

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Нувергіа 6 mg инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 6 mg пегфилграстим (pegfilgrastim)* в 0,6 ml инжекционен разтвор. Концентрацията е 10 mg/ml на базата само на протеин**.

*Произведен от клетки на *Escherichia coli* чрез рекомбинантна ДНК технология, последвано от конюгация с полиетиленгликол (ПЕГ).

**Концентрацията е 20 mg/ml, ако е включена частта от молекулата на ПЕГ.

Активността на този лекарствен продукт не трябва да се сравнява с активността на други пегилирани или непегилирани протеини от същия терапевтичен клас. За повече информация вижте точка 5.1.

Помощни вещества с известно действие

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 30 mg сорбитол (E420) (вж. точка 4.4).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Бистър, безцветен инжекционен разтвор, без наличие на видими частици.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Намаляване продължителността на неутропенията и честотата на фебрилна неутропения при възрастни пациенти, лекувани с цитотоксична химиотерапия поради злокачествени заболявания (с изключение на хронична миелоидна левкемия и миелодиспластичен синдром).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията с Нувергіа трябва да бъде започната и наблюдавана от лекар с опит в онкологията и/или хематологията.

Дозировка

За всеки химиотерапевтичен цикъл се препоръчва една доза 6 mg (една предварително напълнена спринцовка) Нувергіа, приложена най-малко 24 часа след цитотоксичната химиотерапия.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не се препоръчва промяна на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, включително и при

тези с терминален стадий на бъбречна болест.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на пегфилграстим при деца и юноши все още не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

Nuvergia се инжектира подкожно.

Инжекциите трябва да се поставят в бедрото, корема или горната част на ръката.

За указания относно работата с лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Ограничени клинични данни предполагат сравним ефект относно времето за възстановяване от тежка неутропения за пегфилграстим, отнесен към филграстим, при пациенти с *de novo* остра миелоидна левкемия (ОМЛ) (вж. точка 5.1). Въпреки това, дългосрочните ефекти на пегфилграстим не са установени при ОМЛ; по тази причина трябва да се използва с внимание при тази популация пациенти.

Гранулоцит-колония стимулиращият фактор (G-CSF) може да спомогне за растежа на миелоидни клетки *in vitro* и сходен ефект може да се наблюдава при някои немиелоидни клетки *in vitro*.

Безопасността и ефикасността на пегфилграстим не са изследвани при пациенти с миелодиспластичен синдром, хронична миелоидна левкемия и при пациенти с вторична ОМЛ; поради това не трябва да се използва при такива пациенти. Специално внимание трябва да се обърне за разграничаване на диагнозата бластна трансформация при хронична миелоидна левкемия от ОМЛ.

Безопасността и ефикасността на приложението на пегфилграстим при пациенти с *de novo* ОМЛ на възраст < 55 години с цитогенетика t(15;17) не са установени.

Не са изследвани безопасността и ефикасността на пегфилграстим при пациенти, получаващи високи дози химиотерапия. Този лекарствен продукт не трябва да се използва за повишаване на дозата на цитотоксичната химиотерапия над установените схеми на прилагане.

Белодробни нежелани реакции

След прилагане на G-CSF се съобщава за белодробни нежелани реакции, по-специално интерстициална пневмония. Пациенти с настояща анамнеза за белодробни инфилтрати или пневмония са изложени на по-висок риск (вж. точка 4.8).

Появата на белодробни симптоми като кашлица, повишена температура и диспнея, придружени

от рентгенологични данни за белодробни инфилтрати и нарушаване на белодробните функции, заедно с увеличен брой на неутрофилите, могат да бъдат първите белези на остър респираторен дистрес синдром (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS). При такива обстоятелства приложението на пегфилграстим трябва да се прекрати по преценка на лекаря и да се започне подходящо лечение (вж. точка 4.8).

Гломерулонефрит

Има съобщения за гломерулонефрит при пациенти, приемащи филграстим и пегфилграстим. Като цяло, събитията на гломерулонефрит преминават след намаляване на дозата или прекратяване на лечението с филграстим и пегфилграстим. Препоръчва се проследяване на урината.

Синдром на нарушена капилярна пропускливост

Съобщава се за синдром на нарушена капилярна пропускливост след прилагане на G-CSF и се характеризира с хипотония, хипоалбуминемия, оток и хемоконцентрация. Пациенти, които развиват симптоми на синдром на нарушена капилярна пропускливост, трябва да се наблюдават внимателно и да получават стандартно симптоматично лечение, което може да включва необходимост от реанимация (вж. точка 4.8).

Спленомегалия и руптура на слезката

След прилагане на пегфилграстим се съобщава за случаи на спленомегалия, които обикновено са безсимптомни и случаи на руптура на слезката, включително някои с летален изход (вж. точка 4.8). Затова големината на слезката трябва да се проследява внимателно (напр. клинично изследване, ултразвук). Диагнозата руптура на слезката трябва да бъде подозирана при пациенти, съобщаващи за болка в лявата горна част на корема или болка високо в рамото.

Тромбоцитопения и анемия

Самостоятелното лечение с пегфилграстим не изключва тромбоцитопения и анемия, защото пълната доза миелосупресивна химиотерапия се поддържа по назначена схема. Препоръчва се редовно наблюдение на броя на тромбоцитите и на хематокрита. Необходимо е специално внимание, когато се прилагат самостоятелно или в комбинация химиотерапевтични средства, за които е известно, че причиняват тежка тромбоцитопения.

Миелодиспластичен синдром и остра миелоидна левкемия при пациенти с карцином на млечната жлеза и белия дроб

В условията на постмаркетингово обсервационно проучване пегфилграстим в комбинация с химиотерапия и/или лъчетерапия се свързва с развитието на миелодиспластичен синдром (МДС) и остра миелоидна левкемия (ОМЛ) при пациенти с карцином на млечната жлеза и белия дроб (вж. точка 4.8). Да се наблюдават пациентите с карцином на млечната жлеза и белия дроб за признаци и симптоми на МДС/ОМЛ.

Сърповидно-клетъчна анемия

Сърповидно-клетъчни кризи са били свързвани с употребата на пегфилграстим при пациенти с носителство на признака на сърповидни клетки или сърповидно-клетъчна болест (вж. точка 4.8). Затова лекарите трябва да бъдат внимателни, когато предписват пегфилграстим при пациенти с носителство на признака на сърповидни клетки или сърповидно-клетъчна болест, да следят подходящите клинични параметри и лабораторния статус и да бъдат внимателни за възможна връзка на този лекарствен продукт с увеличаване на слезката и вазо-оклузивни кризи.

Левкоцитоза

При по-малко от 1% от пациентите, получаващи пегфилграстим, е наблюдаван брой на белите

кръвни клетки (WBC) от $100 \times 10^9/l$ или повече. Не са съобщавани нежелани събития, които директно могат да се обяснят със степента на левкоцитозата. Такова увеличение на белите кръвни клетки е преходно, типично се наблюдава 24-48 часа след приложението и е в съответствие с фармакодинамичните ефекти на този лекарствен продукт. В съответствие с клиничните ефекти и вероятността от левкоцитоза, броят на WBC трябва да се проследява на редовни интервали по време на лечението. Ако броят на левкоцитите надхвърли $50 \times 10^9/l$ след очаквания надир, този лекарствен продукт трябва да се прекрати незабавно.

Свърхчувствителност

Има съобщения за свърхчувствителност, включително анафилактични реакции, възникващи при начално или последващо лечение при пациенти, лекувани с пегфилграстим. Преустановете окончателно лечението с пегфилграстим при пациенти с клинично значима свърхчувствителност. Не прилагайте пегфилграстим при пациенти с анамнеза за свърхчувствителност към пегфилграстим или филграстим. Ако се появи сериозна алергична реакция, трябва да се приложи подходящо лечение и пациента да се проследява внимателно за няколко дни.

