

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nyvepria 6 mg injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 6 mg pegfilgrastim* i 0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning. Konsentrasjonen er 10 mg/ml basert på kun protein**.

*Produsert i *Escherichia coli*-celler ved rekombinant DNA-teknologi og påfølgende konjugering med polyetylenglykol (PEG).

**Konsentrasjonen er 20 mg/ml dersom PEG-enheten er inkludert.

Legemidlets potens bør ikke sammenlignes med potensen til andre pegylerte eller ikke-pegylerte proteiner av samme terapeutiske klasse. For nærmere informasjon, se pkt. 5.1.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 30 mg sorbitol (E420) (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon).

Klar, fargeløs injeksjonsvæske, oppløsning uten synlige partikler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Reduksjon i varigheten av nøytropeni og forekomsten av febril nøytropeni hos voksne pasienter behandlet med cytotoxisk kjemoterapi for malignitet (med unntak av kronisk myelogen leukemi og myelodysplastiske syndromer).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Nyvepria skal startes opp og overvåkes av lege med erfaring innen onkologi og/eller hematologi.

Dosering

Én 6 mg dose (én ferdigfylt sprøyte) av Nyvepria anbefales for hver kjemoterapisyklus, gitt minst 24 timer etter cytotoxisk kjemoterapi.

Spesielle pasientgrupper

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen doseendring anbefales hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, inkludert pasienter med terminal nyresvikt.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av pegfilgrastim hos barn og ungdom har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Nyvepria injiseres subkutant.

Injeksjonene skal gis i lår, mage eller overarm.

For instruksjoner om håndtering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Begrensede kliniske data indikerer en sammenlignbar effekt på tid til bedring for alvorlig nøytropeni fra pegfilgrastim til filgrastim hos pasienter med *de novo* akutt myelogen leukemi (AML) (se pkt. 5.1). De langvarige effektene av pegfilgrastim er imidlertid ikke fastslått for AML, og derfor skal legemidlet brukes med forsiktighet i denne pasientgruppen.

Granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF) kan fremme vekst av myeloide celler *in vitro*, og lignende effekt kan ses på enkelte ikke-myeloide celler *in vitro*.

Sikkerhet og effekt av pegfilgrastim er ikke undersøkt hos pasienter med myelodysplastisk syndrom, kronisk myelogen leukemi og hos pasienter med sekundær AML. Legemidlet skal derfor ikke brukes hos disse pasientene. Spesiell forsiktighet må utvises for å skille diagnosen blast-celle-transformasjon ved kronisk myelogen leukemi fra AML.

Sikkerhet og effekt ved administrering av pegfilgrastim til pasienter < 55 år med cytogenetikk t(15;17) og med *de novo* AML er ikke fastslått.

Sikkerhet og effekt av pegfilgrastim er ikke undersøkt hos pasienter som mottar høydose-kjemoterapi. Dette legemidlet skal ikke benyttes til å øke dosen av cytotoxisk kjemoterapi utover fastslått doseringsregime.

Pulmonale bivirkninger

Det er rapportert om pulmonale bivirkninger, særlig interstitiell pneumoni, etter administrasjon av G-CSF. Pasienter som nylig har hatt lungeinfiltrater eller lungebetennelse, kan være utsatt for høyere risiko (se pkt. 4.8).

Lungesyntomer som hoste, feber og dyspné i forbindelse med radiologiske tegn på lungeinfiltrater og svekkelse av lungefunksjon sammen med økt nøytrofiltall kan være tidlige tegn på akutt lungesviktsyndrom (ARDS). I slike tilfeller bør pegfilgrastim seponeres etter legens vurdering og

passende behandling gis (se pkt. 4.8).

Glomerulonefritt

Det har vært rapportert om glomerulonefritt hos pasienter som har fått filgrastim og pegfilgrastim. Generelt opphørte glomerulonefritthendelsene etter dosereduksjon eller seponering av filgrastim og pegfilgrastim. Overvåkning av urinanalyse anbefales.

Kapillærlekkasjesyndrom

Det er rapportert om kapillærlekkasjesyndrom etter administrasjon av G-CSF, som kjennetegnes ved hypotensjon, hypoalbuminemi, ødem og hemokonsentrasjon. Pasienter som utvikler symptomer på kapillærlekkasjesyndrom, må overvåkes nøye og motta standard symptomatisk behandling, som kan inkludere behov for intensiv behandling (se pkt. 4.8).

Splenomegali og miltruftur

Generelt asymptomatiske tilfeller av splenomegali og tilfeller av miltruftur, inkludert tilfeller med dødelig utgang, har vært rapportert etter administrasjon av pegfilgrastim (se pkt. 4.8). Miltstørrelsen må derfor overvåkes nøye (f.eks. ved klinisk undersøkelse, ultralyd). En miltruftur-diagnose bør vurderes hos pasienter som rapporterer om smerter i øvre del av venstre mageregion eller smerter ytterst i skulderen.

Trombocytopeni og anemi

Behandling med pegfilgrastim alene utelukker ikke trombocytopeni og anemi fordi full dose myelosuppressiv kjemoterapi opprettholdes i henhold til foreskrevet skjema. Regelmessig overvåking av blodplatetallet og hematokrit anbefales. Det bør utvises varsomhet ved administrering av enkeltstående eller kombinerte kjemoterapimidler som er kjent for å forårsake alvorlig trombocytopeni.

Myelodysplastisk syndrom og akutt myeloid leukemi i bryst- og lungekreftpasienter

I observasjonsstudier etter markedsføring har pegfilgrastim kombinert med kjemoterapi og/eller radioterapi blitt assosiert med utvikling av myelodysplastisk syndrom (MDS) og akutt myeloid leukemi (AML) i bryst- og lungekreftpasienter (se pkt. 4.8). Bryst- og lungekreftpasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på MDS/AML.

Sigdcelleanemi

Sigdcellekrise har vært forbundet med bruk av pegfilgrastim hos pasienter med heterozygote tilstander uten anemi (sickle-cell trait) eller sigdcelleanemi (se pkt. 4.8). Leger skal derfor utvise forsiktighet når pegfilgrastim forskrives til pasienter med heterozygote tilstander uten anemi (sickle-cell trait) eller sigdcelleanemi. De skal overvåke relevante kliniske parametre og laboratoriestatus og være oppmerksom på en mulig sammenheng mellom dette legemidlet og forstørrelse av milten og vaso-okklusjon.

Leukocytose

Leukocytall på $100 \times 10^9/l$ eller mer har vært observert hos mindre enn 1 % av de pasientene som får pegfilgrastim. Det har ikke vært rapportert bivirkninger som direkte kan tilskrives denne graden av leukocytose. En slik økning i leukocytter er forbigående, blir vanligvis observert 24 til 48 timer etter administrasjon og stemmer overens med de farmakodynamiske effektene av dette legemidlet. I tråd med de kliniske effektene og risiko for leukocytose bør leukocytallet måles regelmessig under behandlingen. Dersom leukocytallet overstiger $50 \times 10^9/l$ etter det forventet laveste punktet (nadir), skal dette legemidlet seponeres straks.

Overfølsomhet

Det er rapportert om overfølsomhet, herunder anafylaktiske reaksjoner, som har inntruffet ved innledende eller påfølgende behandling hos pasienter behandlet med pegfilgrastim. Pegfilgrastim må seponeres permanent hos pasienter med klinisk signifikant overfølsomhet. Ikke administrer pegfilgrastim til pasienter med kjent overfølsomhet for pegfilgrastim eller filgrastim. Ved alvorlige allergiske reaksjoner må det gis egnet terapi, med tett oppfølging av pasienten over flere dager.

Stevens-Johnson-syndrom

Stevens-Johnson-syndrom (SJS), som kan være livstruende eller dødelig, har i sjeldne tilfeller blitt rapportert ved behandling med pegfilgrastim. Hvis pasienten har utviklet SJS etter bruk av pegfilgrastim, må behandling med pegfilgrastim ikke på noe tidspunkt startes opp igjen hos denne pasienten (se også pkt. 4.8).

