

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Nyvepria 6 mg injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 6 mg pegfilgrastimu* v 0,6 ml injekčného roztoku. Koncentrácia je 10 mg/ml len na základe proteínov**.

*Produkováný bunkami *Escherichia coli* rekombinantnou DNA technológiou a následne konjugáciou s polyetylén glykolom (PEG).

**Koncentrácia je 20 mg/ml, ak je zahrnutý podiel PEG.

Účinnosť tohto lieku sa nemá porovnávať s účinnosťou iného pegylovaného alebo nepegylovaného proteínu tej istej terapeutickej skupiny. Pre viac informácií pozri časť 5.1.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 30 mg sorbitolu (E420) (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Číry, bezfarebný injekčný roztok bez viditeľných častíc.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Skrátenie doby trvania neutropénie a zníženie výskytu febrilnej neutropénie u dospelých pacientov s malígnymi ochoreniami liečených cytotoxickou chemoterapiou (s výnimkou chronickej myelocytovej leukémie a myelodysplastických syndrémov).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Nyvepriou má byť iniciovaná a vedená pod dohľadom lekárov so skúsenosťami v oblasti onkológie a/alebo hematológie.

Dávkovanie

Pre každý cyklus chemoterapie sa odporúča jedna 6 mg dávka Nyvepie (jedna naplnená injekčná striekačka), podaná najskôr 24 hodín po cytotoxickej chemoterapii.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

Neodporúča sa úprava dávky u pacientov s poruchou funkcie obličiek vrátane pacientov s konečným

štádiom ochorenia obličiek.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť pegfilgrastimu u detí a dospievajúcich neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Nyvepria sa podáva vo forme subkutánnej injekcie.

Injekcie sa majú podávať do stehna, brucha alebo ramena.

Pokyny na zaobchádzanie s liekom pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Na základe limitovaných klinických údajov sa predpokladá porovnateľný účinok pegfilgrastimu a filgrastimu na čas potrebný na zotavenie zo závažnej neutropénie u pacientov s *de novo* akútnou myeloblastovou leukémiou (AML) (pozri časť 5.1). Dlhodobé účinky pegfilgrastimu sa však pri AML neskúmali, preto sa má v tejto populácii pacientov používať s opatrnosťou.

Faktor stimulujúci kolónie granulocytov (granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF) môže urýchľovať rast myeloidných buniek *in vitro* a podobné účinky možno pozorovať aj u niektorých non-myeloidných buniek *in vitro*.

Bezpečnosť a účinnosť pegfilgrastimu sa neskúmali u pacientov s myelodysplastickým syndrómom, chronickou myelocytovou leukémiou a u pacientov so sekundárnou AML, preto sa nemá používať u týchto pacientov. Osobitnú pozornosť treba venovať rozlíšeniu blastického zvratu pri chronickej myelocytovej leukémii od AML.

Bezpečnosť a účinnosť pegfilgrastimu podávaného u pacientov s *de novo* AML vo veku < 55 rokov s cytogenetikou t (15; 17) neboli stanovené.

Bezpečnosť a účinnosť pegfilgrastimu sa neskúmala u pacientov užívajúcich vysoké dávky chemoterapie. Tento liek sa nemá použiť na zvýšenie dávok cytotoxickej chemoterapie nad stanovené dávkové režimy.

Plúcne nežiaduce účinky

Po podaní G-CSF boli hlásené plúcne nežiaduce reakcie, najmä intersticiálna pneumónia. Zvýšené riziko je u pacientov, ktorí majú v nedávnej anamnéze plúcne infiltráty alebo pneumóniu (pozri časť 4.8).

Výskyt pľúcnych príznakov, ako sú kašeľ, horúčka a dyspnoe, v spojení s rádiologickými dôkazmi pľúcnych infiltrátov a zhoršením pľúcnych funkcií spolu so zvýšeným počtom neutrofilov, môže predstavovať začiatkové príznaky syndrómu akútnej respiračnej tiesne (acute respiratory distress syndrome, ARDS). Za takýchto okolností sa má podávanie pegfilgrastimu podľa uváženia lekára

prerušiť a má sa začať vhodná liečba (pozri časť 4.8).

Glomerulonefritída

U pacientov užívajúcich filgrastim a pegfilgrastim bola hlásená glomerulonefritída. Vo všeobecnosti sa po znížení dávky alebo po vysadení filgrastimu a pegfilgrastimu prípady glomerulonefritídy upravili. Odporúča sa sledovať rozbor moču.

Syndróm kapilárneho presakovania

Po podaní G-CSF sa zaznamenal syndróm kapilárneho presakovania, ktorý je charakterizovaný hypotenziou, hypoalbuminómiou, edémom a hemokoncentráciou. Pacienti, u ktorých sa vyvinú príznaky syndrómu kapilárneho presakovania, majú byť dôkladne monitorovaní a majú dostať štandardnú symptomatickú liečbu, ktorá môže zahŕňať potrebu intenzívnej starostlivosti (pozri časť 4.8).

Splenomegália a ruptúra sleziny

Po podaní pegfilgrastimu boli hlásené zvyčajne asymptomatické prípady splenomegálie a prípady ruptúry sleziny vrátane niekoľkých smrteľných prípadov (pozri časť 4.8). Z tohto dôvodu je potrebné starostlivo sledovať veľkosť sleziny (napr. fyzikálnym vyšetrením, ultrazvukom). Diagnóza ruptúry sleziny má byť vzatá do úvahy u pacientov s bolesťami v oblasti brušnej dutiny vľavo hore alebo s bolesťami hornej časti ramena.