Синдром на Stevens-Johnson

Синдром на Stevens-Johnson, който може да е животозастрашаващ или с летален изход, се съобщава рядко във връзка с лечението с пегфилграстим. Ако пациентът развие синдром на Stevens-Johnson при употребата на пегфилграстим, лечението с пегфилграстим никога не трябва да се започва отново при този пациент (вижте също точка 4.8).

Имуногенност

Както при всички терапевтични протеини съществува потенциал за имуногенност. Степента на образуване на антитела спрямо пегфилграстим обикновено е ниска. Свързващи антитела се появяват, както се очаква при всички биологични продукти; към настоящия момент обаче, те не са свързани с неутрализираща активност.

Аортит

При здрави доброволци и при пациенти с онкологично заболяване се съобщава за аортит след приложение на G-CSF. Изпитаните симптоми включват треска, коремна болка, неразположение, болка в гърба и повишени маркери на възпалението (напр., С-реактивен протеин и брой на WBC). В повечето случаи аортитът се диагностицира чрез компютърна томография (КТ) и обикновено отшумява след спиране на G-CSF (вижте също точка 4.8).

Други предупреждения

Безопасността и ефикасността на Nyvergia за мобилизиране на кръвни прогениторни клетки при пациенти или здрави донори не са адекватно оценени.

Повишената хемопоетична активност на костния мозък в отговор на терапията с растежен фактор се свързва с преходни позитивни образни находки на костите. Това трябва да се има предвид при интерпретацията на резултатите от образно изследване на костите.

Сорбитол

Nyvergia съдържа 30 mg сорбитол във всяка предварително напълнена спринцовка, които са еквивалентни на 50 mg/ml. Трябва да се има предвид адитивният ефект на съпътстващо прилагани лекарствени продукти, съдържащи сорбитол (или фруктоза), както и хранителният прием на сорбитол (или фруктоза).

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза 6 mg, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Поради потенциалната чувствителност на бързо делящите се миелоидни клетки към цитотоксичната химиотерапия, пегфилграстим трябва да се прилага най-малко 24 часа след прилагането на цитотоксична химиотерапия. В клинични проучвания, Nuvera е бил прилаган безопасно 14 дни преди химиотерапията. Съпътстващото приложение на пегфилграстим с друг химиотерапевтичен агент не е било изследвано при пациентите. При животински модели съпътстващото приложение на пегфилграстим и 5-флуороурацил (5-FU) или други антиметаболити показва потенциране на миелосупресия.

Възможните взаимодействия с други хемопоеични растежни фактори и цитокини не са били конкретно изследвани в клиничните проучвания.

Потенциалът за взаимодействие с литий, който също спомага за освобождаването на неутрофили, не е изследван конкретно. Не съществуват данни, че такова взаимодействие може да бъде вредно.

Безопасността и ефикасността на пегфилграстим не са оценявани при пациенти, получаващи химиотерапия, свързана със забавена миелосупресия напр. производни на нитрозоуреята.

Метаболитни проучвания или такива за специфични взаимодействия не са провеждани, обаче, клиничните проучвания не показват взаимодействие на пегфилграстим с други лекарствени продукти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни за употребата на пегфилграстим при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Пегфилграстим не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Има недостатъчна информация за екскрецията на пегфилграстим/метаболитите в кърмата и не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи лечението с пегфилграстим, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Пегфилграстим не повлиява репродуктивните способности или фертилитета при мъжки или женски плъхове в кумулативни седмични дози, приблизително 6 до 9 пъти по-високи от препоръчителната доза при хора (въз основа на телесната повърхност) (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Nuvera не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са костна болка (много чести $\geq 1/10$) и мускулно-скелетна болка (чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$). В повечето случаи костната болка е с лека до умерена тежест, преходна и може да се контролира при повечето пациенти със стандартни аналгетици.

Реакции на свръхчувствителност, включително кожен обрив, уртикария, ангиоедем, диспнея, еритем, зачервяване на лицето и хипотония, са настъпвали при начално или последващо лечение с пегфилграсим (нечести $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$). Сериозни алергични реакции, включително анафилаксия, могат да се появят при пациенти, получаващи пегфилграсим (нечести) (вж. точка 4.4).

Синдром на нарушена капилярна пропускливост, който може да бъде животозастрашаващ, ако лечението се забави, се съобщава нечесто ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$) при онкологични пациенти, подложени на химиотерапия след приложение на G-CSFs; вижте точка 4.4 и точка „Описание на избрани нежелани реакции” по-долу.

Спленомегалията, в повечето случаи безсимптомна, е нечеста.

Руптура на слезката, включително някои случаи с летален изход, се съобщават нечесто след приложение на пегфилграсим (вж. точка 4.4).

Съобщавани са нечести белодробни нежелани реакции, включително интерстициална пневмония, белодробен оток, белодробни инфилтрати и белодробна фиброза. Нечесто някои случаи са довели до дихателна недостатъчност или ARDS, който може да бъде с летален изход (вж. точка 4.4).

Съобщавани са изолирани случаи на сърповидно-клетъчни кризи при пациенти с носителство на признака на сърповидни клетки или сърповидно-клетъчна болест (нечести при пациенти със сърповидно-клетъчна анемия) (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

Данните в таблицата по-долу описват нежеланите реакции, съобщавани от клинични проучвания и от спонтанно съобщаване. При всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред според сериозността.

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелани реакции			
	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)			Миелодиспластичен синдром ¹ Остра миелоидна левкемия ¹	
Нарушения на кръвта и лимфната система		Тромбоцитопения ¹ Левкоцитоза ¹	Сърповидно-клетъчна анемия с криза ² ; Спленомегалия ² ; Руптура на слезката ²	
Нарушения на имунната система			Реакции на свръхчувствителност; Анафилаксия	
Нарушения на метаболизма и храненето			Повишаване на пикочната киселина	
Нарушения на	Главоболие ¹			

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелани реакции			
	Много чести (≥ 1/10)	Чести (≥ 1/100 до < 1/10)	Нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100)	Редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000)
нервната система				
Съдови нарушения			Синдром на нарушена капилярна пропускливост ¹	Аортит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Остър респираторен дистрес синдром ² ; Белодробни нежелани реакции (интерстициална пневмония, белодробен оток, белодробни инфилтрати и белодробна фиброза); Хемоптиза	Белодробен кръвоизлив
Стомашно-чревни нарушения	Гадене ¹			
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Синдром на Sweet (остра фебрилна неутрофилна дерматоза) ^{1,2} ; Кожен васкулит ^{1, 2}	Синдром на Stevens-Johnson
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Костна болка	Мускулно-скелетна болка (миалгия, артралгия, болка в крайниците, болка в гърба, мускулно-скелетна болка, болка във врата)		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Гломерулонефрит ²	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Болка на мястото на инжектиране ¹ Гръдна болка от несърдечен произход	Реакции на мястото на инжектиране ²	
Изследвания			Повишаване на лактатдехидрогеназата и алкалната фосфатаза ¹ ; Преходно повишаване на LFT's за ALT или AST ¹	

¹ Вижте точка “Описание на избрани нежелани реакции” по-долу.

² Тази нежелана реакция е идентифицирана в постмаркетинговата употреба, но не е наблюдавана в рандомизирани, контролирани клинични проучвания при възрастни. Категорията по честота е оценена чрез статистическо изчисление на базата на 1 576 пациенти, получаващи пегфилграстим в девет рандомизирани клинични проучвания.