Immunogenisitet

Som med alle terapeutiske proteiner er det et potensial for immunogenisitet. Hastigheten for danning av antistoffer mot pegfilgrastim er generelt lav. Binding av antistoffer forekommer som forventet ved alle biologiske midler, men de har per i dag ikke vært forbundet med nøytraliserende aktivitet.

Aortitt

Aortitt har blitt rapportert etter administrering av G-CSF hos friske personer og kreftpasienter. Symptomene omfatter feber, magesmerter, sykdomsfølelse, ryggsmerte og økning i inflammatoriske markører (for eksempel CRP og leukocyttall). I de fleste tilfellene ble aortitt diagnostisert med CT-skanning og ble vanligvis borte etter seponering av G-CSF (se også pkt. 4.8).

Andre advarsler

Sikkerhet og effekt av pegfilgrastim ved mobilisering av blodstamceller hos pasienter eller friske donorer er ikke tilstrekkelig evaluert.

Økt hematopoetisk aktivitet i beinmargen som følge av behandling med vekstfaktor har vært forbundet med forbigående positive røntgenfunn i skjelettet. Dette må tas med i betraktningen når man tolker røntgenbilder av skjelettet.

Sorbitol

Nyvepria inneholder 30 mg sorbitol i hver ferdigfylte sprøyte. Dette tilsvarer 50 mg/ml. Tilleggseffekt av samtidig administrerte legemidler som inneholder sorbitol (eller fruktose) og inntak av sorbitol (eller fruktose) gjennom dietten skal tas i betraktning.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 6 mg dose, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

På grunn av den potensielle sensitiviteten som myeloide celler med rask celledeling har overfor cytotoxisk kjemoterapi, skal pegfilgrastim gis minst 24 timer etter administrasjon av cytotoxisk kjemoterapi. I kliniske studier har pegfilgrastim trygt blitt gitt 14 dager før kjemoterapi. Samtidig bruk av pegfilgrastim og et cytostatikum har ikke vært evaluert hos pasienter. I dyremodeller er det påvist at samtidig bruk av pegfilgrastim og 5-fluorouracil (5-FU) eller andre antimetabolitter vist seg å forsterke myelosuppresjon.

Mulige interaksjoner med andre hematopoetiske vekstfaktorer og cytokiner er ikke spesifikt undersøkt i kliniske studier.

Muligheten for interaksjon med litium, som også fremmer frigjøring av nøytrofile granulocytter, er ikke spesifikt undersøkt. Det foreligger ingen bevis som tyder på at en slik interaksjon er farlig.

Sikkerhet og effekt av pegfilgrastim er ikke vurdert hos pasienter som får kjemoterapi som er forbundet med forsinket myelosuppresjon, f.eks. nitrosourea.

Spesifikke interaksjons- og metabolismestudier er ikke utført, men kliniske studier har imidlertid ikke indikert noen interaksjon mellom pegfilgrastim og andre legemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrensede data på bruk av pegfilgrastim hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Pegfilgrastim er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke benytter prevensjon.

Amming

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om utskillelse av pegfilgrastim/metabolitter i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med pegfilgrastim skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Pegfilgrastim påvirker ikke reproduksjonsevnen eller fertiliteten hos hann- eller hunnrotter ved kumulative ukentlige doser som var omkring 6 til 9 ganger høyere enn anbefalt human dose (basert på kroppsareal) (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Nyvepria har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene var skjelettsmerter (svært vanlige $\geq 1/10$) og muskel-/skjelettsmerter (vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$). Skjelettsmerten var vanligvis mild til moderat i alvorlighetsgrad, forbigående og kunne hos de fleste pasientene kontrolleres med vanlige analgetika.

Hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert hudutslett, urtikaria, angioødem, dyspné, erytem, rødming og hypotensjon har oppstått både ved innledende behandling og vedlikeholdsbehandling med pegfilgrastim (mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$). Alvorlige allergiske reaksjoner, deriblant anafylaksi, kan oppstå hos pasienter som får pegfilgrastim (mindre vanlige) (se pkt. 4.4).

Kapillærlekkasjesyndrom, som kan være livstruende hvis behandling forsinkes, har vært rapportert som mindre vanlig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) hos kreftpasienter som fikk kjemoterapi etter administrasjon av G-CSF: se pkt. 4.4 og pkt. "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger" nedenfor.

Splenomegali, vanligvis asymptomatisk, er mindre vanlig.

Miltruptur, inkludert tilfeller med dødelig utgang, har vært rapportert som mindre vanlig etter administrering av pegfilgrastim (se pkt. 4.4).

Mindre vanlige pulmonale bivirkninger, inkludert interstitiell pneumoni, lungeødem, lungeinfiltrater og lungefibrose, er blitt rapportert. I mindre vanlig grad har slike tilfeller ført til respirasjonssvikt eller ARDS, som kan være dødelig (se pkt. 4.4).

Isolerte tilfeller av sigdcellekrise har vært rapportert hos pasienter med heterozygote tilstander uten anemi (sickle-cell trait) eller sigdcelleanemi (mindre vanlig hos pasienter med sigdcelleanemi) (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Dataene i tabellen nedenfor beskriver bivirkninger rapportert i kliniske studier og ved spontan rapportering. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasse etter MedDRA-systemet	Bivirkninger			
	Svært vanlige (≥1/10)	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100)	Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000)
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)			Myelodysplastisk syndrom ¹ , Akutt myeloid leukemi ¹	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Trombocytopeni ¹ Leukocytose ¹	Sigdcelleanemi med krise ² Splénomegali ² Miltruftur ²	
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitetsreaksjoner Anafylaksi	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Forhøyet urinsyre	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine ¹			
Karsykdommer			Kapillærlekkasjesyndrom ¹	Aortitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Akutt lungesviktsyndrom (ARDS) ² Pulmonale bivirkninger (interstitiell pneumoni, lungeødem, lungeinfiltrater og lungefibrose) Hemoptysis	Lunge- blødning
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme ¹			
Hud- og underhudssykdommer			Sweets syndrom (akutt febril nøytrofil dermatose) ^{1,2} Kutan vaskulitt ^{1,2}	Stevens-Johnson- syndrom
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Skjelettsmerter	Muskel-/skjelettsmerter (myalgi, artralgi, smerter i ekstremiteter,		

		ryggsmerter, muskel-/skjelettsmerter, nakkesmerter)		
Sykdommer i nyre og urinveier			Glomerulonefritt ²	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Smerte på injeksjonsstedet ¹ Ikke-hjerterelaterte brystmerter	Reaksjoner på injeksjonsstedet ²	
Undersøkelser			Forhøyet laktatdehydrogenase og alkalinfosfatase ¹ Forbigående forhøyede nivåer av ALAT og ASAT ved leverfunksjonstester ¹	

¹ Se pkt. "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger" nedenfor.

² Denne bivirkningen ble identifisert gjennom overvåkning etter markedsføringen, men ikke observert i randomiserte, kontrollerte kliniske studier hos voksne. Frekvenskategorien er anslått ut fra en statistisk beregning basert på 1576 pasienter som fikk pegfilgrastim i ni randomiserte kliniske studier.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Mindre vanlige tilfeller av Sweets syndrom har vært rapportert, selv om underliggende hematologiske maligniteter kan spille en rolle i noen tilfeller.

Det har vært rapportert om mindre vanlige tilfeller av kutan vaskulitt hos pasienter behandlet med pegfilgrastim. Mekanismen bak utvikling av vaskulitt hos pasienter behandlet med pegfilgrastim er ikke kjent.

Reaksjoner på injeksjonsstedet, deriblant erytem på injeksjonsstedet (mindre vanlige) og smerter på injeksjonsstedet (vanlige), har forekommet ved innledende behandling eller vedlikeholdsbehandling med pegfilgrastim.

Vanlige tilfeller av leukocytose (leukocytall $>100 \times 10^9/l$) har vært rapportert (se pkt. 4.4).

Reversibel, mild til moderat økning i urinsyre og alkalisk fosfatase, uten tilknyttede kliniske effekter, forekom mindre vanlig. Reversibel, mild til moderat økning i laktatdehydrogenase, uten tilknyttede kliniske effekter, forekom mindre vanlig hos pasienter som fikk pegfilgrastim etter cytotoxisk kjemoterapi.

Kvalme og hodepine ble svært vanlig observert hos pasienter som fikk kjemoterapi.