Trombocytopénia a anémia

Liečba samotným pegfilgrastimom nezabraňuje trombocytopénii a anémii, pretože myelosupresívna chemoterapia je udržiavaná na plných dávkach podľa predpísaného režimu. Odporúča sa pravidelné sledovanie počtu krvných doštičiek a hematokritu. Špeciálna opatrnosť je potrebná pri podávaní jednej chemoterapie alebo kombinácie chemoterapií, o ktorých je známe, že spôsobujú závažnú trombocytopéniu.

Kosáčikovitá anémia

Krízy kosáčikovitej anémie sú spájané s podávaním pegfilgrastimu prenášačom kosáčikovitej anémie alebo pacientom s kosáčikovitou anémiou (pozri časť 4.8). Preto majú lekári pri predpisovaní pegfilgrastimu prenášačom kosáčikovitej anémie alebo pacientom s kosáčikovitou anémiou postupovať opatrne, monitorovať príslušné klinické parametre a laboratórne funkcie a venovať pozornosť novej spojitosti medzi týmto liekom a zväčšením sleziny a vznikom vazooklúznej krízy.

Leukocytóza

Menej ako 1 % pacientov liečených pegfilgrastimom vykazovalo počet bielych krviniek (WBC) $100 \times 10^9/l$ alebo vyšší. Neboli hlásené nežiaduce udalosti priamo pripísateľné tomuto stupňu leukocytózy. Takéto zvýšenie počtu bielych krviniek je prechodné, zvyčajne sa objavuje 24 až 48 hodín po podaní a je v súlade s farmakodynamickými účinkami tohto lieku. V súlade s klinickými účinkami a potenciálom pre leukocytózu sa má WBC kontrolovať počas liečby v pravidelných intervaloch. Ak počet leukocytov prevyší $50 \times 10^9/l$ po očakávanom minime, tento liek sa má okamžite vysadiť.

Precitlivosť

U pacientov liečených pegfilgrastimom sa zaznamenala pri úvodnej alebo následnej liečbe precitlivosť vrátane anafylaktických reakcií. U pacientov s klinicky významnou precitlivosťou liečbu pegfilgrastimom ukončite natrvalo. Nepodávajte pegfilgrastim pacientom s precitlivosťou na pegfilgrastim alebo filgrastim v anamnéze. Ak sa vyskytne závažná alergická reakcia, je potrebné podať vhodnú liečbu a po dobu niekoľkých dní dôkladne monitorovať pacienta.

Stevensov-Johnsonov syndróm

Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), ktorý môže byť život ohrozujúci alebo fatálny, bol zriedkavo hlásený v spojitosti s liečbou pegfilgrastimom. Ak sa u pacienta objaví SJS pri používaní pegfilgrastimu, liečba pegfilgrastimom sa u tohto pacienta už nikdy nesmie opätovne začať (pozri aj časť 4.8).

Imunogenicita

Rovnako ako u všetkých terapeutických proteínov, môže dôjsť k imunogenicite. Výskyty tvorby protilátok proti pegfilgrastimu sú zvyčajne nízke. Väzba protilátok je v takej miere, ako sa očakáva u všetkých biologických liekov; avšak momentálne nie je spojená s neutralizačnou aktivitou.

Aortitída

Aortitída bola hlásená po podaní G-CSF u zdravých pacientov a u pacientov s rakovinou. Medzi príznaky patrí horúčka, abdominálna bolesť, nevoľnosť, bolesť chrbta a zvýšená hladina zápalových markerov (napr. C-reaktívny proteín a počet bielych krviniek (WBC)). Vo väčšine prípadov bola aortitída diagnostikovaná pomocou snímky počítačovej tomografie (computed tomography, CT) a vo všeobecnosti ustúpila po vysadení G-CSF (pozri tiež časť 4.8).

Iné upozornenia

Bezpečnosť a účinnosť pegfilgrastimu na mobilizáciu krvných kmeňových buniek u pacientov alebo zdravých darcov nebola príslušne hodnotená.

Zvýšenie hematopoetickej aktivity kostnej drene ako odpoveď na liečbu rastovým faktorom sa spája s prechodnými pozitívnymi kostnými zmenami na snímkach. Túto skutočnosť je potrebné zvážiť pri interpretácii výsledkov kostných snímok.

Nyvepria obsahuje 30 mg sorbitolu v každej naplnenej injekčnej striekačke, čo je ekvivalentom 50 mg/ml. Musí sa brať do úvahy aditívny účinok súbežného podávania liekov obsahujúcich sorbitol (alebo fruktózu) a príjmu sorbitolu (alebo fruktózy) v strave.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej 6 mg dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vzhľadom na potenciálnu senzitivitu rýchlo sa deliacich myeloidných buniek na cytotoxickú chemoterapiu, pegfilgrastim má byť podávaný najskôr 24 hodín po podaní cytotoxickej chemoterapie. V klinických štúdiách bol pegfilgrastim bezpečne podávaný 14 dní pred chemoterapiou. Súbežné použitie pegfilgrastimu s niektorým chemoterapeutikom nebolo u pacientov hodnotené. U zvierat viedlo súbežné podanie pegfilgrastimu a 5-fluorouracilu (5-FU) alebo iných antimetabolitov k potenciácii myelosupresie.

Možné interakcie s inými hematopoetickými rastovými faktormi a cytokínmi neboli v klinických štúdiách špeciálne hodnotené.

Možnosť interakcií s lítiom, ktoré taktiež podporuje uvoľňovanie neutrofilov, nebola špeciálne skúmaná. Neexistujú dôkazy, že by takéto interakcie boli škodlivé.

Bezpečnosť a účinnosť pegfilgrastimu neboli hodnotené u pacientov užívajúcich chemoterapiu spojenú s oneskorenou myelosupresiou, napr. derivátmi nitrózomocoviny.

