste zaboravili injicirati lijek Nyvepria
Ako sami injicirate i zaboravili ste si dati svoju dozu lijeka Nyvepria, upitajte liječnika kada biste trebali injicirati sljedeću dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Obavijestite odmah svog liječnika ako imate neku od navedenih nuspojava:
- oticanje ili podbuhlost, rjeđa učestalost mokrenja, teškoće disanja, oticanje abdomena (trbuha) i osjećaj punoće te opći osjećaj umora. Ovi simptomi se obično brzo razvijaju.

To mogu biti simptomi manje čestog (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba) stanja koje se naziva „sindrom povećane propusnosti kapilara“ koji uzrokuje izlaženje krvi iz malih krvnih žila unutar tijela i zahtijeva hitno liječenje.

Vrlo česte: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba
- bol u kostima. Liječnik će Vam savjetovati što uzeti kako biste ublažili bol u kostima.
- mučnina i glavobolje.

Česte: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba
- bol na mjestu primjene injekcije.
- bolovi općenito te bolovi u zglobovima i mišićima.
- moguće su i promjene u krvi, ali one će se otkriti prilikom rutinskih krvnih pretraga. Broj bijelih krvnih stanica može nakratko porasti. Broj trombocita može pasti što može dovesti do nastanka modrica.
- bol u prsnom košu koja nije povezana sa srčanim poremećajima.

Manje česte: mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba
- reakcije alergijskog tipa, uključujući crvenilo i navale crvenila, osip na koži, izdignuta područja kože koja svrbe.
- ozbiljne alergijske reakcije, uključujući anafilaksiju (slabost, pad krvnog tlaka, otežano disanje, oticanje lica).
- povećanje slezene (slezena je organ koji se nalazi u trbuhu lijevo od želuca i uključen je u proizvodnju i uklanjanje krvnih stanica te čini dio imunološkog sustava). Obavijestite svog liječnika ako se poveća volumen gornje lijeve strane Vašeg trbuha.
- prsnuće slezene koje može imati smrtni ishod. Ako primijetite bol u gornjoj lijevoj strani trbuha ili bol u lijevom ramenu važno je da se odmah obratite svom liječniku jer to može upućivati na problem sa slezenom.
- problemi s disanjem. Obavijestite svog liječnika ako kašljete, imate vrućicu ili otežano dišete.
- Sweetov sindrom (ljubičasta, izdignuta, bolna oštećenja na udovima, i ponekad i na licu i na vratu, praćene vrućicom).
- kožni vaskulitis (upala krvnih žila kože).
- oštećenje bubrega (poznato pod nazivom glomerulonefritis).
- crvenilo na mjestu primjene injekcije.
- iskašljavanje krvi (hemoptiza).
- poremećaji krvi (mijelodisplastični sindrom [MDS] ili akutna mijeloična leukemija [AML]).

Rijetke: mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba
- upala aorte (velika krvna žila koja prenosi krv iz srca u tijelo), vidjeti dio 2.
- krvarenje iz pluća (plućna hemoragija).
- Stevens-Johnsonov sindrom, koji se može pojaviti kao crvenkaste mrlje u obliku mete ili kružne mrlje često sa središnjim mjehurićima na trupu, ljuštenje kože, vrijedovi u ustima, grlu, nosu, na genitalijama i očima uz moguću pojavu vrućice i simptoma nalik gripi prije toga. Prestanite koristiti lijek Nyvepria ako razvijete ove simptome i obratite se liječniku ili odmah zatražite medicinsku pomoć. Vidjeti i dio 2.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.

To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Nyvepria

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici štrcaljke iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Lijek Nyvepria možete izvaditi iz hladnjaka i čuvati ga na sobnoj temperaturi (ne višoj od 25°C), ali ne dulje od 15 dana. Kada štrcaljku jednom izvadite iz hladnjaka te ona dosegne sobnu temperaturu (ne višu od 25 °C), mora se upotrijebiti u roku od 15 dana ili zbrinuti.