Mindre vanlige tilfeller av forhøyede leverfunksjonstester (LFT) for alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) er observert hos pasienter som fikk pegfilgrastim etter cytotoxisk kjemoterapi. Disse forhøyningene er forbigående, og verdiene går tilbake til baseline.

Det har blitt observert en økt risiko for MDS/AML etter behandling med pegfilgrastim kombinert med kjemoterapi og/eller radioterapi i en epidemiologisk studie av bryst- og lungekreftpasienter (se pkt. 4.4).

Vanlige tilfeller av trombocytopeni er rapportert.

Tilfeller av kapillærlekkasjesyndrom er rapportert etter markedsføring ved bruk av G-CSF. Disse har generelt oppstått hos pasienter med fremskredne, ondartede sykdommer, sepsis, som bruker flere kjemoterapilegemidler eller gjennomgår aferese (se pkt. 4.4).

Pediatriisk populasjon

Erfaringene hos barn er begrenset. Det er observert en høyere frekvens av alvorlige bivirkninger hos yngre barn, alder 0–5 år (92 %), sammenlignet med eldre barn på henholdsvis 6–11 år og 12–21 år (80 % og 67 %) og voksne. Den vanligste bivirkningen som ble rapportert, var skjelettsmerter (se pkt. 5.1 og 5.2).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Enkelt doser på 300 mikrog/kg er blitt administrert subkutant til et begrenset antall friske frivillige og pasienter med ikke-småcellet lungekreft uten alvorlige bivirkninger. Bivirkningene lignet dem som ble observert hos forsøkspersoner som fikk lavere doser av pegfilgrastim.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: immunstimulerende midler, kolonistimulerende midler. ATC-kode: L03AA13.

Nyprevia er et biotilsvarende ("biosimilar") legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Human G-CSF er et glykoprotein som regulerer produksjonen og frigjøringen av nøytrofile granulocytter fra benmargen. Pegfilgrastim er et kovalent konjugat av rekombinant humant G-CSF (r-metHuG-CSF) med et enkelt 20 kD PEG-molekyl. Pegfilgrastim er en form av filgrastim som gir en forlenget frisetting på grunn av nedsatt clearance via nyrene. Pegfilgrastim og filgrastim er vist å ha identiske virkningsmekanismer. De gir en markert økning av nøytrofile granulocytter i perifert blod innen 24 timer, med små økninger i monocytter og/eller lymfocytter. I likhet med filgrastim viser nøytrofile granulocytter som er produsert som respons på pegfilgrastim, normal eller økt funksjon ved tester av kjemotaktisk og fagocytisk funksjon. I likhet med andre hematopoetiske vekstfaktorer har G-CSF vist *in vitro* stimulerende egenskaper på humane endotelceller. G-CSF kan fremme vekst av myeloide celler, inkludert maligne celler, *in vitro*, lignende effekt kan ses på enkelte ikke-myeloide celler *in vitro*.

I to randomiserte, dobbeltblinde, pivotale studier med pasienter med høyrisiko stadium II-IV brystkreft som fikk myelosuppressiv kjemoterapi bestående av doksorubicin og docetaxel, reduserte bruk av pegfilgrastim, gitt som én enkelt dose per syklus, både varigheten av nøytropeni og forekomsten av febril nøytropeni i tilsvarende grad som det som ble observert ved daglig administrasjon av filgrastim (en median på 11 daglige administreringer). Ved fravær av vekstfaktorstøtte er dette regimet rapportert å resultere i gjennomsnittlig varighet av grad 4 nøytropeni på 5 til 7 dager og 30–40 % forekomst av febril nøytropeni. I en studie (n = 157) der det ble anvendt 6 mg fast dose av pegfilgrastim, var gjennomsnittlig varighet av grad 4 nøytropeni i pegfilgrastimgruppen 1,8 dager sammenlignet med 1,6 dager for filgrastimgruppen (forskjell på 0,23 dager, 95 % KI (konfidensintervall) –0,15, 0,63). For hele studien var hyppigheten av febril nøytropeni 13 % hos pegfilgrastim-behandlede pasienter sammenlignet med 20 % hos filgrastim-behandlede pasienter (forskjell på 7 %, 95 % KI på –19 %, 5 %). I en annen studie (n = 310) der vektjustert dose ble brukt (100 mikrog/kg), var gjennomsnittlig varighet av grad 4 nøytropeni for

pegfilgrastimgruppen 1,7 dager sammenlignet med 1,8 dager for filgrastimgruppen (forskjell på 0,03 dager, 95 % KI -0,36, 0,30). Total hyppighet av febril nøytropeni var 9 % blant pasientene behandlet med pegfilgrastim, og 18 % blant pasientene behandlet med filgrastim (forskjell på 9 %, 95 % KI på -16,8 %, -1,1 %).

I en placebokontrollert, dobbeltblind studie av pasienter med brystkreft ble pegfilgrastims effekt på forekomsten av febril nøytropeni evaluert etter administrasjon av et kjemoterapiregime forbundet med en hyppighet av febril nøytropeni på 10–20 % (docetaxel 100 mg/m² hver 3. uke i 4 sykluser). 928 pasienter ble randomisert til å motta én enkelt dose av enten pegfilgrastim eller placebo ca. 24 timer (dag 2) etter kjemoterapi i hver syklus. Forekomsten av febril nøytropeni var lavere for pasienter randomisert til å motta pegfilgrastim sammenlignet med placebo (1 % versus 17 %, $p < 0,001$). Forekomsten av sykehusinnleggelse og bruk av intravenøs infeksjonsbehandling tilknyttet en klinisk diagnose med febril nøytropeni var lavere i pegfilgrastimgruppen sammenlignet med placebo (1 % versus 14 %, $p < 0,001$; og 2 % versus 10 %, $p < 0,001$).

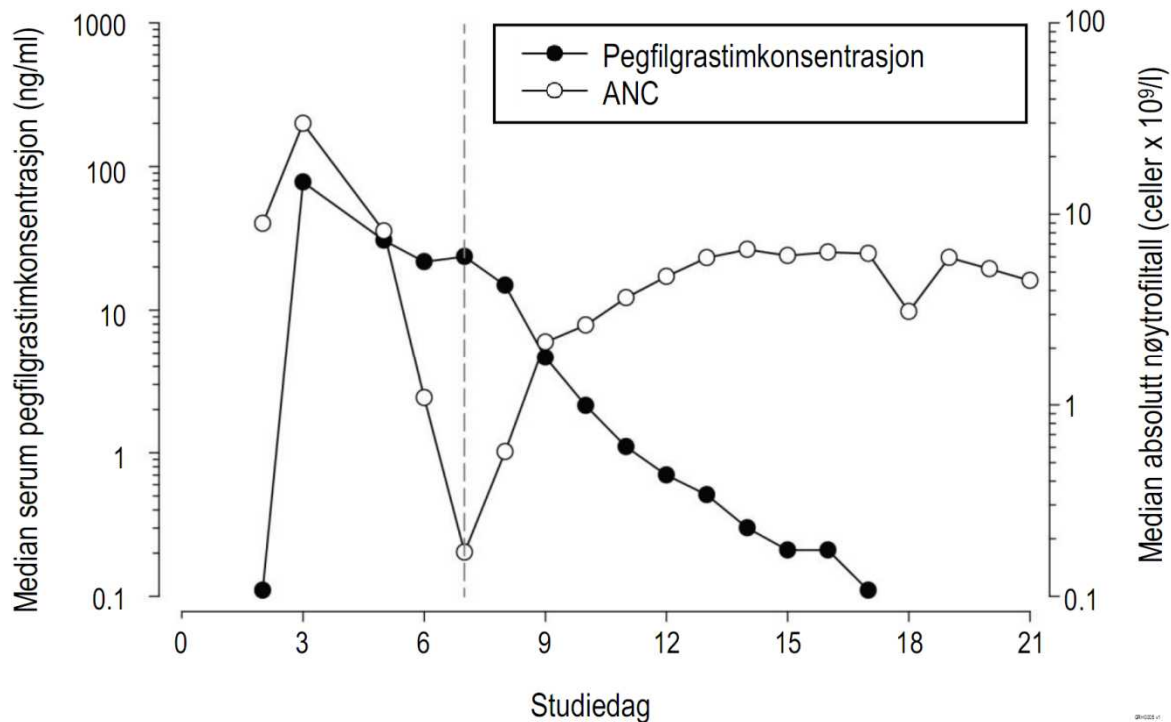
I en mindre ($n = 83$), randomisert, dobbeltblind fase II-studie av pasienter som fikk kjemoterapi for *de novo* akutt myelogen leukemi, ble pegfilgrastim (enkeltdose på 6 mg) sammenlignet med filgrastim, administrert under induksjon med kjemoterapi. Median tid til bedring fra alvorlig nøytropeni ble beregnet til 22 dager i begge behandlingsgruppene. Langtidsvirkning ble ikke studert (se pkt. 4.4).