Špecifické interakčné alebo metabolické štúdie sa neuskutočnili, avšak klinické štúdie nepoukazovali

na interakcie pegfilgrastimu s inými liekmi.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Údaje o použití pegfilgrastimu u gravidných žien nie sú k dispozícii alebo sú obmedzené. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Pegfilgrastim sa neodporúča používať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Dojčenie

Nie sú dostatočné informácie o vylučovaní pegfilgrastimu/metabolitov do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu pegfilgrastimom, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Pegfilgrastim neovplyvnil reprodukčnú schopnosť ani fertilitu samcov alebo samíc potkanov pri kumulatívnych týždenných dávkach približne 6 až 9-krát vyšších, ako je odporúčaná dávka u ľudí (na základe plochy povrchu tela) (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nyvepria nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli bolesť v kostiach (veľmi častá $\geq 1/10$) a muskuloskeletálna bolesť (častá $\geq 1/100$ až $< 1/10$). Bolesť v kostiach bola väčšinou miernej až strednej intenzity, prechodnej povahy a u väčšiny pacientov bola kontrolovateľná štandardnými analgetikami.

Reakcie hypersenzitívneho typu vrátane kožnej vyrážky, žihľavky, angioedému, dýchavičnosti, erytému, sčervenania a hypotenzie sa vyskytli pri počiatkovej alebo následnej liečbe s pegfilgrastimom (menej časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$). Závažné alergické reakcie vrátane anafylaxie sa vyskytovali u pacientov liečených pegfilgrastimom (menej časté) (pozri časť 4.4).

Syndróm kapilárneho presakovania, ktorý môže ohroziť život, ak sa oneskorí liečba, sa zaznamenal ako menej častý ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) po podaní G-CSF u pacientov s rakovinou, ktorí podstupujú chemoterapiu; pozri časť 4.4 a časť nižšie "Opis vybraných nežiaducich reakcií".

Splenomegália, zvyčajne asymptomatická, je menej častá.

Ruptúra sleziny vrátane fatálnych prípadov je po podaní pegfilgrastimu hlásená menej často (pozri časť 4.4).

Zaznamenali sa menej časté pľúcne nežiaduce reakcie vrátane intersticiálnej pneumónie, pľúcneho edému, pľúcnych infiltrátov a pľúcnej fibrózy. Menej často tieto prípady prerástli do respiračného zlyhania alebo ARDS, ktoré môžu byť smrteľné (pozri časť 4.4).

U prenášačov kosáčikovitej anémie alebo pacientov s kosáčikovitou anémiou sa zaznamenali izolované prípady kríz kosáčikovitej anémie (menej často u pacientov s kosáčikovitou anémiou) (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Údaje uvedené v tabuľke nižšie opisujú nežiaduce reakcie hlásené z klinických štúdií a spontánnych hlásení. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce reakcie			
	Veľmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1 000 až <1/100)	Zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000)
Poruchy krvi a lymfatického systému		trombocytopenia ¹ , leukocytóza ¹	krízy kosáčikovitej anémie ² , splenomegália ² , ruptúra sleziny ²	
Poruchy imunitného systému			hypersenzitívne reakcie, anafylaxia	
Poruchy metabolizmu a výživy			zvýšenie hladín kyseliny močovej	
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy ¹			
Poruchy ciev			syndróm kapilárneho presakovania ¹	aortitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			syndróm akútnej respiračnej tiesne ² , pľúcne nežiaduce reakcie (intersticiálna pneumónia, pľúcny edém, pľúcne infiltráty a pľúcna fibróza), hemoptýza	pľúcne krvácanie
Poruchy gastro-intestinálneho traktu	nauzea ¹			
Poruchy kože a podkožného tkaniva			Sweetov syndróm (akútna febrilná dermatóza) ^{1,2} , kožná vaskulitída ^{1,2}	Stevensov-Johnsonov syndróm
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	bolesť v kostiach	muskuloskeletálna bolesť (myalgia, artralgia, bolesť v končatinách, bolesť chrbta, muskuloskeletálna bolesť, bolesť krku)		
Poruchy obličiek a močových ciest			glomerulonefritída ²	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		bolesť v mieste vpichu ¹ , bolesť na hrudi, ktorá nesúvisí so srdcom	reakcie v mieste vpichu ²	

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce reakcie			
	Veľmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1 000 až <1/100)	Zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000)
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			zvýšenie hladiny laktátdehydrogenázy a alkalickéj fosfatázy ¹ , prechodné zvýšenie LFT pre ALT alebo AST ¹	

¹ Pozri časť nižšie "Opis vybraných nežiaducich reakcií".

² Táto nežiaduca reakcia sa zistila po uvedení lieku na trh, nepozorovala sa však v randomizovaných, kontrolovaných, klinických štúdiách u dospelých. Kategória frekvencie bola odhadovaná zo štatistického výpočtu na základe 1 576 pacientov liečených pegfilgrastimom v deviatich randomizovaných klinických štúdiách.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Zaznamenali sa menej časté prípady Sweetovho syndrómu, hoci v niektorých prípadoch môže k ich vzniku prispievať aj základné hematologické nádorové ochorenie.

U pacientov liečených pegfilgrastimom sa menej často zaznamenali prípady kožnej vaskulitídy. Mechanizmus vaskulitídy u pacientov liečených pegfilgrastimom nie je známy.

Pri počiatočnej alebo následnej liečbe pegfilgrastimom sa objavili reakcie v mieste vpichu vrátane erytému v mieste vpichu (menej časté), ako aj bolesť v mieste vpichu (časté).

Zaznamenali sa časté prípady leukocytózy (WBC >100 x 10⁹/l) (pozri časť 4.4).

Reverzibilný, mierny až stredný nárast hladiny kyseliny močovej a alkalickéj fosfatázy bez pridružených klinických účinkov sa vyskytoval menej často; reverzibilný, mierny až stredný nárast hladiny laktátdehydrogenázy bez pridružených klinických účinkov sa objavil menej často u pacientov používajúcich pegfilgrastim po cytotoxickej chemoterapii.