Описание на избрани нежелани реакции

Съобщавани са нечести случаи на синдром на Sweet, въпреки че в някои случаи роля могат да играят и подлежащи хематологични злокачествени заболявания.

Съобщавани са нечести случаи на кожен васкулит при пациенти, лекувани с пегфилграстим. Механизмът на васкулита при пациенти, получаващи пегфилграстим, е неизвестен.

Реакции на мястото на инжектиране, включително еритем на мястото на инжектиране

(нечести), както и болка на мястото на инжектиране (чести), са наблюдавани при първоначално или последващо лечение с пегфилграстим.

Съобщавани са чести случаи на левкоцитоза ($WBC > 100 \times 10^9/l$) (вж. точка 4.4).

Обратими, леки до умерени повишавания на пикочната киселина и алкалната фосфатаза, без придружаващи клинични ефекти, са нечести; обратими, леки до умерени повишавания на лактатдехидрогеназата, без придружаващи клинични ефекти, са нечести при пациенти, получаващи пегфилграстим след цитотоксична химиотерапия.

Гадене и главоболие са наблюдавани много често при пациенти, получаващи химиотерапия.

При пациенти, получаващи пегфилграстим след цитотоксична химиотерапия, са наблюдавани нечести повишения в стойностите на чернодробните функционални тестове (LFTs) за аланин аминотрансфераза (ALT) или аспартат аминотрансфераза (AST). Тези повишения са преходни и стойностите се възстановяват до изходните.

Наблюдаван е повишен риск от МДС/ОМЛ след лечение с пегфилграстим съвместно с химиотерапия и/или лъчетерапия в епидемиологично проучване при пациенти с карцином на млечната жлеза и белия дроб (вж. точка 4.4).

Съобщавани са чести случаи на тромбоцитопения.

Съобщени са случаи на синдром на нарушена капилярна пропускливост при постмаркетинговата употреба на G-CSF. Те обикновено настъпват при пациенти с напреднали злокачествени заболявания, сепсис, приемащи няколко лекарства за химиотерапия или подложени на афереза (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Опитът при деца е ограничен. По-висока честота на сериозни нежелани реакции е била наблюдавана при по-малки деца на възраст 0-5 години (92%), в сравнение с по-големи деца на възраст 6-11 и 12-21 години, съответно (80% и 67%) и възрастни. Най-честата съобщавана нежелана реакция е костна болка (вж. точки 5.1 и 5.2).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Единични дози 300 µg/kg са прилагани подкожно на ограничен брой здрави доброволци и пациенти с недребноклетъчен рак на белия дроб, без сериозни нежелани реакции. Нежеланите реакции са подобни на тези при пациентите, получаващи по-ниски дози пегфилграстим.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: имуностимулатори, колония стимулиращи фактори; АТС код: L03AA13.

Nuvergia е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Човешкият G-CSF е гликопротеин, който регулира образуването и освобождаването на неутрофили от костния мозък. Пегфилграстим е ковалентно съединение на рекомбинантния метионил човешки G-CSF (r-metHuG-CSF) с една молекула 20 kDa PEG. Поради намаления бъбречен клирънс пегфилграстим е дългозадържаща се форма на филграстим. Пегфилграстим и филграстим показват еднакъв модел на действие, причинявайки значително увеличаване на броя на неутрофилите в периферната кръв в рамките на 24 часа, с малко увеличаване на моноцитите и/или лимфоцитите. Сходно с филграстим, неутрофилите, образувани в отговор на пегфилграстим, показват нормална или увеличена функция при тестове за хемотаксична и фагоцитна функция. Както и при останалите хемопоетични растежни фактори, G-CSF показва *in vitro* стимулиращи свойства върху човешките ендотелни клетки. G-CSF може да стимулира растежа на миелоидни клетки, включително малигненни клетки *in vitro*, сходен ефект може да бъде наблюдаван *in vitro* и при някои немиелоидни клетки.

В две рандомизирани, двойно-слепи, основни проучвания при пациенти с високорисков карцином на млечната жлеза II-IV стадий, провели миелосупресивна химиотерапия, състояща се от доксорубин и доцетаксел, употребата на единична доза пегфилграстим през цикъла намалява по същия начин продължителността на неутропенията и честотата на фебрилна неутропения, както и наблюдаваните при ежедневната употреба на филграстим (средно 11-дневно приложение). Съобщава се, че тази схема, при липсата на подкрепа от растежен фактор, води до средна продължителност на неутропения степен 4 от 5-7 дни и 30-40% честота на фебрилна неутропения. В едно проучване (n=157), при което е използвана 6 mg фиксирана доза пегфилграстим, средната продължителност на неутропенията степен 4 за групата на пегфилграстим е 1,8 дни, в сравнение с 1,6 дни в групата на филграстим (разлика 0,23 дни, 95% доверителен интервал -0,15, 0,63). За целия период на проучването, честотата на фебрилната неутропения е била 13% при пациенти, лекувани с пегфилграстим, в сравнение с 20% при пациенти, лекувани с филграстим (разлика 7%, 95% доверителен интервал от -19%, 5%). Във второ проучване (n=310), при което се използва адаптирана спрямо теглото доза (100 µg/kg), средната продължителност на неутропения степен 4 при групата с пегфилграстим е била 1,7 дни, в сравнение с 1,8 дни при групата с филграстим (разлика 0,03 дни доверителен интервал -0,36, 0,30). Общата честота на фебрилната неутропения е била 9% при пациенти, лекувани с пегфилграстим и 18% при пациентите, лекувани с филграстим (разлика 9%, 95% доверителен интервал от -16,8%, -1,1%).

В плацебо-контролирано, двойно-сляпо проучване при пациенти с карцином на млечната жлеза, ефектът на пегфилграстим върху честотата на фебрилна неутропения е бил оценяван след прилагане на химиотерапевтична схема, свързана с фебрилна неутропения при честота 10-20% (доцетаксел 100 mg/m² на всеки 3 седмици за 4 цикъла). Рандомизирани са били деветстотин двайсет и осем пациенти, така че са получавали или една доза пегфилграстим, или плацебо приблизително 24 часа (ден 2) след химиотерапията при всеки цикъл. Честотата на фебрилната неутропения е била по-ниска за пациентите, рандомизирани да получават пегфилграстим, в сравнение с плацебо (1% спрямо 17%, p < 0,001). Честотата на хоспитализациите и i.v. употребата на антиинфекциозни средства, свързана с клиничната диагноза фебрилна неутропения, е била по-ниска в групата на пегфилграстим, в сравнение с групата на плацебо (1% спрямо 14%, p < 0,001; и 2% спрямо 10%, p < 0,001).

В малко (n=83), рандомизирано, двойно-сляпо проучване фаза II при пациенти, получаващи химиотерапия по повод *de novo* остра миелоидна левкемия, е сравняван пегфилграстим (единична доза 6 mg) с филграстим, приложени по време на индукционна химиотерапия. Установено е, че медианата на времето за възстановяване от тежка неутропения е било 22 дни и при двете терапевтични групи. Не е изследван резултатът за продължителен период от време (вж. точка 4.4).