I en randomisert, åpen multisenterstudie i fase II ($n = 37$) av pediatriske sarkompasienter som fikk 100 mikrog/kg pegfilgrastim etter syklus 1 av kjemoterapi med vinkristin, doksorubicin og cyklofosfamid (VAdriaC/IE), ble det observert lengre varighet av alvorlig nøytropeni (nøytrofiler $< 0,5 \times 10^9/l$) hos yngre barn på 0–5 år (8,9 dager) sammenlignet med eldre barn på 6–11 år og 12–21 år (henholdsvis 6 dager og 3,7 dager) og voksne. I tillegg ble det observert en høyere forekomst av febril nøytropeni hos yngre barn på 0–5 år (75 %) sammenlignet med eldre barn på 6–11 år og 12–21 år (henholdsvis 70 % og 33 %) og voksne (se pkt. 4.8 og 5.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Maksimal serumkonsentrasjon av pegfilgrastim oppnås 16 til 120 timer etter dosering med én enkelt subkutan dose av pegfilgrastim, og serumkonsentrasjonene av pegfilgrastim opprettholdes gjennom perioden med nøytropeni etter myelosuppressiv kjemoterapi. Elimineringen av pegfilgrastim er ikke-lineær med hensyn til dose. Serumclearance av pegfilgrastim synker med økende dose. Pegfilgrastim ser ut til hovedsakelig å elimineres via nøytrofilmediert clearance. Denne blir mett ved høyere doser. Serumkonsentrasjonen av pegfilgrastim synker raskt når man får en stigning i antall nøytrofile granulocytter, noe som stemmer overens med en selvregulerende clearancemekanisme (se figur 1).

Figur 1: Profil for median pegfilgrastimkonsentrasjon i serum og absolutt nøytrofittall (ANC) hos pasienter behandlet med kjemoterapi etter én enkelt 6 mg injeksjon



På grunn av den nøytrofilmedierte clearancemekanismen er det ikke forventet at farmakokinetikken for pegfilgrastim påvirkes av nedsatt nyre- eller leverfunksjon. En åpen enkeltdosestudie (n = 31) viste at nedsatt nyrefunksjon på ulike stadier, inkludert terminal nyresvikt, ikke hadde noen påvirkning på pegfilgrastims farmakokinetikk.

Eldre

Begrensede data indikerer at farmakokinetikken for pegfilgrastim hos eldre individer (> 65 år) ligner den hos voksne.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken til pegfilgrastim ble studert hos 37 pediatriske pasienter med sarkom, som fikk 100 mikrog/kg pegfilgrastim etter fullført VAdriaC/IE-kjemoterapi. Den yngste aldersgruppen (0-5 år) hadde en høyere gjennomsnittlig eksponering for pegfilgrastim (AUC) (\pm standardavvik) ($47,9 \pm 22,5$ mikrog \cdot t/ml) enn eldre barn på 6-11 år og 12-21 år (henholdsvis $22,0 \pm 13,1$ mikrog \cdot t/ml og $29,3 \pm 23,2$ mikrog \cdot t/ml) (se pkt. 5.1). Med unntak av den yngste aldersgruppen (0-5 år) så det ut til at gjennomsnittlig AUC hos de pediatriske forsøkspersonene var tilsvarende som for voksne pasienter med høyrisikobrystkrefte på stadium II-IV, som fikk 100 mikrog/kg pegfilgrastim etter fullført behandling med doksorubicin/docetaxel (se pkt. 4.8 og 5.1).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data fra konvensjonelle studier av gjentatt dose-toksisitet avslørte forventede farmakologiske effekter inkludert økning i leukocytall, myeloid hyperplasi i benmarg, ekstramedullær hematopoese og forstørret milt.

Det ble ikke observert bivirkninger hos avkom av drektige rotter som fikk pegfilgrastim subkutant, men hos kaniner er pegfilgrastim påvist å forårsake embryotoksisitet / føtal toksisitet (tap av foster)

ved kumulative doser på omkring 4 ganger anbefalt human dose, noe som ikke ble sett da drektige kaniner ble eksponert for anbefalt human dose. I rottestudier ble det vist at pegfilgrastim kan krysse placenta. Studier på rotter har vist at reproduksjonsevne, fertilitet, østrussyklus, dager mellom parring og coitus og intrauterin overlevelse ikke ble påvirket av subkutan administrert pegfilgrastim. Det er ikke kjent hvilken betydning disse funnene har for mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Natriumacetattrihydrat
Konsentrert eddiksyre
Sorbitol (E420)
Polysorbat 20
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler, og da spesielt ikke natriumkloridoppløsninger.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Nyvepria kan utsettes for romtemperatur (høyst 25 °C) i maksimalt én enkelt periode på opptil 15 dager. Nyvepria som har blitt oppbevart i romtemperatur i mer enn 15 dager, skal kastes.

Skal ikke fryses. Tilfeldig eksponering for frysetemperaturer for én enkelt periode på mindre enn 24 timer påvirker ikke stabiliteten til Nyvepria negativt.

Oppbevar beholderen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ferdigfylt sprøyte (type 1-glass) med gummipropp, nål av rustfritt stål og nåledeksel med automatisk nålebeskyttelse. Nyvepria sprøytetempelstopper og nåledeksel er ikke laget med naturlig gummlateks.

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 0,6 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

Hver kartong inneholder én ferdigfylt sprøyte.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Før bruk må Nyvepria kontrolleres med tanke på synlige partikler. Kun klar og fargeløs oppløsning skal injiseres.

Kraftig risting kan føre til at pegfilgrastim aggregerer og dermed blir biologisk inaktivt.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i romtemperatur i 30 minutter før sprøyten brukes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1486/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18 november 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nyvepria 6 mg injeksjonsvæske, oppløsning
pegfilgrastim

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 6 mg pegfilgrastim i 0,6 ml (10 mg/ml) injeksjonsvæske, oppløsning.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumacetattrihydrat, konsentrert eddiksyre, sorbitol (E420), polysorbat 20, vann til injeksjonsvæsker. For nærmere informasjon, se pakningsvedlegget.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt sprøyte til engangsbruk med automatisk nålebeskyttelse.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Viktig: les pakningsvedlegget før du håndterer den ferdigfylte sprøyten.

Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Unngå kraftig risting.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar beholderen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1486/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING**

Løft her for å åpne.

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Nyvepria

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

KRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SPRØYTEESKER

SPRØYTEESKE FOR SPRØYTE MED AUTOMATISK NÅLEBESKYTTELSE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nyvepria 6 mg injeksjonsvæske, oppløsning
pegfilgrastim

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Europe MA EEIG

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Viktig: Les pakningsvedlegget før håndtering av ferdigfylt sprøyte.

Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Unngå kraftig risting.

8. BRUKSANVISNING

Løft her for å åpne.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevar beholderen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT TIL SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Nyvepria 6 mg injeksjon
pegfilgrastim
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,6 ml

6. ANNET

Pfizer Europe MA EEIG

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Nyvepria 6 mg injeksjonsvæske, oppløsning pegfilgrastim

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Nyvepria er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Nyvepria
3. Hvordan du bruker Nyvepria
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Nyvepria
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Nyvepria er og hva det brukes mot

Nyvepria inneholder virkestoffet pegfilgrastim. Det brukes hos pasienter som behandles med cytotoxisk kjemoterapi (legemidler som ødelegger raskt voksende celler) for å forkorte varigheten av nøytropeni (for få nøytrofile celler, en type hvite blodceller) og å redusere forekomsten av febril nøytropeni (for få hvite blodceller og feber). Nyvepria skal brukes av voksne over 18 år.