Nevoľnosť a bolesť hlavy boli zaznamenané veľmi často u pacientov užívajúcich chemoterapiu.

U pacientov sa po podaní pegfilgrastimu následne po cytotoxickej chemoterapii pozorovalo menej často zvýšenie funkčných pečeňových testov (liver function tests, LFT) na alanínaminotransferázu (ALT) alebo aspartátaminotransferázu (AST). Tieto zvýšenia boli prechodné a vrátili sa na pôvodné hodnoty.

Zaznamenali sa časté prípady trombocytopénie.

Po uvedení G-CSF na trh sa zaznamenali prípady syndrómu kapilárneho presakovania pri jeho používaní. Zvyčajne sa vyskytovali u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením, sepsou, u pacientov liečených kombinovanou chemoterapiou alebo podstupujúcich aferézu (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Skúsenosti u detí sú obmedzené. V porovnaní so staršími deťmi vo veku 6 – 11 rokov (80 %) a 12 – 21 rokov (67 %) a dospelými sa u mladších detí vo veku 0 – 5 rokov (92 %) pozoroval vyšší výskyt závažných nežiaducich reakcií. Najčastejšie hlásená nežiaduca reakcia bola bolesť kostí (pozri časti 5.1 a 5.2).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili

akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Jednorazové dávky 300 µg/kg boli subkutánne podávané obmedzenému počtu zdravých dobrovoľníkov a pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc bez závažných nežiaducich reakcií. Nežiaduce príhody boli podobné príhodám, ktoré sa pozorovali u jedincov, ktorým sa podávali nižšie dávky pegfilgrastimu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunostimulanciá, faktory stimulujúce kolónie; ATC kód: L03AA13.

Nyvepria je biologicky podobný liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Ľudský G-CSF je glykoproteín, ktorý reguluje produkciu a uvoľňovanie neutrofilov z kostnej drene. Pegfilgrastim je kovalentný konjugát rekombinantného ľudského G-CSF (r-metHuG-CSF) a jednej 20 kd molekuly PEG. Pegfilgrastim je vzhľadom na znížený renálny klírens trvácnejšou formou filgrastimu. Mechanizmus účinku pegfilgrastimu a filgrastimu sa ukázal byť identický a vedie k výraznému zvýšeniu počtu periférnych krvných neutrofilov do 24 hodín s miernym nárastom hladiny monocytov a/alebo lymfocytov. Podobne ako v prípade filgrastimu, neutrofilové produkty ako odpoveď na pegfilgrastim vykazujú normálne alebo silnejšie funkcie ako bolo demonštrované v testoch chemotaktických a fagocytárnych funkcií. Ako aj ostatné hematopoetické rastové faktory *in vitro* vykazuje G-CSF stimulujúce vlastnosti na ľudské endoteliálne bunky. G-CSF môže *in vitro* podporovať rast myeloidných buniek vrátane malígnych. Podobné efekty možno *in vitro* pozorovať na niektorých nemyeloidných bunkách.

V dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených pívotných štúdiách s pacientmi s karcinómom prsníka s vysokým rizikom v II. - IV. štádiu užívajúcimi myelosupresívnu chemoterapiu doxorubicínom a docetaxelom znížilo podávanie pegfilgrastimu jedenkrát počas cyklu trvanie neutropénie a výskyt febrilnej neutropénie podobne, ako to bolo pozorované v prípade denného podávania filgrastimu (stredná hodnota 11 denných podaní). V prípade neprítomnosti podpory rastového faktora viedol tento liečebný režim k stredne dlho trvajúcej (5 až 7 dní) neutropénii stupňa 4 a 30 – 40 % výskytu febrilnej neutropénie. V jednej štúdii (n = 157), kde bola podávaná stála dávka 6 mg pegfilgrastimu, sa v skupine s pegfilgrastimom stredná dĺžka trvania neutropénie stupňa 4 pohybovala na úrovni 1,8 dňa v porovnaní s 1,6 dňa v skupine s filgrastimom (rozdiel 0,23 dňa, 95 % interval spoľahlivosti -0,15; 0,63). Počas celej štúdie bola miera febrilnej neutropénie 13 % u pacientov liečených pegfilgrastimom v porovnaní s 20 % u pacientov liečených filgrastimom (rozdiel 7 %, 95 % interval spoľahlivosti -19 %; 5 %). V druhej štúdii (n = 310), kde bola podávaná dávka upravená podľa hmotnosti (100 µg/kg), v skupine s pegfilgrastimom bola stredná dĺžka trvania neutropénie stupňa 4 1,7 dňa v porovnaní s 1,8 dňa v skupine s filgrastimom (rozdiel 0,03 dňa, 95 % interval spoľahlivosti -0,36; 0,30). Celková miera febrilnej neutropénie bola 9 % u pacientov liečených pegfilgrastimom v porovnaní s 18 % u pacientov liečených filgrastimom (rozdiel 9 %, 95 % interval spoľahlivosti -16,8 %; -1,1 %).

V placebom kontrolovanej, dvojito zaslepenej štúdii u pacientok s rakovinou prsníka bol hodnotený účinok pegfilgrastimu na ovplyvnenie incidencie febrilnej neutropénie po podávaní chemoterapeutického režimu s 10 – 20 % rizikom vzniku febrilnej neutropénie (docetaxel 100 mg/m² každé 3 týždne počas 4 cyklov). 928 pacientok bolo randomizovaných do skupiny dostávajúcej jednorazovú dávku pegfilgrastimu alebo placebo približne 24 hodín (deň 2) po chemoterapii v každom cykle. Incidencia febrilnej neutropénie bola nižšia u pacientok randomizovaných do skupiny dostávajúcej pegfilgrastim v porovnaní s placebom (1 % verus 17 %, p < 0,001). Výskyt hospitalizácie a podanie i.v. antiinfektív v súvislosti s klinickou diagnózou febrilnej neutropénie bol nižší v skupine pacientok s pegfilgrastimom v porovnaní s placebom (1 % verus 14 %, p < 0,001; a 2

% verus 10 %, $p < 0,001$).