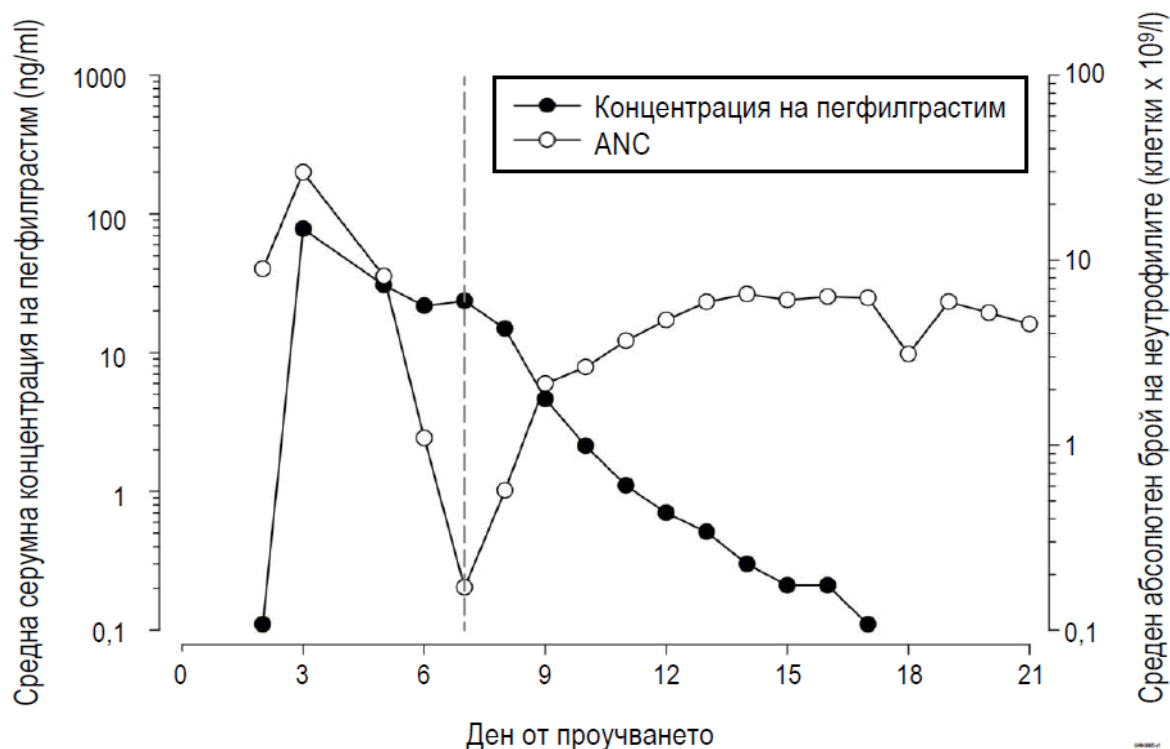
В многоцентрово, рандомизирано, открито проучване фаза II (n=37) при педиатрични пациенти със сарком, получаващи 100 µg/kg пегфилграстим след 1 цикъл на химиотерапия с

винкристин, доксорубицин и циклофосфамид (VAdriaC/IE), е била наблюдавана по-голяма продължителност на тежка неутропения (неутрофили $< 0,5 \times 10^9/l$) при по-малки деца на възраст 0-5 години (8,9 дни), в сравнение с по-големи деца на възраст 6-11 години и 12-21 години (съответно 6 дни и 3,7 дни) и възрастни. В допълнение е била наблюдавана по-висока честота на фебрилна неутропения при по-малки деца на възраст 0-5 години (75%), в сравнение с по-големи деца на възраст 6-11 години и 12-21 години (съответно 70% и 33%) и възрастни (вж. точки 4.8 и 5.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

След единична подкожна доза пегфилграстим, пикови серумни концентрации на пегфилграстим се достигат на 16 до 120 час след прилагането и серумните концентрации на пегфилграстим се поддържат през целия период на неутропения след миелосупресивна химиотерапия. Елиминирането на пегфилграстим е с нелинеен ход по отношение на дозата; серумният клирънс на пегфилграстим намалява с увеличаване на дозата. Изглежда пегфилграстим се елиминира основно чрез неутрофилно-медиран клирънс, който при по-високи дози се насища. В съответствие с механизма на саморегулация на клирънса, серумната концентрация на пегфилграстим намалява бързо в началото на неутрофилното възстановяване (вж. фигура 1).

Фигура 1. Профил на средната серумна концентрация на пегфилграстим и на абсолютния брой на неутрофилите (ANC) при пациенти, лекувани с химиотерапия, след инжектиране на единична доза 6 mg



Поради неутрофил-медирания механизъм на клирънса, не се очаква фармакокинетиката на пегфилграстим да бъде повлияна при бъбречно или чернодробно увреждане. В едно открито проучване с единична доза ($n=31$) е установено, че различните стадии на бъбречно увреждане, включително терминално бъбречно заболяване, не са оказали влияние върху фармакокинетиката на пегфилграстим.

Старческа възраст

Ограничени данни показват, че фармакокинетиката на пегфилграстим при пациенти в старческа

възраст (> 65 години) е сходна с тази при възрастни.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на пегфилграстим е била изследвана при 37 педиатрични пациенти със сарком, които са получавали 100 µg/kg пегфилграстим след приключване на VAdriaC/IE химиотерапия. Групата в най-младата възраст (0-5 години) е имала по-висока средна експозиция на пегфилграстим (AUC) ($\pm$ стандартно отклонение) ($47,9 \pm 22,5$ µg·час/ml), отколкото по-големите деца на възраст 6-11 години и 12-21 години (съответно $22,0 \pm 13,1$ µg·час/ml и $29,3 \pm 23,2$ µg·час/ml) (вж. точка 5.1). С изключение на групата в най-младата възраст (0-5 години), средната AUC при педиатрични пациенти изглежда подобна на тази при възрастни пациенти с високорисков карцином на млечната жлеза II-IV стадий и които получават 100 µg/kg пегфилграстим след приключване на доксорубицин/доцетаксел (вж. точки 4.8 и 5.1).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни от конвенционалните изпитвания за токсичност при многократно прилагане показват очакваните фармакологични ефекти, включващи повишаване на броя на левкоцитите, миелоидна хиперплазия в костния мозък, екстрамедуларна хемопоеза и увеличаване на слезката.

Не се наблюдават нежелани ефекти в поколението на бременни плъхове, получавали пегфилграстим подкожно, но при зайци е доказано, че пегфилграстим причинява ембрио/фетална токсичност (загуба на ембриона) в кумулативни дози, надхвърлящи приблизително 4 пъти препоръчителната доза при хора, което не е наблюдавано, когато бременни зайци са били изложени на препоръчителната доза при хора. При проучвания при плъхове е доказано, че пегфилграстим може да преминава през плацентата. Проучвания при плъхове показват, че репродуктивните способности, фертилитетът, естралният цикъл, дните между чифтосването и коитуса и интраутеринната преживяемост не се повлияват от пегфилграстим, приложен подкожно. Значението на тези находки за човека е неизвестно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев ацетат трихидрат
Ледена оцетна киселина
Сорбитол (E420)
Полисорбат 20
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, особено с разтвори на натриев хлорид.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Nuvergia може да се излага на стайна температура (не над 25°C) еднократно за максимален

период от 15 дни. Nyvergia, оставен на стайна температура за повече от 15 дни, трябва да се изхвърли.

Да не се замразява. Случайното излагане на температури на замръзване еднократно за период по-малък от 24 часа не повлиява неблагоприятно стабилността на Nyvergia.

Съхранявайте опаковката в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с гумена запушалка, игла от неръждаема стомана и капачка на иглата с автоматичен предпазител. Буталото на спринцовката и капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка не съдържат естествен каучук (производно на латекс).

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,6 ml инжекционен разтвор.

Опаковка с една предварително напълнена спринцовка, поставена в картонена опаковка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Преди употреба разтворът Nyvergia трябва да се провери визуално за наличие на частици. Трябва да се инжектира само разтвор, който е бистър и безцветен.

Прекаленото разклащане може да доведе до агрегация на пегфилграстим, правейки го биологично неактивен.