Hvite blodceller er viktige, da de er med på å bekjempe infeksjoner. Dersom nivået av hvite blodceller synker til et lavt nivå på grunn av cytotoxisk kjemoterapi, kan det hende at kroppen din ikke klarer å bekjempe mikroorganismer, og du kan ha økt risiko for infeksjoner. Pegfilgrastim er veldig likt et naturlig protein i kroppen kalt granulocyt-kolonistimulerende faktor, og det virker ved å hjelpe benmargen til å produsere flere hvite blodceller som hjelper kroppen med å bekjempe infeksjoner.

2. Hva du må vite før du bruker Nyvepria

Bruk ikke Nyvepria

- dersom du er allergisk overfor pegfilgrastim, filgrastim eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Nyvepria dersom du:

- nylig har hatt en alvorlig lungeinfeksjon (pneumoni), væske i lungene (lungeødem), betennelse i lungene (interstitiell lungesykdom) eller et unormalt resultat ved røntgen av brystet (lungeinfiltrasjon).
- vet at du har endringer i antall blodlegemer (f.eks. økning i antall hvite blodceller eller anemi) eller redusert antall blodplater (trombocytopeni), som reduserer blodets evne til å levre seg. Legen kan ønske å kontrollere deg oftere enn vanlig.

- har sigdcellanemi. Legen kan ønske å kontrollere dette oftere enn vanlig.

Snakk med lege apotek eller sykepleier mens du bruker Nyvepria:

- hvis du er en bryst- eller lungekreftpasient, kan pegfilgrastim kombinert med kjemoterapi og/eller strålingsterapi øke risikoen for en blodsykdom som kan utvikle seg videre til kreft kalt myelodysplastisk syndrom (MDS) eller en type blodkreft kalt akutt myeloid leukemi (AML). Symptomer på dette inkluderer tretthet og feber samt at du lettere får blåmerker og blødninger.
- dersom du får en allergisk reaksjon, herunder svakhetsfølelse, blodtrykksfall, pustevansker, hevelser i ansikt, lepper, tunge eller andre deler av kroppen (anafylaksi), rødhet og rødming, hudutslett eller elveblest på huden og kløende hudområder.
- dersom du får hoste eller feber og problemer med å puste. Dette kan være et tegn på akutt lungesviktsyndrom (ARDS).
- dersom du får en eller flere av disse bivirkningene:
 - hevelse eller oppblåsthet, sjeldnere vannlating, problemer med å puste, oppblåst mage og metthetsfølelse og en generell følelse av tretthet.
 Dette kan være symptomer på en tilstand som kalles “kapillært lekkasjesyndrom”, som medfører at blod lekker ut i kroppen fra de små blodkarene. Se avsnitt 4.
- dersom du får smerter i øvre del av magen på venstre side eller smerter ytterst i skulderen. Dette kan være et tegn på et problem med milten (splenomegali).
- dersom du får feber, magesmerter, uvelhet og rygg smerter, da dette kan være symptomer på betennelse i hovedpulsåren (den store blodåren som transporterer blodet fra hjertet til kroppen). Denne tilstanden er en sjelden bivirkning hos kreftpasienter og friske donorer.

Legen vil regelmessig ta blod- og urinprøver av deg fordi Nyvepria kan skade nyrene (glomerulonefritt).

Det har blitt rapportert alvorlige hudreaksjoner (Stevens-Johnson-syndrom, en hudtilstand som forårsaker smertefulle blemmer og sår i huden og slimhinnene, spesielt i munnen) ved bruk av pegfilgrastim. Stopp å bruke Nyvepria og oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart, hvis du får noen av følgende symptomer: røde målskivelignende eller runde flekker på overkroppen, ofte med blemmer i midten, hudavskalling og sår i munn, hals, nese og øyne samt på kjønnsorganer, muligens innledet av feber og influensalignende symptomer. Se avsnitt 4.

Snakk med legen når det gjelder risikoen for å utvikle blodkreft. Dersom du har blodkreft eller har blitt fortalt av legen din at du har risiko for å utvikle blodkreft, skal du ikke bruke Nyvepria, med mindre legen gir deg beskjed om det.

Manglende respons på pegfilgrastim

Hvis behandlingen med pegfilgrastim ikke virker eller slutter å virke, vil legen undersøke hvorfor dette har skjedd, og også se på om du har utviklet antistoffer som nøytraliserer aktiviteten til pegfilgrastim.

Barn og ungdom

Nyvepria anbefales ikke til bruk hos barn og ungdom fordi det er utilstrekkelig informasjon om dets sikkerhet og effekt.

Andre legemidler og Nyvepria

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Nyvepria er ikke undersøkt hos gravide kvinner. Derfor kan legen beslutte at du ikke skal bruke dette legemidlet.

Dersom du blir gravid mens du får behandling med Nyvepria, snakk med legen.

Dersom ikke legen forteller deg noe annet, må du slutte å amme dersom du bruker Nyvepria.

Kjøring og bruk av maskiner

Nyvepria har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Nyvepria inneholder sorbitol (E420) og natrium

Dette legemidlet inneholder 30 mg sorbitol i hver ferdigfylte sprøyte. Dette tilsvarer 50 mg/ml. Tilleggseffekter av samtidig administrerte legemidler som inneholder sorbitol (eller fruktose) og inntak av sorbitol (eller fruktose) gjennom diett skal tas i betraktning.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 6 mg dose, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Nyvepria

Nyvepria kan brukes av voksne fra 18 år og oppover.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er én 6 mg subkutan injeksjon (injeksjon under huden) som gis med en ferdigfylt sprøyte, og den skal gis minst 24 timer etter siste dose med kjemoterapi på slutten av hver behandlingsrunde.

Injisering av Nyvepria på egenhånd

Legen kan bestemme at du kan injisere Nyvepria selv. Legen eller en sykepleier vil vise deg hvordan du injiserer det på deg selv. Du må ikke prøve å injisere det selv dersom du ikke har fått opplæring.

Informasjon om hvordan du injiserer Nyvepria, finner du i den siste delen av dette pakningsvedlegget.

Ikke rist Nyvepria kraftig, da dette kan påvirke legemidlets aktivitet.

Dersom du tar for mye av Nyvepria

Dersom du tar for mye av Nyvepria, må du kontakte lege, apotek eller sykepleier for å få råd.

Dersom du har glemt å ta Nyvepria

Dersom du setter injeksjonene selv og har glemt å ta en dose Nyvepria, kontakter du legen for å diskutere når du skal injisere neste dose.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Rådfør deg med legen øyeblikkelig dersom du får noen av følgende bivirkninger:

- hevelse eller oppblåsthet, sjeldnere vannlating, problemer med å puste, oppblåst mage og metthetsfølelse og en generell følelse av tretthet. Disse symptomene utvikler seg generelt raskt.

Dette kan være symptomer på en mindre vanlig (kan påvirke opptil 1 av 100 personer) sykdom kalt kapillærlekkasjesyndrom, som fører til at det lekker blod ut i kroppen fra de mindre blodkarene, og krever øyeblikkeligbehandling.

Svært vanlige: kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer

- skjelettsmerte. Legen vil fortelle deg hva du kan bruke for å lindre skjelettsmerten.
- kvalme og hodepine.

Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- smerter på injeksjonsstedet.
- generelle smerter og verk i ledd og muskler.
- det kan oppstå en del endringer i blodet, men disse vil bli oppdaget ved rutinemessige blodprøver. Antallet hvite blodceller kan bli høyere i en kort periode. Du kan få redusert blodplattetall, noe som gjør at du lettere får hudblødninger.
- brystsmerter som ikke er knyttet til hjertesykdommer.