Ne zamrzavati. Nyvepria se može upotrijebiti ako je bila slučajno zamrznuta jednokratno i kraće od 24 sata.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je zamućen ili ako u njemu uočite čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Nyvepria sadrži

- Djelatna tvar je pegfilgrastim. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 6 mg pegfilgrastima u 0,6 ml otopine.
- Pomoćne tvari su natrijev acetat trihidrat, ledena acetatna kiselina, sorbitol (E420), polisorbat 20 i voda za injekcije (vidjeti dio 2 „Nyvepria sadrži sorbitol (E420) i natrijev acetat“).

Kako Nyvepria izgleda i sadržaj pakiranja

Nyvepria je bistra, bezbojna, otopina za injekciju bez vidljivih čestica u napunjenoj štrcaljki (6 mg/0,6 ml).

U svakom pakiranju nalazi se 1 napunjena staklena štrcaljka s pripojenom iglom od nehrđajućeg čelika, poklopcem za iglu i automatskim štitnikom za iglu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

Proizvođač
Hospira Zagreb d.o.o.
Prudnička cesta 60
10291 Prigorje Brdovečko
Hrvatska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd
Tel: +356 2134 4610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0) 1 52 11 400

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

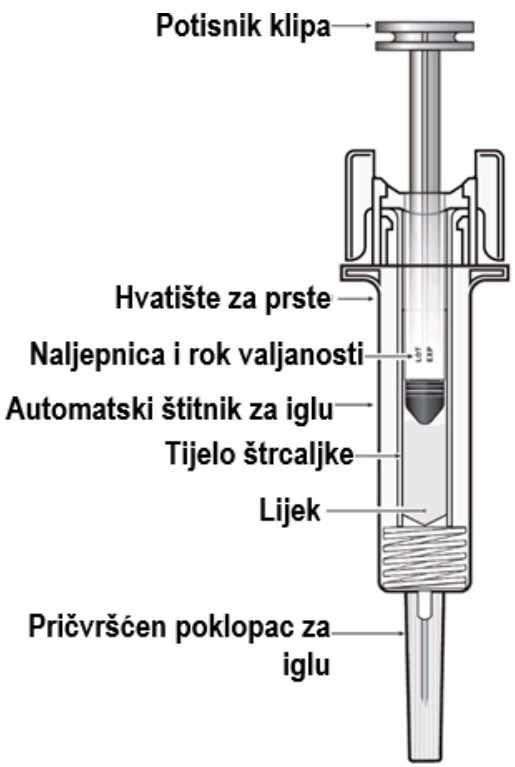
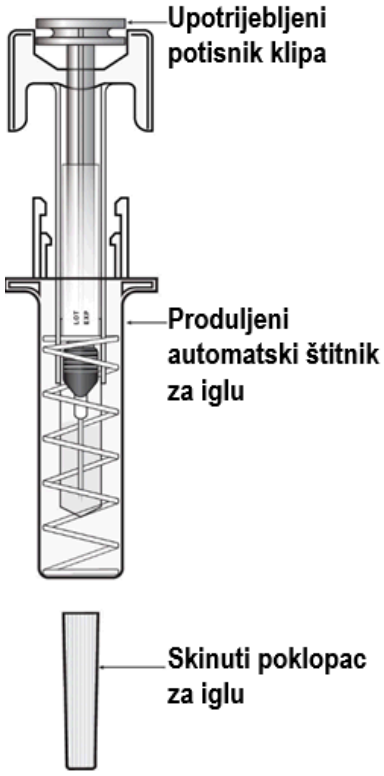
Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu

Upute za primjenu lijeka Nyvepria:	
Priručnik o dijelovima	
Prije primjene	Poslije primjene
	

Važno

Prije korištenja Nyvepria napunjene štrcaljke s automatskim štitnikom za iglu, pročitajte ove važne informacije:

- Važno je da ne dajete sebi injekciju ukoliko niste prošli obuku kod svojeg liječnika ili zdravstvenog djelatnika. Ako imate kakvih pitanja o injiciranju, obratite se za pomoć Vašem liječniku ili zdravstvenom djelatniku.
- Provjerite piše li naziv Nyvepria na pakiranju i naljepnici napunjene štrcaljke.
- Pregledajte pakiranje i naljepnicu napunjene štrcaljke kako biste bili sigurni da jačina doze iznosi 6 mg (6 mg/0,6 ml).
- Nyvepria se daje kao injekcija u tkivo odmah ispod kože (supkutana injekcija).