Оставете предварително напълнената спринцовка да достигне стайна температура за 30 минути преди инжектиране.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1486/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18 ноември 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nuvergia 6 mg инжекционен разтвор
пегфилграстим

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 6 mg пегфилграстим в 0,6 ml (10 mg/ml) инжекционен разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев ацетат трихидрат, ледена оцетна киселина, сорбитол (E420), полисорбат 20, вода за инжекции. За повече информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба с автоматичен предпазител на иглата.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Важно: преди работа с предварително напълнената спринцовка прочетете листовката.
За подкожно приложение.

6 СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Избягвайте енергично разклащане.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1486/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Повдигнете тук, за да отворите.

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Nyvepria

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ЕДИНИЧНАТА ОПАКОВКА НА СПРИНЦОВКАТА

ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА НА СПРИНЦОВКА С АВТОМАТИЧЕН ПРЕДПАЗИТЕЛ НА ИГЛАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Нувергiа 6 mg инжекционен разтвор
пегфилграстим

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Важно: преди работа с предварително напълнената спринцовка прочетете листовката.
За подкожно приложение.

6 СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Избягвайте енергично разклащане.

8. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Повдигнете тук, за да отворите.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ПЪРВИЧНИ
ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Нувергiа 6 mg инжекция
пегфилграстим
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,6 ml

6. ДРУГО

Pfizer Europe MA EEIG

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Nyverpia 6 mg инжекционен разтвор пегфилграстим (pegfilgrastim)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Nyverpia и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Nyverpia
3. Как да използвате Nyverpia
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Nyverpia
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Nyverpia и за какво се използва

Nyverpia съдържа активното вещество пегфилграстим. Nyverpia се използва при пациенти, лекувани с цитотоксична химиотерапия (лекарства, които разрушават бързоделящите се клетки), за да се намали продължителността на неутропенията (нисък брой на неутрофилите, вид бели кръвни клетки), и за да се предотврати фебрилна неутропения (нисък брой бели кръвни клетки, придружен с повишена температура). Nyverpia е за употреба при възрастни пациенти на възраст на и над 18 години.

Белите кръвни клетки са важни в борбата с инфекциите. Ако броят на белите кръвни клетки спадне до много ниски нива, в резултат от цитотоксичната химиотерапия, организмът Ви може да не се пребори с микроорганизмите и това може да повиши вероятността от инфекция. Пегфилграстим е много сходен с естествен белтък в тялото, наречен гранулоцит-колония стимулиращ фактор и той действа, за да подпомогне Вашия костен мозък да произвежда повече бели кръвни клетки, които помагат на Вашия организъм в борбата с инфекциите.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Nyverpia

Не използвайте Nyverpia

- ако сте алергични към пегфилграстим, филграстим или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Nyverpia:

- ако наскоро сте имали сериозна белодробна инфекция (пневмония), течност в белите дробове (белодробен оток), възпаление на белите дробове (интерстициална белодробна болест) или необичайни промени в рентгенографията на гръдния кош (белодробни

инфилтрати).

- ако знаете за някакви отклонения в броя на кръвните клетки (напр. повишаване на белите кръвни клетки или анемия), или намален брой на тромбоцитите (тромбоцитопения), което намалява способността на кръвта да се съсирва. Вашият лекар може да пожелае да Ви наблюдава по-внимателно.
- ако имате сърповидно-клетъчна анемия. Вашият лекар може да следи по-внимателно състоянието Ви.

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, докато използвате Nyvergia:

- ако сте пациент с карцином на млечната жлеза или белия дроб, пегфилграстим в комбинация с химиотерапия и/или лъчетерапия може да повиши риска от предраково кръвно състояние, наречено миелодиспластичен синдром (МДС), или рак на кръвта, наречен остра миелоидна левкемия (ОМЛ). Симптомите може да включват умора, треска и лесно посиняване или кървене.
- ако получите алергична реакция, включително слабост, понижаване на кръвното налягане, затруднено дишане, подуване на лицето, устните, езика или други части на тялото (анафилаксия), зачервяване по тялото и лицето, кожен обрив или сърбеж по кожата или участъци от кожата със сърбеж.
- ако имате кашлица, повишена температура или затруднено дишане. Това може да са признаци на остър респираторен дистрес синдром (ОРДС).
- ако имате някоя от следните нежелани реакции:
 - подуване или подпухналост, по-рядко уриниране, затруднено дишане, подуване на корема и чувство за пълнота, и общо чувство на умора.Това може да са симптоми на заболяване, наречено „синдром на нарушена капилярна пропускливост“, което причинява изтичане на кръв от малките кръвоносни съдове в тялото. Вижте точка 4.
- ако получите болка в горната лява част на корема или болка във върха на рамото. Това може да е признак на проблем със слезката (спленомегалия).
- ако получите треска, коремна болка, неразположение и болка в гърба, това може да са симптоми на възпаление на аортата (големият кръвоносен съд, който пренася кръвта от сърцето към останалата част на тялото). Това нарушение може да възникне рядко при раково болни пациенти и при здрави донори.

Вашият лекар ще проследява с тестове кръвта и урината Ви редовно, тъй като Nyvergia може да увреди бъбреците Ви (гломерулонефрит).

Съобщава се за тежки кожни реакции (синдром на Стивънс-Джонсън); заболяване на кожата, което причинява болезнени мехури и язви по кожата и лигавиците, особено в устата) при употребата на пегфилграстим. Спрете употребата на Nyvergia и незабавно потърсете медицинска помощ, ако забележите някой от следните симптоми: червеникави, подобни на мишена петна или кръгли плаки, често с мехури в средата, белене на кожата, язви в устата, гърлото, носа, гениталиите и очите, и може да се предшества от повишена температура и грипоподобни симптоми. Вижте точка 4.

Трябва да говорите с Вашия лекар относно рисковете за развитие на рак на кръвта. Ако развиете, или има вероятност да развиете рак на кръвта, не трябва да използвате Nyvergia, освен ако не е препоръчано от Вашия лекар.

Загуба на отговор към пегфилграстим

Ако лечението с пегфилграстим не действа или спре да действа, Вашият лекар ще изследва причините за това, включително дали сте развили антитела, които неутрализират активността на пегфилграстим.

Деца и юноши

Nyvergia не се препоръчва за употреба при деца и юноши, тъй като няма достатъчно информация относно неговата безопасност и ефективност.

Други лекарства и Nyvergia

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро се приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Nyvergia не е проучван при бременни жени. Поради това Вашият лекар може да реши, че не трябва да използвате това лекарство.

Ако забременеете по време на лечението с Nyvergia, говорете с Вашия лекар.

Трябва да преустановите кърменето, ако използвате Nyvergia, освен ако Вашият лекар не Ви е посъветвал друго.

Шофиране и работа с машини

Nyvergia не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Nyvergia съдържа сорбитол (E420) и натрий

Това лекарство съдържа 30 mg сорбитол във всяка предварително напълнена спринцовка, което е еквивалентно на 50 mg/ml. Трябва да се има предвид адитивният ефект на съпътстващо прилагани лекарствени продукти, съдържащи сорбитол (или фруктоза), както и хранителният прием на сорбитол (или фруктоза).

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий на доза 6 mg, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Nyvergia

Nyvergia е за употреба при възрастни на 18 години и повече.

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е една подкожна инжекция от 6 mg (инжекция под кожата) с използване на предварително напълнена спринцовка и трябва да бъде приложена най-малко 24 часа след последната Ви доза химиотерапия в края на всеки цикъл химиотерапия.

Самостоятелно инжектиране на Nyvergia

Вашият лекар може да реши, че ще бъде по-удобно за Вас, ако сами си инжектирате Nyvergia. Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да си поставяте инжекциите самостоятелно. Не се опитвайте да си поставяте инжекции сами, ако не сте обучени.

За указания относно това как да си инжектирате Nyvergia, прочетете точката в края на тази листовка.