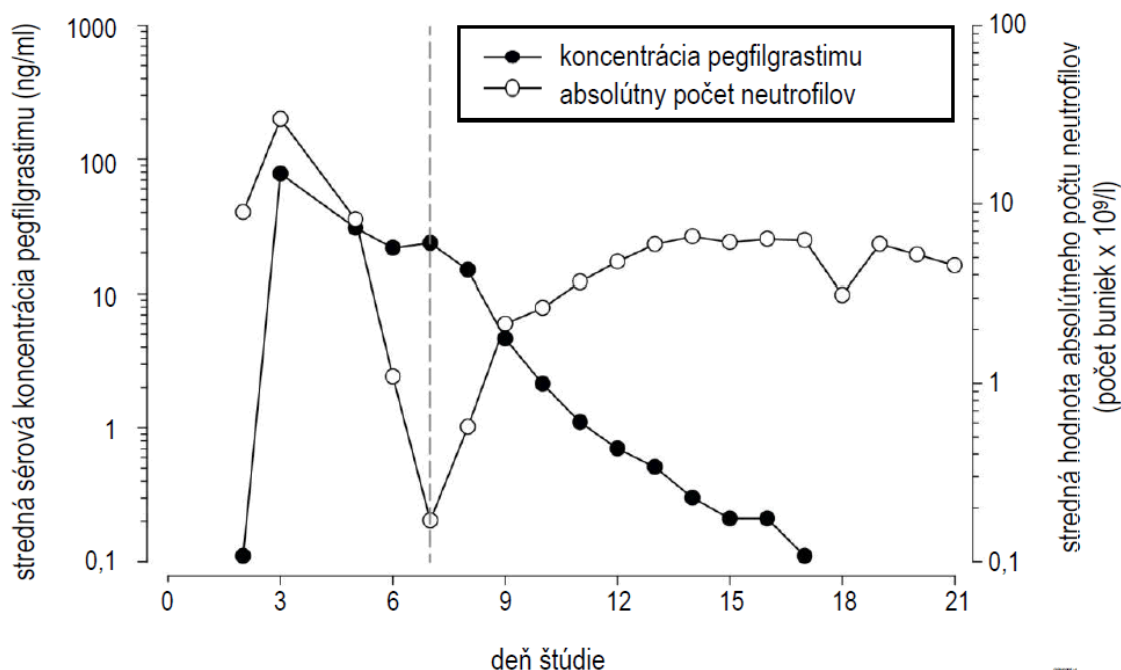
V malej ($n = 83$) randomizovanej dvojito zaslepanej štúdií fázy II u pacientov dostávajúcich chemoterapiu na *de novo* akútnu myeloblastickú leukémiu sa porovnával pegfilgrastim (jednorazová dávka 6 mg) s filgrastimom podávaným počas indukčnej chemoterapie. Stredný čas na regeneráciu z ťažkej neutropénie bol stanovený na 22 dní u oboch liečebných skupín. Dlhodobé skúšky sa nevykonali (pozri časť 4.4).

V multicentrickej, randomizovanej, otvorenej štúdií fázy II ($n = 37$) s pediatrickými pacientmi so sarkómom, ktorí dostávali 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pegfilgrastimu po prvom cykle chemoterapie vinkristínom, doxorubicínom a cyklofosfamidom (VAdriaC/IE), sa pozorovalo dlhšie trvanie závažnej neutropénie (neutrofily $< 0,5 \times 10^9$) u mladších detí vo veku 0 – 5 rokov (8,9 dní) v porovnaní so staršími deťmi vo veku 6 – 11 rokov (6 dní) a 12 – 21 rokov (3,7 dní) a dospelými. Okrem toho bol pozorovaný vyšší výskyt febrilnej neutropénie u mladších detí vo veku 0 – 5 rokov (75 %) v porovnaní so staršími deťmi vo veku 6 – 11 rokov (70 %) a 12 – 21 rokov (33 %) a dospelými (pozri časti 4.8 a 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po jednej subkutánnej dávke pegfilgrastimu sa maximálna sérová koncentrácia pegfilgrastimu dosiahne 16 až 120 hodín po podaní a sérové koncentrácie pegfilgrastimu pretrvávajú počas obdobia neutropénie po myelosupresívnej chemoterapii. Vzhľadom na dávku je eliminácia pegfilgrastimu nelineárna; sérový klírens pegfilgrastimu klesá s narastajúcou dávkou. Zdá sa, že pegfilgrastim je zväčša eliminovaný neutrofilmi sprostredkovaným klírensom, ktorý je pri vyšších dávkach saturovaný. Sérová koncentrácia pegfilgrastimu prudko klesá následkom obnovy neutrofilov, čo je v súlade s mechanizmom spätnej regulácie klírensu (pozri obrázok 1).

Obrázok 1. Profil stredných hodnôt sérovej koncentrácie pegfilgrastimu a absolútneho počtu neutrofilov (APN) po jednorazovom injekčnom podaní (6 mg) pacientom užívajúcim chemoterapiu



Vzhľadom na neutrofilmi sprostredkovaný mechanizmus klírensu sa vplyv poruchy funkcie obličiek a pečene na farmakokinetiku pegfilgrastimu nepredpokladá. V otvorenej štúdií ($n = 31$) s použitím jednej dávky pegfilgrastimu nemal rôzny stupeň poškodenia funkcie obličiek vrátane konečného štádia ochorenia obličiek žiaden vplyv na farmakokinetiku pegfilgrastimu.