✘ **Ne** upotrebljavajte napunjenu štrcaljku ako je prošao zadnji dan navedenog mjeseca.

✘ **Ne** uklanjajte poklopac za iglu s napunjene štrcaljke sve dok niste spremni injicirati.

✘ **Ne** upotrebljavajte napunjenu štrcaljku ukoliko je prethodno pala na tvrdu površinu. Upotrijebite novu napunjenu štrcaljku i pozovite svog liječnika ili zdravstvenog djelatnika.

✘ **Ne** aktivirajte napunjenu štrcaljku prije injiciranja.

✘ **Ne** uklanjajte prozirni automatski štitnik za iglu s napunjene štrcaljke.

✘ **Ne** odljepljujte odvojivu naljepnicu sa spremnika napunjene štrcaljke prije injiciranja lijeka.

Ukoliko imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili zdravstvenom djelatniku.

Korak 1: Priprema	
A	Izvadite pakiranje s napunjenom štrcaljkom iz hladnjaka. Izvadite unutarnje pakiranje iz vanjskog pakiranja napunjene štrcaljke na način da skinete omot i prikupite pribor potreban za davanje injekcije: alkoholne maramice, pamučnu vatu ili jastučić gaze, flaster i spremnik za odlaganje oštrih predmeta (nije uključeno).

Za ugodniju primjenu, ostavite napunjenu štrcaljku na sobnoj temperature (ne višoj od 25°C±2°C) oko 30 minuta prije injiciranja. Temeljito operite ruke sapunom i vodom.

Položite novu napunjenu štrcaljku i pribor na čistu i dobro osvijetljenu radnu površinu.

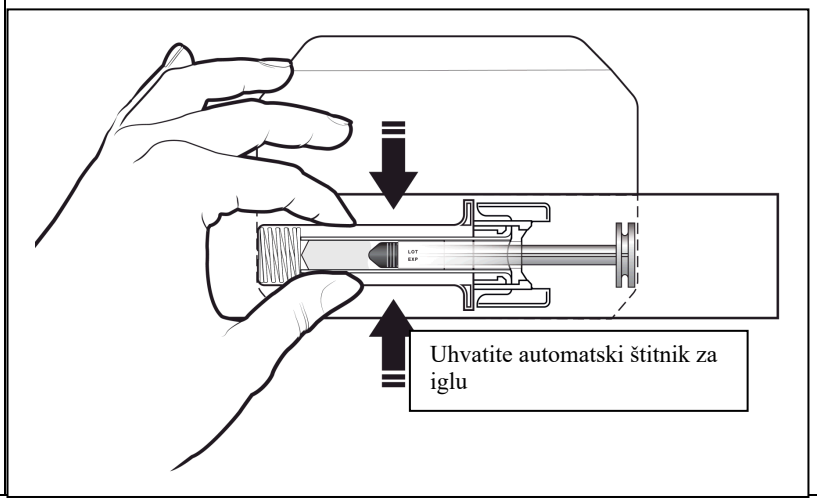
✘ **Ne** grijte štrcaljku korištenjem izvora topline kao što su vruća voda ili mikrovalovna pećnica.

✘ **Ne** izlažite napunjenu štrcaljku izravnoj sunčevoj svjetlosti.

✘ **Ne** tresite napunjenu štrcaljku.

• **Čuvajte napunjenu štrcaljku izvan pogleda i dohvata djece.**

B	Oslobodite unutarnje pakiranje štrcaljke skidanjem omota. Uhvatite napunjenu štcaljku za automatski štitnik za iglu kako biste je izvadili iz pakiranja.

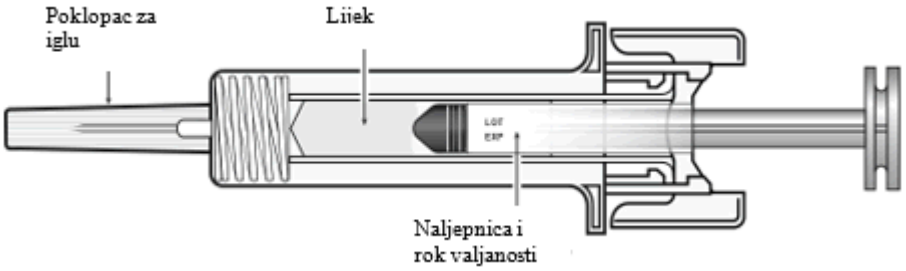


Zbog sigurnosti:

✘ **Ne** hvatajte potisnik klipa.