Не разклащайте Nyvergia енергично, защото това може да повлияе на неговата активност.

Ако сте приложили повече от необходимата доза Nyvergia

Ако сте приложили повече от необходимата доза Nyvergia, Вие трябва да се свържете за съвет с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Ако сте пропуснали да инжектирате Nyvergia

Ако си поставяте сами инжекцията и сте пропуснали дозата си Nyvergia, свържете се с Вашия

лекар, за да обсъдите кога да инжектирате следващата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Трябва да кажете на Вашия лекар незабавно, ако имате някоя от следните нежелани реакции:

- подуване или подпухналост, по-рядко уриниране, затруднено дишане, подуване на корема и чувство за пълнота и общо чувство на умора. Тези симптоми обикновено се развиват бързо.

Те може да са симптоми на заболяване, което се среща нечесто (може да засегне до 1 на 100 души), наречено „синдром на нарушена капилярна пропускливост”, което причинява изтичане на кръв от малките кръвоносни съдове в тялото и се нуждае от спешно лечение.

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души

- болка в костите. Вашият лекар ще Ви каже какво да приемате, за да облекчите болката;
- гадене и главоболие.

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- болка в мястото на инжектиране;
- болки по цялото тяло, ставите и мускулите;
- могат да се появят промени в кръвта, но те ще бъдат установени при рутинни кръвни изследвания. За кратък период броят на белите кръвни клетки може да бъде увеличен. Може да бъде намален броят на тромбоцитите, което може да доведе до поява на синини;
- болка в гърдите, която не е свързана със сърдечни нарушения.

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

- алергичен тип реакции, включително зачервяване по тялото и лицето, кожен обрив и надигнати участъци от кожата със сърбеж;
- сериозни алергични реакции, включително анафилаксия (слабост, спадане на артериалното налягане, затруднено дишане, оток на лицето);
- увеличен размер на слезката (слезката е орган, разположен в корема вляво на стомаха, участващ в производството и премахването на кръвни клетки, и образува част от имунната система). Кажете на Вашия лекар, ако имате увеличаване на обема от лявата страна на корема;
- руптура на слезката, която може да бъде с летален изход. Свържете се с Вашия лекар незабавно, ако почувствате болка в горната лява част на корема или болка в лявото рамо, тъй като това може да е свързано с проблем със слезката Ви;
- проблеми с дишането. Ако имате кашлица, повишена температура и затруднено дишане, моля, уведомете Вашия лекар;
- синдром на Суит (тъмновиолетови, надигнати, болезнени лезии по крайниците и понякога по лицето и шията с повишена температура;
- кожен васкулит (възпаление на кръвоносните съдове на кожата);
- увреждане на бъбреците Ви (наречено гломерулонефрит);
- зачервяване на мястото на инжектиране;
- кашлица с кръв (хемоптиза).
- кръвни нарушения (миелодиспластичен синдром [МДС] или остра миелоидна левкемия [ОМЛ]).

Редки: може да засегнат до 1 на 1 000 души

- възпаление на аортата (големият кръвоносен съд, който пренася кръвта от сърцето към останалата част на тялото), вижте точка 2;
- кръвене от белия дроб (белодробен кръвоизлив);
- синдром на Стивънс-Джонсън, който може да се прояви като червеникави, подобни на мишена петна или кръгли плаки, често с мехури в средата, по тялото, белене на кожата, язви в устата, гърлото, носа, гениталиите и очите, може да се предшества от повишена температура и грипозни симптоми. Спрете употребата на Nyvergia, ако развиете тези симптоми, и се свържете с Вашия лекар, или потърсете незабавно медицинска помощ. Вижте също точка 2.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Nyvergia

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и върху етикета на спринцовката, след „Годен до:” и „EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Можете да извадите Nyvergia от хладилника и да го съхранявате на стайна температура (не над 25°C) за не повече от 15 дни. След като веднъж спринцовката е извадена от хладилника и е достигнала стайна температура (не над 25°C), тя трябва да се използва до 15 дни или да се изхвърли.

Да не се замразява. Nyvergia може да се използва, ако случайно е замразен еднократно за период по-малък от 24 часа.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че е мътно или ако има частици в него.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Nyvergia

- Активно вещество: пегфилграстим. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 6 mg пегфилграстим в 0,6 ml разтвор.
- Други съставки: натриев ацетат трихидрат, ледена оцетна киселина, сорбитол (E420), полисорбат 20 и вода за инжекции (вижте точка 2 „Nyvergia съдържа сорбитол (E420) и натриев ацетат“).

Как изглежда Nyverria и какво съдържа опаковката

Nyverria е бистър, безцветен инжекционен разтвор, без наличие на видими частици, в предварително напълнена спринцовка (6 mg/0,6 ml).

Всяка опаковка съдържа 1 предварително напълнена стъклена спринцовка с прикрепена игла от неръждаема стомана и капачка на иглата и автоматичен предпазител на иглата.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

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

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

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

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

Malta
Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

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

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

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

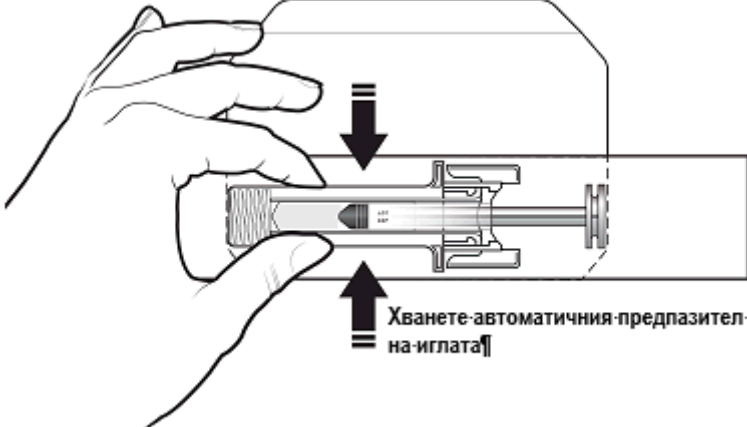
Дата на последно одобрение на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

Указания за използване на Nuvergia:	
Ръководство за частите	
Преди употреба	След употреба
 Бутало Място за хващане Етикет и срок на годност Предпазител на иглата Тяло на спринцовката Лекарство Поставена капачка на иглата	 Използвано бутало Разпънат предпазител на иглата Свалена капачка на иглата

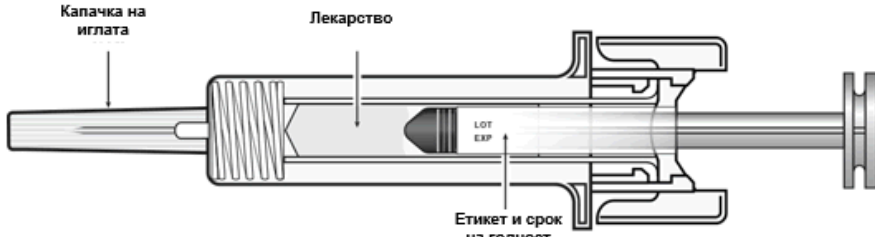
Важно	
Прочетете тази важна информация, преди да използвате Nyvergia предварително напълнена спринцовка с автоматичен предпазител на иглата: - Важно е да не си поставяте сами инжекцията, ако не сте били обучени от Вашия лекар или медицински специалист. Ако имате въпроси за това как да поставите инжекцията, моля, потърсете помощ от Вашия лекар или медицински специалист. - Уверете се, че името на Nyvergia е изписано върху картонената опаковка и върху предварително напълнената спринцовка. - Проверете картонената опаковка и предварително напълнената спринцовка, за да се уверите, че количеството на активното вещество в дозата е 6 mg (6 mg/0,6 ml). - Nyvergia се прилага като инжекция в тъканта точно под кожата (подкожна инжекция). ✗ Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако срокът на годност е изтекъл (датата, на която си поставяте инжекцията, е след последния ден на месеца, отбелязан върху опаковката). ✗ Не сваляйте капачката на иглата от предварително напълнената спринцовка, докато не сте готови да инжектирате. ✗ Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако е била изпусната върху твърда повърхност. Използвайте нова предварително напълнена спринцовка и се обадете на Вашия лекар или медицински специалист. ✗ Не активирайте предварително напълнената спринцовка преди инжектиране. ✗ Не махайте прозрачния автоматичен предпазител на иглата от предварително напълнената спринцовка. ✗ Не отстранявайте отлепващия се етикет от тялото на предварително напълнената спринцовка, преди да си инжектирате лекарството. Обадете се на Вашия лекар или медицински специалист, ако имате някакви въпроси.	