Mindre vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer

- allergilignende reaksjoner, inkludert rødhet og rødming, hudutslett og kløende hevelser i huden.
- alvorlige allergiske reaksjoner, deriblant anafylaksi (slapphet, blodtrykksfall, vanskeligheter med å puste, hevelse i ansiktet).
- forstørret milt (milten er et organ i mageområdet til venstre for magesekken og er involvert i produksjonen og fjerningen av blodceller, og den er en del av immunforsvaret). Snakk med legen din hvis det kjennes større ut på øvre venstre side av magen.
- miltruptur, som kan være dødelig. Det er viktig at du kontakter legen raskt hvis du føler smerter i øvre venstre side av mageregionen eller smerter i venstre skulder, ettersom dette kan ha forbindelse med problemer med milten.
- pustevansker. Hvis du har hoste, feber eller pustevansker, må du gi legen beskjed om dette.
- Sweets syndrom (plommefargede, smertefulle hevelser på armer og ben, og noen ganger i ansiktet og på halsen, kombinert med feber).
- kutan vaskulitt (betennelse i blodårene i huden).
- skade på nyrene (kalt glomerulonefritt).
- rødhet på injeksjonsstedet.
- hoste opp blod (hemoptysis)
- blodsykdommer (myelodysplastisk syndrom [MDS] eller akutt myeloid leukemi [AML]).

Sjeldne: kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer

- betennelse i hovedpulsåren (den store pulsåren som transporterer blodet fra hjertet til kroppen), se avsnitt 2.
- blødning fra lungene.
- Stevens-Johnson-syndrom, kan vises på kroppen som røde, målskivelignende eller runde flekker, ofte med blemmer i midten, hudavskalling og sår i munn, hals, nese og øyne samt på kjønnsorganer. Slike alvorlige hudutslett innledes kanskje med feber og influensalignende symptomer. Stopp å bruke Nyvepria hvis du får slike symptomer, og ta kontakt med lege eller oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart. Se også avsnitt 2.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det**

nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Nyvepria

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og sprøytetiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Du kan ta Nyvepria ut av kjøleskapet og oppbevare den i romtemperatur (høyst 25 °C) i høyst 15 dager. Så snart en sprøyte er tatt ut av kjøleskapet og har nådd romtemperatur (høyst 25 °C), må den enten brukes i løpet av 15 dager eller kastes.

Skal ikke fryses. Nyvepria kan brukes hvis den har vært tilfeldigvis frosset én enkelt gang i mindre enn 24 timer.

Oppbevar beholderen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Bruk ikke dette legemidlet hvis innholdet er uklart eller du ser partikler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Nyvepria

- Virkestoff er pegfilgrastim. Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 6 mg pegfilgrastim i 0,6 ml oppløsning.
- Andre innholdsstoffer er natriumacetattrihydrat, konsentrert eddiksyre, sorbitol (E420), polysorbat 20 og vann til injeksjonsvæsker (se avsnitt 2 “Nyvepria inneholder sorbitol (E420) og natriumacetat”).

Hvordan Nyvepria ser ut og innholdet i pakningen

Nyvepria er en klar, fargeløs injeksjonsvæske, oppløsning uten synlige partikler i ferdigfylt sprøyte (6 mg/0,6 ml).

Hver pakning inneholder 1 ferdigfylt sprøyte med påsatt nål i rustfritt stål, nåledeksel og en automatisk nålebeskyttelse.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Pfizer NV/SA
Tel/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
Tlf: +49 (0)30 550055-51000

България

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

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

Ireland

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

Κύπρος

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

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta

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

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

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 farmaceutске dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

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

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer Italia 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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

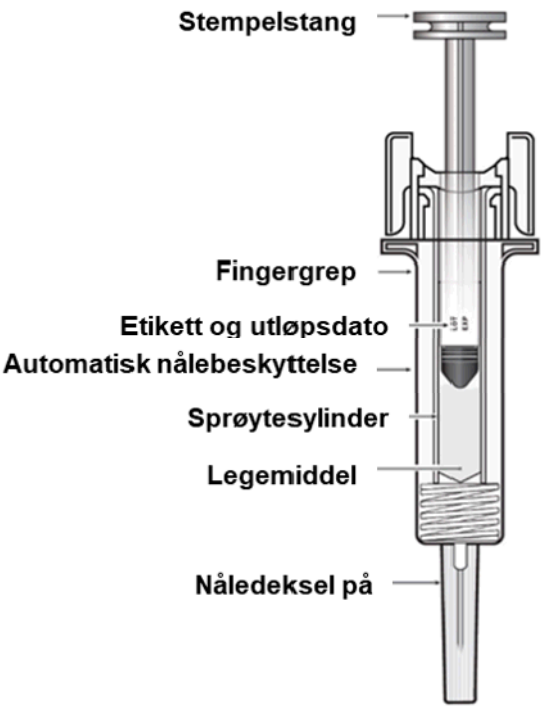
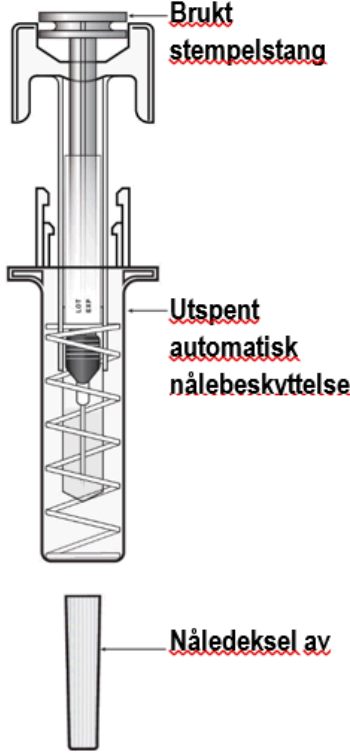
United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>

Instruksjoner for bruk av Nyvepria:	
Oversikt over deler	
Før bruk	Etter bruk
 <p>Stempelstang</p> <p>Fingergrep</p> <p>Etikett og utløpsdato</p> <p>Automatisk nålebeskyttelse</p> <p>Sprøytesylinder</p> <p>Legemiddel</p> <p>Nåledeksel på</p>	 <p>Brukt stempelstang</p> <p>Utspent automatisk nålebeskyttelse</p> <p>Nåledeksel av</p>

Viktig

Les disse viktige opplysningene før du bruker en Nyvepria ferdigfylt sprøyte med automatisk nålebeskyttelse:

- Det er viktig at du ikke setter en injeksjon på deg selv hvis du ikke har fått opplæring av lege eller sykepleier. Be lege eller sykepleier om hjelp hvis du har spørsmål om injeksjonsmåte.
- Sjekk at det står Nyvepria på esken og etiketten til den ferdigfylte sprøyten.
- Sjekk dosestyrken på esken og etiketten til den ferdigfylte sprøyten. Denne skal være 6 mg (6 mg/0,6 ml).
- Nyvepria settes som en injeksjon i vevet like under huden (subkutan injeksjon).
- ✗ **Ikke** bruk den ferdigfylte sprøyten dersom EXP (utløpsdato) er passert. Utløpsdato er den siste dagen i den angitte måneden på etiketten.
- ✗ **Ikke** fjern nåledekslet fra den ferdigfylte sprøyten før du er klar til å injisere.
- ✗ **Ikke** bruk den ferdigfylte sprøyten hvis den har falt mot en hard overflate. Bruk en ny ferdigfylt sprøyte og kontakt lege eller sykepleier.
- ✗ **Ikke** aktiver den ferdigfylte sprøyten før injeksjonen.
- ✗ **Ikke** fjern den gjennomsiktige automatiske nålebeskyttelsen fra den ferdigfylte sprøyten.
- ✗ **Ikke** fjern den avtakbare etiketten fra den ferdigfylte sprøytesylindren før du injiserer legemidlet.

Ta kontakt med lege eller sykepleier dersom du har spørsmål.