Starší pacienti

Obmedzené údaje indikujú, že farmakokinetika pegfilgrastimu u starších pacientov (> 65 rokov) je podobná tej u dospelých.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika pegfilgrastimu sa skúmala u 37 pediatrických pacientov so sarkómom, ktorí dostávali 100 µg/kg pegfilgrastimu po skončení VAdriaC/IE chemoterapie. Najmladšia veková skupina (0 – 5 rokov) mala vyššiu priemernú expozíciu pegfilgrastimu (AUC) (\pm štandardná odchýlka) ($47,9 \pm 22,5$ µg h/ml) ako staršie deti vo veku 6 – 11 rokov ($22,0 \pm 13,1$ µg.h/ml) a 12 – 21 rokov ($29,3 \pm 23,2$ µg.h/ml) (pozri časť 5.1). S výnimkou najmladšej vekovej skupiny (0 – 5 rokov) sa ukazuje, že priemerná hodnota AUC u pediatrických jedincov je podobná ako u dospelých pacientov s karcinómom prsníka s vysokým rizikom v štádiu II. – IV., ktorí užívali 100 µg/kg pegfilgrastimu po skončení chemoterapie s doxorubicínom/docetaxelom (pozri časti 4.8 a 5.1).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií toxicity po opakovanom podávaní odhalili predpokladané farmakologické účinky vrátane zvýšenia počtu leukocytov, myeloidnej hyperplázie v kostnej dreni, extramedulárnej hematopoézy a zväčšenia sleziny.

U mláďat potkanov, ktorým bol v období gravidity subkutánne podaný pegfilgrastim, neboli pozorované nežiaduce účinky, avšak u králikov bola dokázaná embryonálna/fetálna toxicita (strata embrya), spôsobená pegfilgrastimom pri kumulatívnych dávkach približne 4-krát vyšších ako je odporúčaná dávka u ľudí. Embryonálna/fetálna toxicita (strata embrya) sa nepozorovala, keď boli gravidné králiky vystavené dávke, ktorá je odporúčaná u ľudí. V štúdiách s potkanmi bolo dokázané, že pegfilgrastim môže prenikať placentou. Štúdie u potkanov naznačili, že subkutánne podaný pegfilgrastim neovplyvňuje reprodukčnú výkonnosť, fertilitu, estrálny cyklus, dni medzi párením a pohlavným stykom a vnútro maternicové prežívanie. Význam týchto nálezov pre ľudí nie je známy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

trihdrát octanu sodného
ľadová kyselina octová
sorbitol (E420)
polysorbát 20
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi, najmä nie s roztokmi chloridu sodného.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2°C – 8°C).

Nyvepriu možno vystaviť izbovej teplote (do 25°C) na maximálne jedno obdobie nie dlhšie ako

15 dní. Nyvepria ponechaná pri izbovej teplote po dobu dlhšie ako 15 dní musí byť zlikvidovaná.

Neuchovávajú v mrazničke. Náhodné vystavenie lieku teplotám mrazu na jedno obdobie na menej ako 24 hodín nenarušuje stabilitu Nyvepria.

Obal uchovávajú vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Naplnená injekčná striekačka (sklo typu I) s gumovým uzáverom, ihlou z nehrdzavejúcej ocele a krytom ihly s automatickým chráničom ihly. Uzáver piestu injekčnej striekačky Nyvepria a kryt ihly nie sú vyrobené z prírodného kaučukového latexu.

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 0,6 ml injekčného roztoku.

Balenie obsahuje jednu naplnenú injekčnú striekačku v škatuli.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pred použitím Nyvepria je nutné vizuálne skontrolovať, či roztok neobsahuje viditeľné častice. Podat' sa môžu iba číre a bezfarebné roztoky.

Nadmerné pretrepávanie môže viesť k agregácii pegfilgrastimu a spôsobiť tak inaktiváciu jeho biologických vlastností.

Naplnenú injekčnú striekačku nechajte pred aplikáciou dosiahnuť izbovú teplotu (do 25°C).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1486/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov biologického liečiva

Hospira Adelaide Pty Ltd
8 Dalgleish Street
Thebarton
Adelaide 5031
South Australia
Austrália

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

● **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

● **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Nyvepria 6 mg injekčný roztok
pegfilgrastim

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 6 mg pegfilgrastimu v 0,6 ml (10 mg/ml) injekčného roztoku.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: trihydrát octanu sodného, ľadová kyselina octová, sorbitol (E420), polysorbát 20, voda na injekcie. Viac informácií pozri v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 jednorazová naplnená injekčná striekačka s automatickým chráničom ihly.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu.

Dôležité: pred použitím naplnenej injekčnej striekačky si prečítajte písomnú informáciu.

Na podkožné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Zabráňte prudkému trepaniu.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

Neuchovávajte v mrazničke.

Obal uchovávajte vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1486/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

Pre otvorenie tu nadvihnite.

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Nyvepria

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA ŠKATULI S JEDNOU NAPLNENOU INJEKČNOU STRIEKAČKOU

ŠKATUĽA S JEDNOU NAPLNENOU INJEKČNOU STRIEKAČKOU PRE NAPLNENÚ INJEKČNÚ STRIEKAČKU S AUTOMATICKÝM CHRÁNIČOM IHLY

1. NÁZOV LIEKU

Nyvepria 6 mg injekčný
roztok
pegfilgrastim

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu.

Dôležité: pred manipuláciou s naplnenou injekčnou striekačkou si prečítajte písomnú informáciu.
Na podkožné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Zabráňte prudkému trepaniu.