✘ **Ne** hvatajte poklopac za iglu.

C	Provjerite lijek i napunjenu štrcaljku.

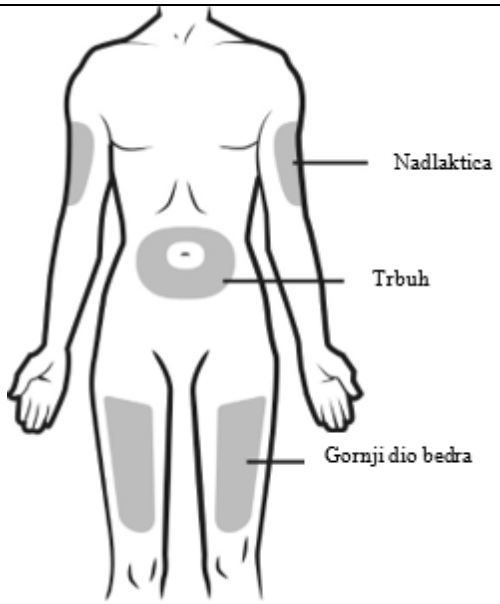


✘ **Ne** upotrebljavajte napunjenu štrcaljku:

- Ukoliko lijek izgleda mutan ili su u njemu vidljive čestice. Lijek treba biti bistra i bezbojna tekućina.
- Ukoliko bilo koji dio štrcaljke izgleda napuknut ili slomljen.
- Ukoliko nema poklopca za iglu ili nije dobro pričvršćen.
- Ukoliko je rok valjanosti otisnut na naljepnici istekao, odnosno ako je prošao posljednji dan navedenog mjeseca.

U svim navedenim slučajevima, obratite se svom liječniku ili zdravstvenom djelatniku.

Korak 2: Pripremite se	
A	Temeljito operite ruke. Pripremite i očistite mjesto injiciranja.



Možete injicirati na sljedeća mjesta:

- Gornji dio bedra.
- Trbuh, osim u području od 5 cm oko pupka.
- Vanjsko područje nadlaktice (samo ako Vam netko drugi daje injekciju).

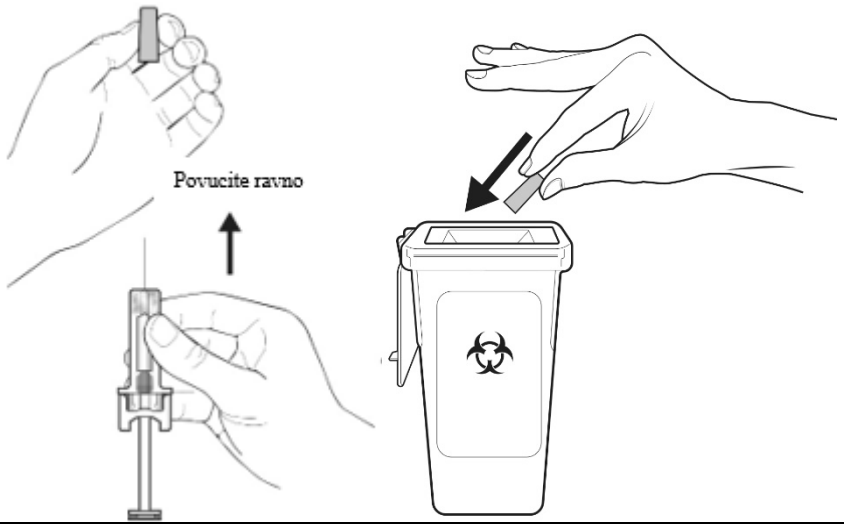
Očistite mjesto injiciranja vatom natopljenom alkoholom. Pustite da se koža osuši.



Ne dirajte očišćeno mjesto prije injiciranja.

Ne primjenjujte injekciju na područjima gdje je koža osjetljiva, s modricama, crvena ili tvrda. Izbjegavajte injicirati u područja s ožiljcima ili strijama.