Trinn 1: Forberedelser

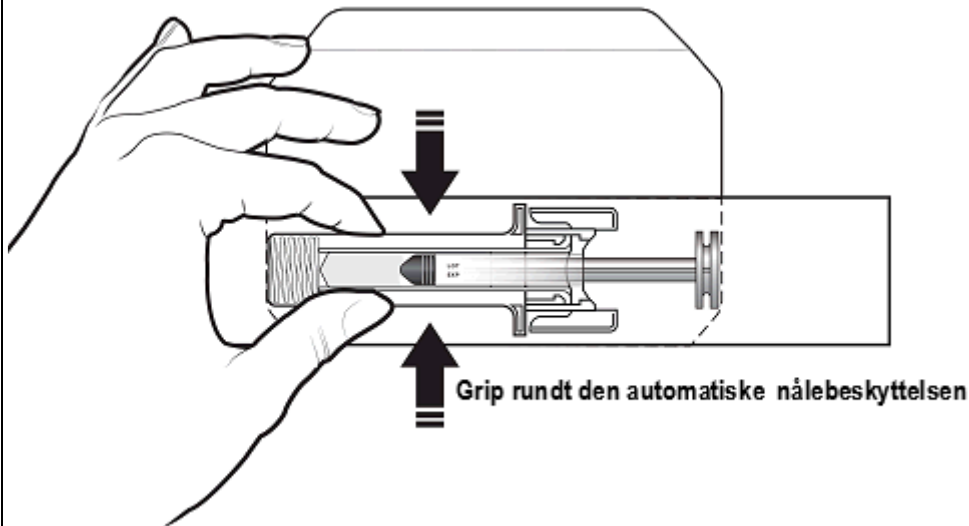
- A Ta ut esken med den ferdigfylte sprøyten fra kjøleskapet. Ta den indre esken med den ferdigfylte sprøyten ut av den ytre esken ved å dra av lokket. Finn frem det du trenger til injeksjonen: spritservietter, bomulldott eller gaskompress, plaster og sprøytebeholder (følger ikke med).

For å gjøre injeksjonen mer behagelig, kan den ferdigfylte sprøyten ligge i romtemperatur (høyst 25 °C) i ca. 30 minutter før injisering. Vask hendene nøye med såpe og vann.

Legg den nye, ferdigfylte sprøyten og det øvrige utstyret på en ren flate med god belysning.

- × **Ikke** varm sprøyten ved hjelp av varmekilder som varmt vann eller mikrobølgeovn.
- × **Ikke** utsett den ferdigfylte sprøyten for direkte sollys.
- × Den ferdigfylte sprøyten skal **ikke** ristes.
- **Oppbevar ferdigfylte sprøyter utilgjengelig for barn.**

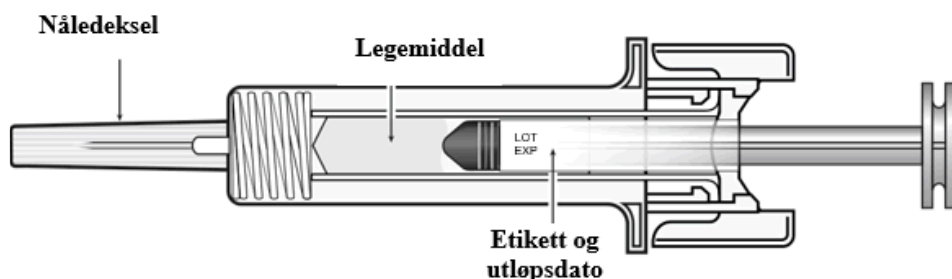
- B Åpne den indre esken med sprøyten ved å dra av lokket. Grip rundt den automatiske nålebeskyttelsen på den ferdigfylte sprøyten når du skal ta den ferdigfylte sprøyten ut av esken.



Av hensyn til sikkerheten:

- × **Ikke** hold rundt stempelstangen.
- × **Ikke** hold rundt det grå nåledekslet.

- C Kontroller legemidlet og den ferdigfylte sprøyten.

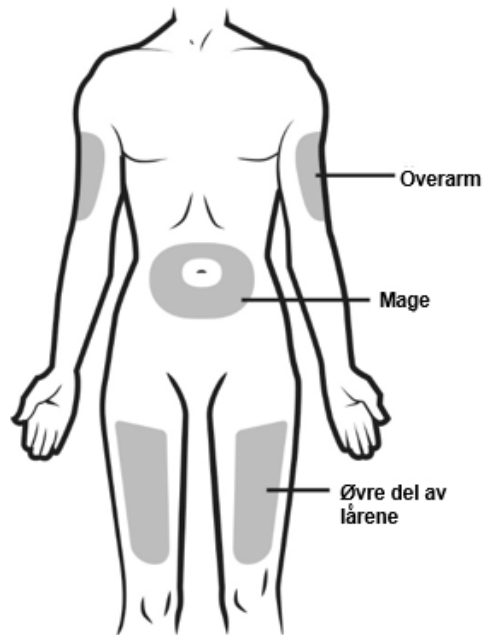


- × **Ikke** bruk den ferdigfylte sprøyten dersom:
 - legemidlet er uklart eller inneholder partikler. Det skal være en klar og fargeløs væske.
 - noen av delene i sprøyten har sprekker eller skader.
 - nåledekslet mangler eller ikke sitter ordentlig på.
 - EXP (utløpsdato) er passert. Utløpsdato er den siste dagen i den angitte måneden på etiketten.

Ta i alle tilfeller kontakt med lege eller sykepleier.

Trinn 2: Klargjøring

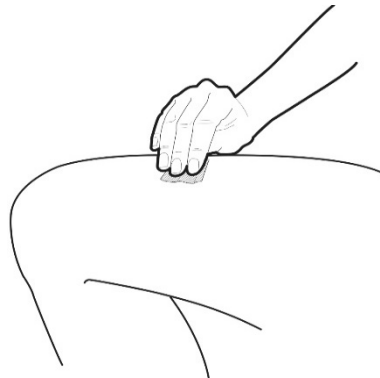
A Vask hendene nøye. Klargjør og rens injeksjonsstedet.



Du kan bruke:

- Øvre del av lårene.
- Magen, bortsett fra et område på 5 cm rett rundt navlen.
- Utsiden av overarmen (kun dersom noen andre setter injeksjonen på deg).

Rens injeksjonsstedet med en spritserviett. La huden tørke.

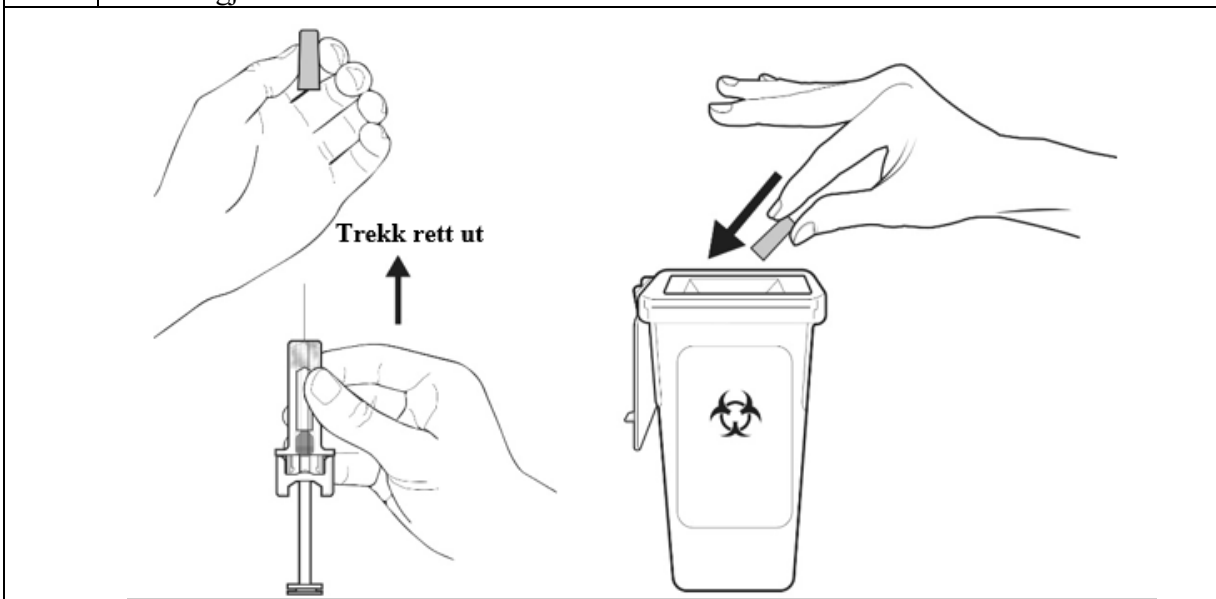


✘ **Ikke** berør injeksjonsstedet før du injiserer.