8. NÁVOD NA POUŽITIE

Pre otvorenie tu nadvihnite.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

Nádobu uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTKU INJEKČNEJ STRIEKAČKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Nyvepria 6 mg injekcia
pegfilgrastim
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

0,6 ml

6. INÉ

Pfizer Europe MA EEIG

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Nyvepria 6 mg injekčný roztok pegfilgrastim

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Nyvepria a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Nyvepriu
3. Ako používať Nyvepriu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Nyvepriu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Nyvepria a na čo sa používa

Nyvepria obsahuje liečivo pegfilgrastim. Používa sa u pacientov liečených cytotoxickou chemoterapiou (liekmi, ktoré ničia rýchlo rastúce bunky) na skrátenie trvania neutropénie (nízkeho počtu neutrofilov, určitého typu bielych krviniek) a na pomoc pri predchádzaní febrilnej neutropénii (nízky počet bielych krviniek s horúčkou). Nyvepria sa používa u dospelých vo veku 18 rokov a starších.

Biele krvinky sú dôležité pre boj s infekciou. Ak počet bielych krviniek poklesne v dôsledku vašej cytotoxickej chemoterapie príliš nízko, vaše telo nemusí byť schopné bojovať proti mikroorganizmom, a to môže zvýšiť šance na infekciu. Pegfilgrastim je veľmi podobný prirodzenej bielkovine v tele, ktorá sa nazýva faktor stimulujúci kolónie granulocytov a funguje tak, že podporuje vašu kostnú dreň, aby produkovala viac bielych krviniek, ktoré pomôžu vášmu telu premôcť infekcie.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Nyvepriu

Nepoužívajte Nyvepriu

- ak ste alergický na pegfilgrastim, filgrastim alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Nyvepriu, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak ste nedávno mali závažnú infekciu pľúc (pneumónia), tekutinu v pľúcach (pľúcny edém), zápal pľúc (intersticiálne ochorenie pľúc) alebo abnormálny výsledok röntgenologického vyšetrenia hrudníka (infiltrácia pľúc).

- ak viete o nejakej zmene počtu krviniek (napr. zvýšenie počtu bielych krviniek alebo anémia) alebo znížení počtu krvných doštičiek (trombocytopenia), ktoré znižuje schopnosť krvi zrážať sa. Váš lekár vás možno bude chcieť podrobnejšie sledovať.
- ak trpíte kosáčikovitou anémiou. Váš lekár môže sledovať váš zdravotný stav dôkladnejšie.

Počas používania Nyveprie sa obráťte na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak sa u vás vyskytne alergická reakcia vrátane slabosti, poklesu krvného tlaku, ťažkostí s dýchaním, opuchu tváre, pier, jazyka alebo iných častí tela (anafylaxia), začervenania a návalov horúčavy, kožnej vyrážky alebo žihľavky a svrbiacich oblastí kože.
- ak sa u vás vyskytne kašeľ alebo horúčka a máte ťažkosti s dýchaním. To môže byť príznakom syndrómu akútnej respiračnej tiesne (ARDS).
- ak máte niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:
 - opuch alebo zdurenie, menej časté močenie, ťažkosti s dýchaním, opuch brucha a pocit plnosti a celkový pocit únavy.
 To môžu byť príznaky ochorenia nazývaného „syndróm kapilárneho presakovania“, ktorý spôsobuje vytekajúce krvi z malých krvných ciev do tela. Pozri časť 4.
- ak sa u vás objaví bolesť v oblasti brušnej dutiny vľavo hore alebo v hornej časti ramena. To môže byť príznak problémov s vašou slezinou (splenomegália).
- ak máte horúčku, bolí vás brucho, ste unavený a bolí vás chrbát, pretože to môžu byť príznaky zápalu aorty (veľkej krvnej cievy, ktorou prúdi krv zo srdca do tela). K tejto poruche môže zriedkavo dôjsť u pacientov s rakovinou a u zdravých darcov.

Váš lekár vám bude pravidelne kontrolovať krv a moč, pretože Nyvepria vám môže poškodiť obličky (glomerulonefritída).

Pri používaní pegfilgrastimu boli hlásené závažné kožné reakcie (Stevensov-Johnsonov syndróm; kožná choroba, ktorá spôsobuje bolestivé pľuzgiera a rany na koži a na slizniciach, najmä v ústach). Prestaňte Nyveprie používať a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak spozorujete akýkoľvek z týchto príznakov: červenkasté terčovité alebo kruhové fľaky často s pľuzgiermi uprostred na trupe, odlupovanie kože, vredy v ústach, hrdle, nose, na genitáliách a očiach, ktorým môže predchádzať horúčka a príznaky podobné chrípke. Pozri časť 4.

Poradte sa so svojím lekárom o rizikách vývoja rakoviny krvi. Ak máte rakovinu krvi alebo ak vám lekár povedal, že je u vás riziko vývoja rakoviny krvi, nepoužívajte Nyveprie, pokiaľ vám to neodporučí váš lekár.

Strata odpovede na pegfilgrastim

Ak liečba pegfilgrastimom nefunguje alebo prestane fungovať, váš lekár bude skúmať príčiny prečo sa tak stalo, vrátane toho, či sa vám vytvorili protilátky, ktoré neutralizujú aktivitu pegfilgrastimu.

Deti a dospievajúci

Nyvepria sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich, pretože nie je k dispozícii dostatok informácií o jej bezpečnosti a účinnosti.

Iné lieky a Nyvepria

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poradte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Nyvepria nebola študovaná u tehotných žien. Preto sa váš lekár môže rozhodnúť, že tento liek nemáte užívať.

Ak otehotníte počas liečby Nyvepriou, povedzte to svojmu lekárovi.