Стъпка 1: Подготовка	
A	Извадете картонената опаковка с предварително напълнената спринцовка от хладилника. Извадете вътрешната опаковка с предварително напълнената спринцовка от външната опаковката, като отлепите покритието и съберете консумативите, които са необходими за Вашата инжекция: тампони, напоени със спирт, памучен тампон или марля, лейкопласт и контейнер за остри отпадъци (не са включени в опаковката).
За по-комфортна инжекция оставете предварително напълнената спринцовка на стайна температура (не над 25°C) за около 30 минути преди инжектиране. Измийте старателно ръцете си със сапун и вода. Поставете новата предварително напълнена спринцовка и останалите консумативи върху чиста, добре осветена работна повърхност. ✗ Не затопляйте спринцовката с помощта на източник на топлина като гореща вода или микровълнова фурна. ✗ Не оставяйте предварително напълнената спринцовка, изложена на пряка слънчева светлина. ✗ Не разклащайте предварително напълнената спринцовка. • Съхранявайте предварително напълнените спринцовки на място, недостъпно за деца.	

Б	Отворете вътрешната опаковка със спринцовката, като отлепите покритието. Хванете автоматичния предпазител на иглата на предварително напълнената спринцовка, за да я извадите от опаковката.  Хванете автоматичния предпазител на иглата
---	--

От съображения за безопасност:

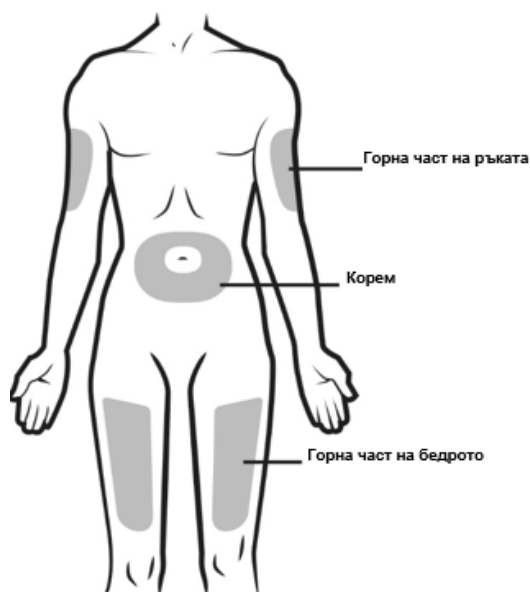
- ✗ **Не** хващайте буталото.
- ✗ **Не** хващайте капачката на иглата.

В	Проверете лекарството и предварително напълнената спринцовка.  Капачка на иглата Лекарство LOT EXP Етикет и срок на годност ✗ Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако: • Лекарството е мътно или има частици в него. То трябва да е бистра и безцветна течност. • Някоя част изглежда счупена или повредена. • Капачката на иглата липсва или не е здраво прикрепена. • Изтекъл е последният ден от посочения месец на срока на годност, отпечатан върху етикета. При всички случаи се обадете на Вашия лекар или медицински специалист.
---	--

Стъпка 2: Пригответе се

А

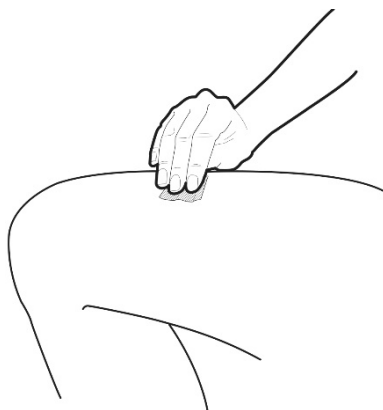
Измийте старателно ръцете си. Подгответе и почистете мястото на инжектиране.



Може да използвате:

- Горната част на бедрото.
- Корема, с изключение на областта от 5 см около пъпа.
- Външната страна на горната част на ръката (само ако някой друг Ви поставя инжекцията).

Почистете мястото на инжектиране с тампон, напоен със спирт. Оставете кожата Ви да изсъхне.



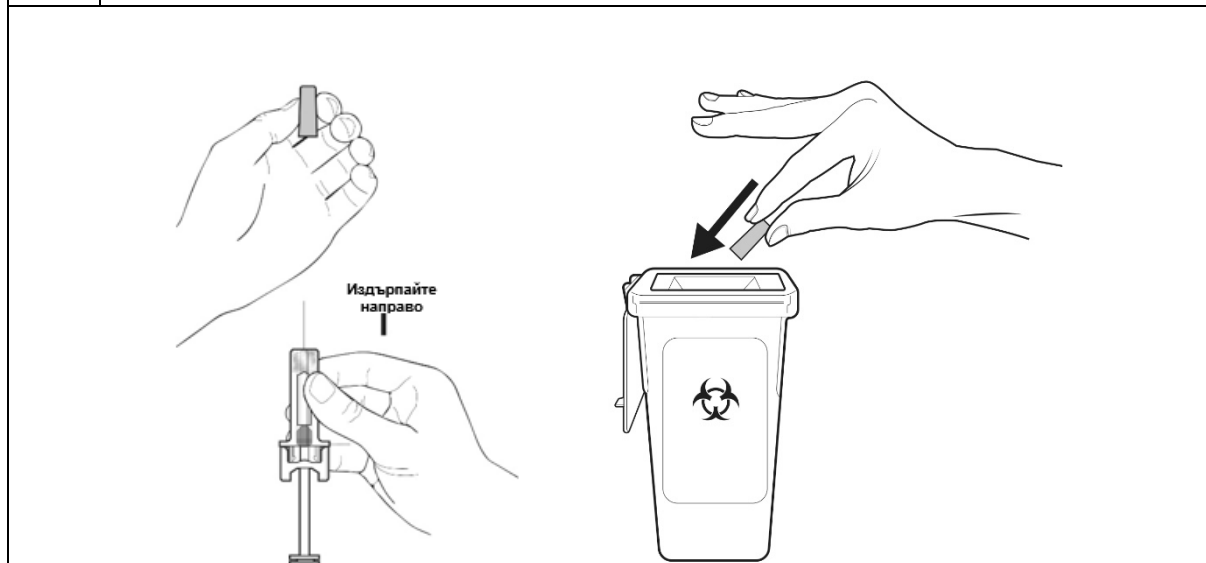
✗

Не докосвайте мястото на инжектиране преди поставяне на инжекцията.



Не инжектирайте в области, където кожата е болезнена, насинена, зачервена или твърда. Избягвайте да инжектирате в области с белези или стрии.