B	Držite napunjenu štrcaljku za automatski štitnik za iglu. Pažljivo ravno povucite poklopac s igle i dalje od Vašeg tijela. Bacite poklopac za iglu u spremnik za odlaganje oštrih predmeta. **Ne smijete ponovno vraćati poklopac na iglu.**

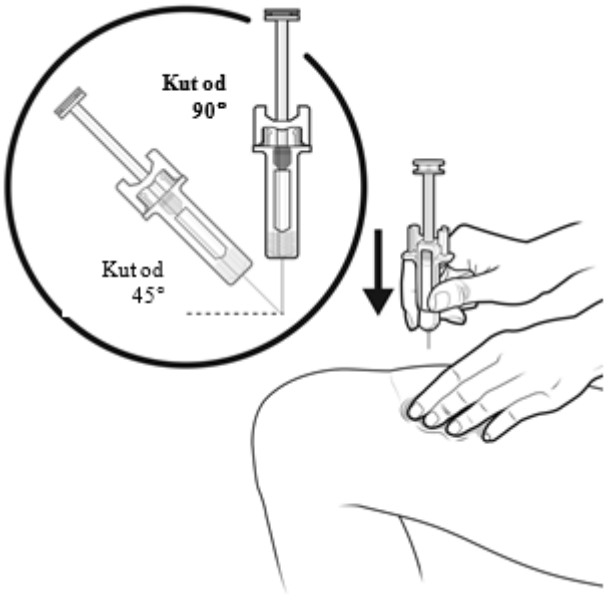


C	Uhvatite nabor kože na mjestu injiciranja kako biste stvorili čvrstu površinu.



Važno je držati nabor kože za vrijeme davanja injekcije.

Korak 3: Injiciranje	
A	Držite nabor kože. UVEDITE iglu u kožu pod kutom od 45 do 90 stupnjeva.

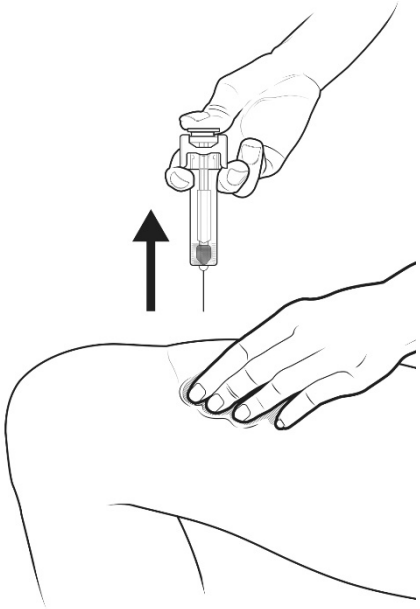


✘ **Ne** dirajte očišćeni dio kože.

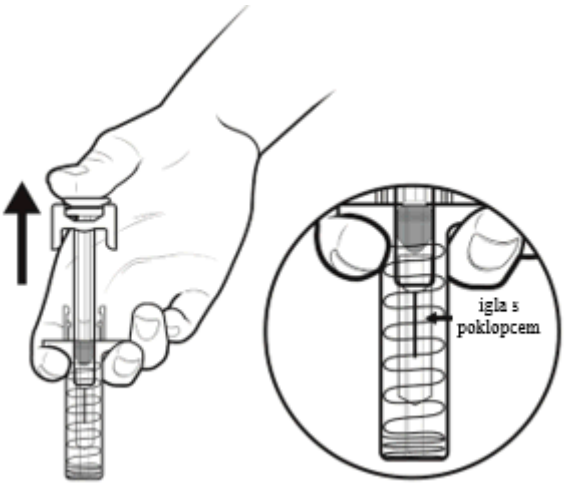
B	POGURNITE potisnik klipa polaganim i postojanim pritiskom dok ne dođe do dna.



C	Kada se štrcaljka isprazni, ODVOJITE štrcaljku od kože.



Nakon što ste oslobodili potisnik klipa, automatski štitnik za iglu napunjene štrcaljke prekrit će iglu za injekciju.