Ikke sett injeksjonen på steder der huden er øm, har blåmerker, er rød eller hard. Unngå å injisere i områder med arr eller strekkmerker.

B Hold den ferdigfylte sprøyten etter den automatiske nålebeskyttelsen. Trekk nåledekselet forsiktig rett ut og bort fra kroppen. Kast nåledekselet i sprøytebeholderen. **Ikke** sett på dekselet igjen.

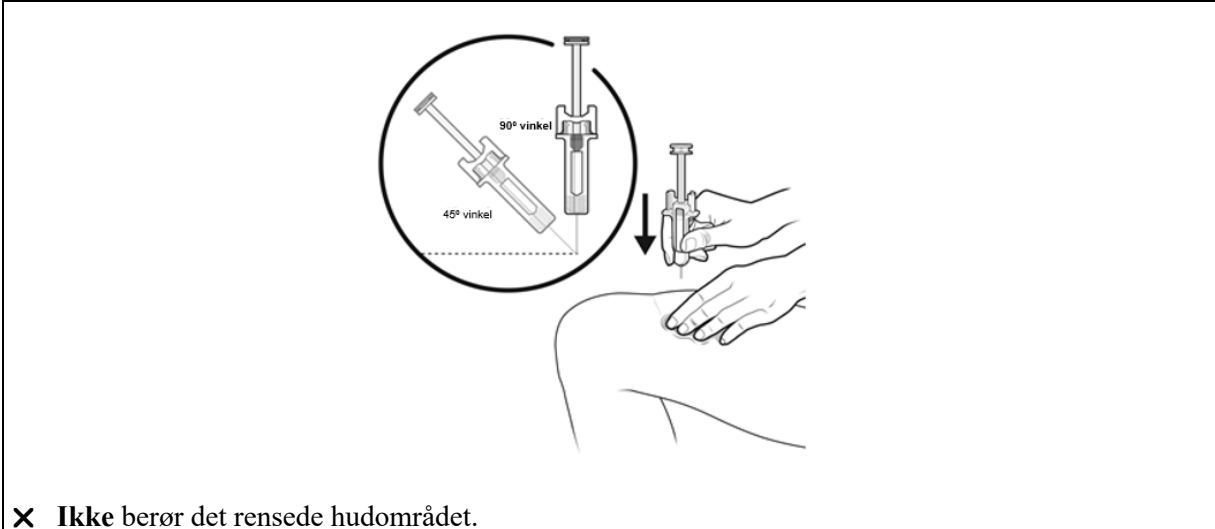


C Klem rundt huden på injeksjonsstedet slik at du får en fast overflate.



Trinn 3: Injisering

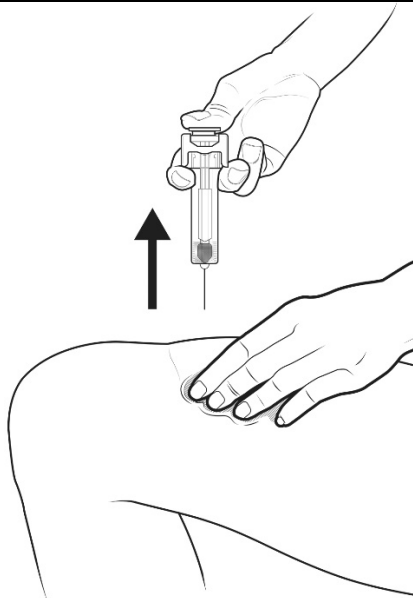
A Hold grepet rundt huden. STIKK nålen inn i huden med en vinkel på 45 til 90 grader.



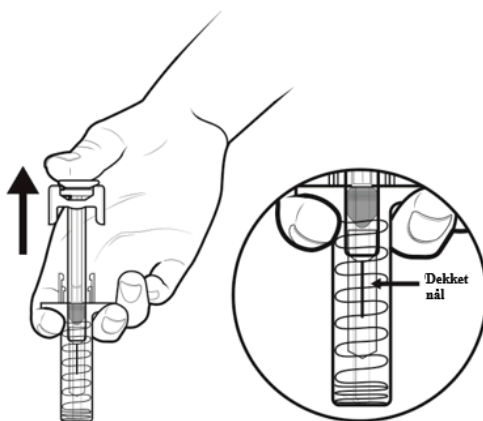
B SKYV stempelstangen sakte inn med jevnt trykk til den når bunnen.



C Når sprøyten er tom, LØFT sprøyten opp fra huden.



Etter at du har sluppet stempelstangen, vil den automatiske nålebeskyttelsen på den ferdigfylte sprøyten dekke injeksjonsnålen på en sikker måte.



✘ Ikke sett nåledekselet tilbake på brukte ferdigfylte sprøyter.

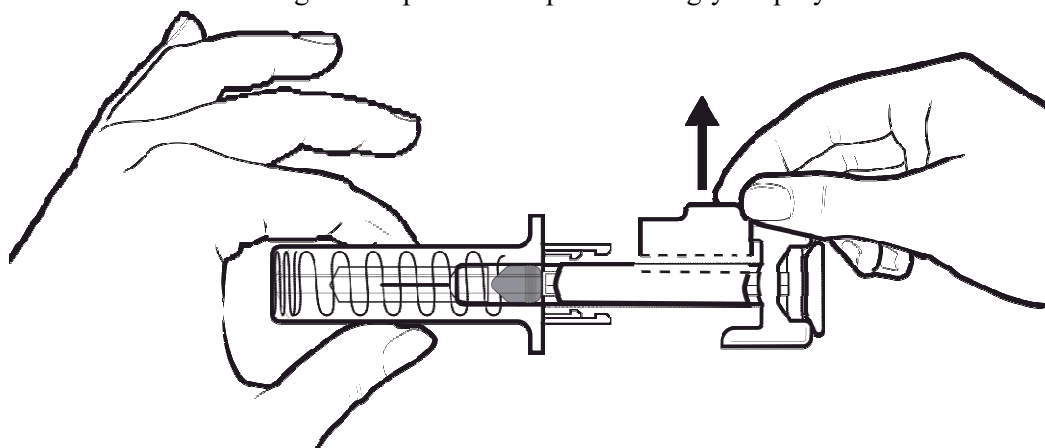


Hvis det ser ut som det fortsatt er legemiddel igjen i sprøytesylindren når du fjerner sprøyten, betyr dette at du ikke har fått full dose. Ta kontakt med lege eller sykepleier snarest.

Kun for helsepersonell

Legemidlets handelsnavn og batchnummer skal angis tydelig i pasientens journal.

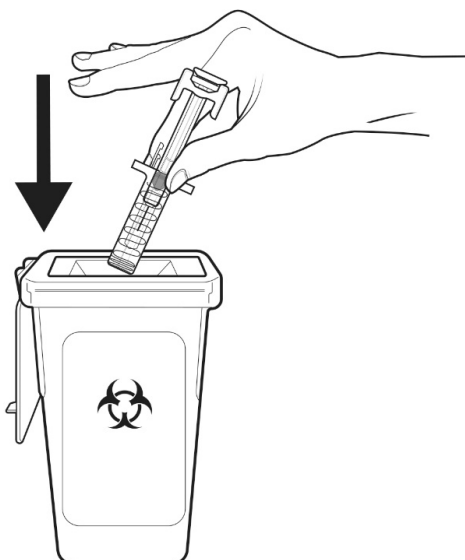
Dra av og ta vare på etiketten på den ferdigfylte sprøyten.



Vri stempelstangen for å flytte etiketten til en posisjon der du kan dra sprøyteetiketten av.

Trinn 4: Avslutning

A Kast den brukte ferdigfylte sprøyten og annet forbruksmateriell i en sprøytebeholder.



Legemidler bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

Oppbevar sprøyten og sprøytebeholderen utilgjengelig for barn.

✘ Ikke bruk den ferdigfylte sprøyten på nytt.

✘ Ikke resirkuler eller kast ferdigfylte sprøyter sammen med husholdningsavfall.

B Kontroller injeksjonsstedet.

Hvis du ser blod, kan du presse en bomullsdott eller gaskompress mot injeksjonsstedet. **Ikke** gni på injeksjonsstedet. Sett på et plaster hvis nødvendig.