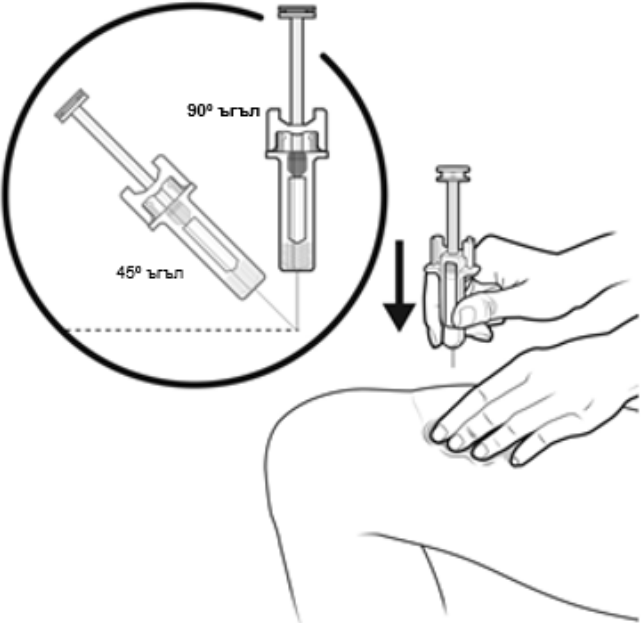
Б	Дръжте предварително напълнената спринцовка за автоматичния предпазител на иглата. Внимателно издърпайте капачката на иглата нагоре и далеч от тялото си. Изхвърлете предпазителя на иглата в контейнера за остри отпадъци. Не поставяйте отново капачката.
---	---



В	Захванете кожата на мястото на инжектиране, за да създадете устойчива повърхност.
---	--

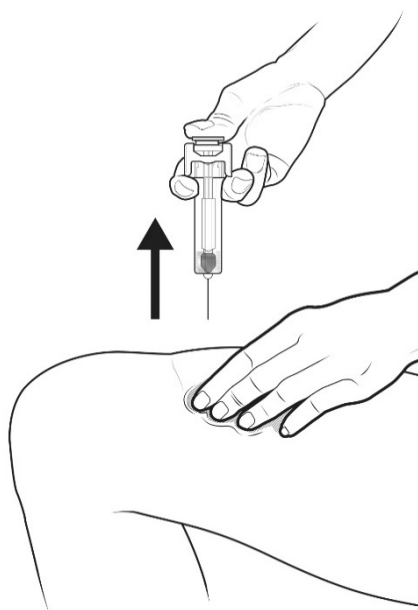


Важно е да държите кожата захваната при инжектирането.

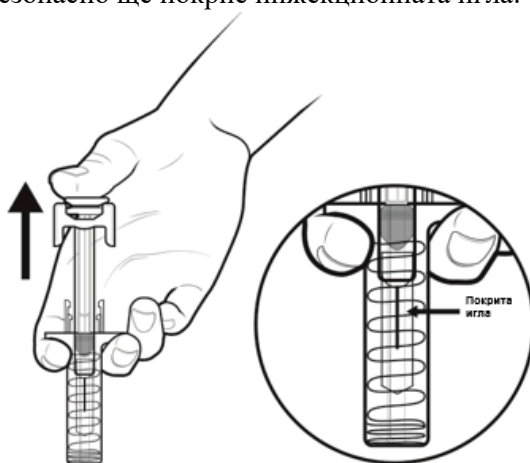
Стъпка 3: Инжектирайте	
А	Дръжте захванатата кожна гънка. ВЪВЕДЕТЕ иглата в кожата под ъгъл от 45 до 90 градуса.
 ✗ Не докосвайте почистената област от кожата.	

Б	НАТИСНЕТЕ буталото с бавен и постоянен натиск, докато то достигне дъното.
	

В

Когато спринцовката е празна, **ОТСТРАНЕТЕ** спринцовката от кожата.

След освобождаване на буталото, автоматичният предпазител на иглата на предварително напълнената спринцовка безопасно ще покрие инжекционната игла.



✗

Не поставяйте капачката на иглата отново върху използваните предварително напълнени спринцовки.



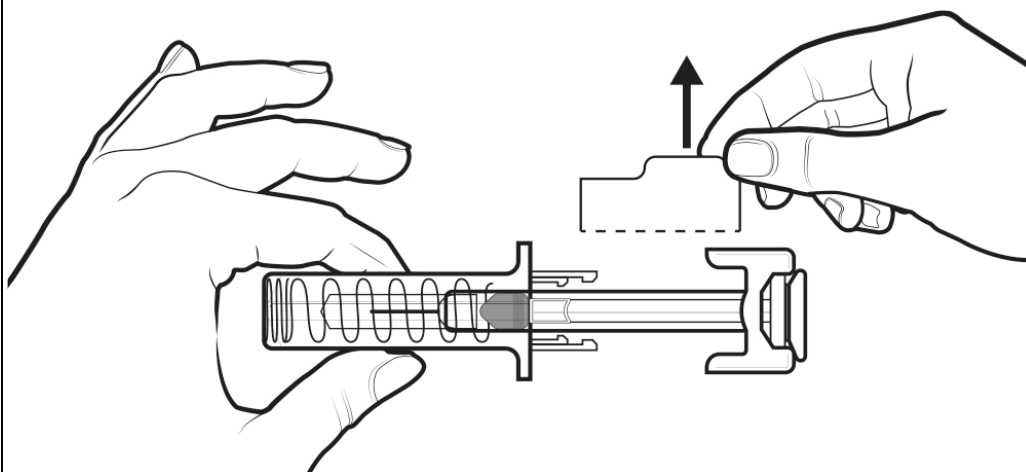
Когато отстраните спринцовката, ако изглежда така, че лекарството все още е в цилиндъра на спринцовката, това означава, че не сте получили пълната доза.

Незабавно се обадете на Вашия лекар или медицински специалист.

Само за медицински специалисти

Търговското име и партидният номер на прилагания продукт трябва да бъдат отбелязани ясно в досието на пациента.

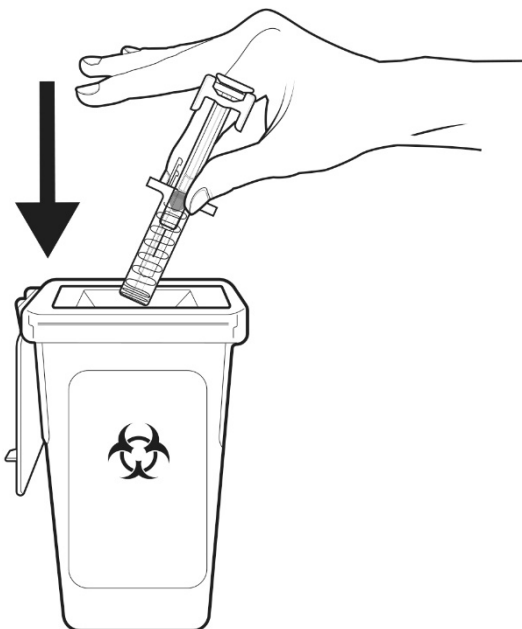
Отстранете и запазете етикета на предварително напълнената спринцовка.



Завъртете буталото, за да преместите етикета в положение, при което може да отстраните етикета на спринцовката.

Стъпка 4: Завършете

A Изхвърлете използваната предварително напълнена спринцовка и другите консумативи в контейнер за остри отпадъци.



Лекарствата трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

Съхранявайте спринцовката и контейнера за остри отпадъци на място, недостъпно за деца.

- ✗ **Не** използвайте повторно предварително напълнената спринцовка.
- ✗ **Не** рециклирайте предварително напълнените спринцовки и не ги изхвърляйте в контейнера за домашни отпадъци.

Б	Проверете мястото на инжектиране.
Ако има кръв, притиснете памучен тампон или марля върху мястото на инжектиране. Не разтривайте мястото на инжектиране. Ако е необходимо, поставете лейкопласт.	