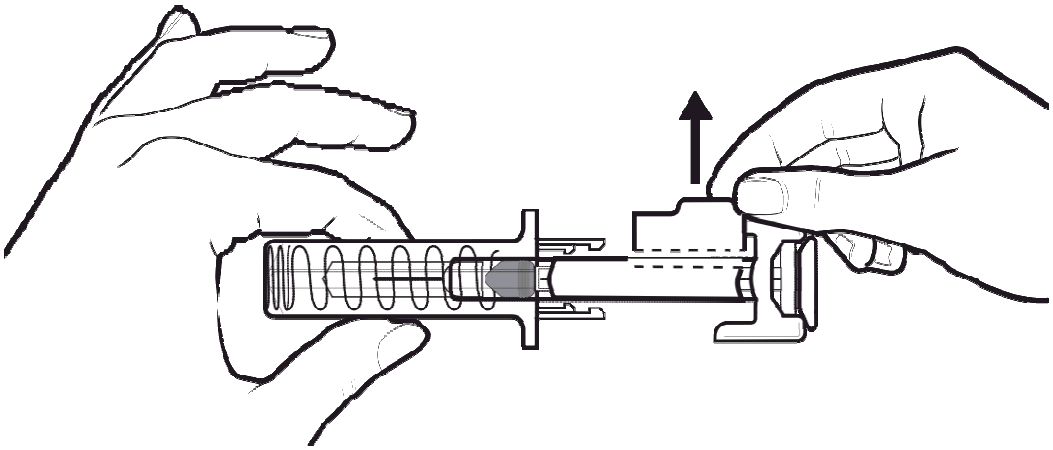


✘ **Ne** vraćajte poklopac za iglu na iskorištenu napunjenu štrcaljku.

Ako Vam se čini da je lijek još uvijek u tijelu štrcaljke nakon što ste odvojili štrcaljku, znači da niste primili cijelu dozu. Odmah nazovite svog liječnika ili zdravstvenog djelatnika.

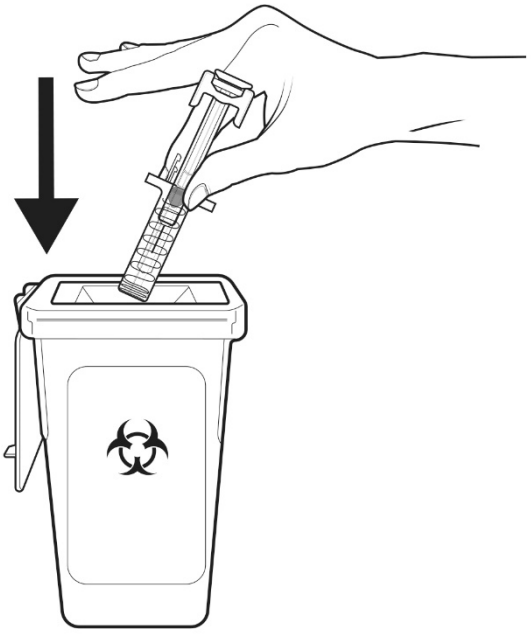
Samo za zdravstvene radnike
Zaštićeno ime i broj serije primijenjenog lijeka mora se jasno navesti u bolesnikovoj medicinskoj dokumentaciji.

Odlijepite i sačuvajte naljepnicu s napunjene štrcaljke.



Okrenite potisnik klipa u položaj da možete odlijepiti naljepnicu štrcaljke.

Korak 4: Završni korak	
A	Odložite iskorištenu napunjenu štrcaljku i ostali pribor u spremnik za odlaganje oštrih predmeta.



Lijekovi se trebaju odlagati u skladu s lokalnim propisima. Pitajte Vašeg ljekarnika kako odložiti lijek koji više ne trebate. Ove mjere pomažu očuvanju okoliša.

Čuvajte štrcaljku i spremnik za odlaganje oštrih predmeta daleko od pogleda i dohvata djece.

- ✘ **Nemojte** ponovno upotrebljavati iskorištenu štrcaljku.
- ✘ **Nemojte** reciklirati iskorištene štrcaljke ili ih bacati u kućni otpad.

B	Prekontrolirajte mjesto injiciranja

Ukoliko ima krvi, pritisnite pamučnu vatu ili jastučić gaze na mjesto injiciranja. **Nemojte** trljati mjesto injiciranja. Upotrijebite flaster ako je potrebno.