Pokiaľ vám váš lekár nepovie inak, musíte dojčenie ukončiť, ak používate Nyvepriu.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nyvepria nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

Nyvepria obsahuje sorbitol (E420) a octan sodný

Tento liek obsahuje 30 mg sorbitolu v každej naplnenej injekčnej striekačke, čo zodpovedá 50 mg/ml. Treba zvážiť prídavný účinok súbežne podávaných liekov obsahujúcich sorbitol (alebo fruktózu) a potravou prijatý sorbitol (alebo fruktózu).

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej 6 mg dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Nyvepriu

Nyvepria sa používa u dospelých vo veku 18 rokov a starších.

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je 6 mg formou jednej subkutánnej injekcie (injekcia pod kožu) použitím naplnenej injekčnej striekačky a má sa podať najskôr 24 hodín po poslednej dávke chemoterapie na konci každého cyklu chemoterapie.

Svojpomocné injekčné podanie Nyvepie

Váš lekár môže rozhodnúť, že si injekciu Nyvepie môžete podávať sami. váš lekár alebo zdravotná sestra vám ukážu, ako si Nyvepriu sami podáte. Nepokúšajte sa o jej podanie, ak ste neboli poučený.

Inštrukcie ohľadom správneho podania Nyvepie nájdete v časti na konci tejto písomnej informácie.

Nyvepriu prudko nepretrepávajte, môže to ovplyvniť jej aktivitu.

Ak použijete viac Nyvepie, ako máte

Ak použijete viac Nyvepie, ako máte, kontaktujte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, aby vám poradili.

Ak zabudnete použiť Nyvepriu

Ak ste dávku Nyvepie vynechali, kontaktujte svojho lekára, aby ste zistili, kedy si máte podať ďalšiu dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak máte ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov:

- opuchy alebo zdureniny, menej časté močenie, ťažkosti s dýchaním, opuch brucha a pocit

plnosti a celkový pocit únavy. Tieto príznaky sa zvyčajne vyvíjajú rýchlo.

Môžu to byť príznaky menej často sa vyskytujúceho ochorenia (môže postihovať menej ako 1 zo 100 osôb) nazývaného syndróm kapilárneho presakovania, ktorý spôsobuje presakovanie krvi z malých krvných ciev do tela a vyžaduje okamžitú liečbu.

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- bolesť v kostiach. Váš lekár vám odporučí, čo môžete na zmiernenie bolesti užívať.
- nevoľnosť a bolesť hlavy.

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- bolesť v mieste vpichu.
- všeobecne bolesti kĺbov a svalov.
- vo vašej krvi sa môžu objaviť niektoré zmeny, ktoré sa zistia pri rutinnom vyšetrení krvi. Na krátku dobu môže dôjsť k zvýšeniu počtu bielych krviniek. Môže sa vám znížiť počet krvných doštičiek, čo môže viesť k tvorbe podliatin.
- bolesť na hrudi nesúvisiaca so srdcovými ochoreniami.

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- reakcie alergického typu, vrátane začervenania a návalov horúčky, kožnej vyrážky a vyvýšených oblastí na koži, ktoré svrbia.
- závažné alergické reakcie, vrátane anafylaxie (slabosť, pokles krvného tlaku, sťažené dýchanie, opuch tváre).
- zväčšenie sleziny (slezina je orgán, ktorý sa nachádza v bruchu, vľavo od žalúdka a podieľa sa na vytváraní a odstraňovaní krviniek a tvorí súčasť imunitného systému). Obráťte sa na svojho lekára, ak je objem vášho brucha na hornej ľavej strane zväčšený.
- ruptúra (prasknutie) sleziny, ktorá môže mať smrteľný koniec. Je dôležité, aby ste okamžite vyhľadali svojho lekára potom, ako sa u vás objavia bolesti v ľavej hornej časti brucha alebo v ľavom ramene, pretože môžu súvisieť s problémami vašej sleziny.
- ťažkosti s dýchaním. Ak máte kašeľ, horúčku a ťažkosti s dýchaním, informujte o tom svojho lekára.
- Sweetov syndróm (modrasté, vyvýšené, bolestivé poškodenia kože na končatinách a niekedy aj na tvári a krku sprevádzané horúčkou).
- kožná vaskulitída (zápal krvných ciev kože).
- poškodenie vašich obličiek (nazývané glomerulonefritída).
- začervenanie v mieste vpichu.
- vykašliavanie krvi (hemoptýza).

Zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

- zápal aorty (veľkej krvnej cievy, ktorou prúdi krv zo srdca do tela), pozri časť 2.
- krvácanie z pľúc (pľúcne krvácanie).
- Stevensov-Johnsonov syndróm, ktorý sa môže prejavovať ako červenkasté terčovité alebo kruhové fľaky často s pľuzgiermi uprostred na trupe, odlupovaním kože, vredmi v ústach, hrdle, nose, na genitáliách a očiach, ktorým môže predchádzať horúčka a príznaky podobné chrípke. Ak na sebe spozorujete tieto príznaky, prestaňte Nyvepriu používať a okamžite kontaktujte svojho lekára alebo vyhľadajte lekársku pomoc. Pozri tiež časť 2.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Nyvepriu

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a označení naplnenej injekčnej striekačky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2°C – 8°C).

Nyvepriu môžete vybrať z chladničky a uchovávať pri izbovej teplote (do 25°C) po dobu maximálne 15 dní. Keď naplnená injekčná striekačka vybratá z chladničky dosiahla izbovú teplotu (do 25°C), musí byť použitá do 15 dní, alebo zlikvidovaná.

Neuchovávajte v mrazničke. Nyvepria môže byť použitá, ak bola jedenkrát náhodne zamrazená na dobu kratšiu ako 24 hodín.

Obal uchovávajte vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že je zakalený, alebo sú v ňom prítomné častice.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Nyvepria obsahuje

- Liečivo je pegfilgrastim. Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 6 mg pegfilgrastimu v 0,6 ml roztoku.
- Ďalšie zložky sú trihydrát octanu sodného, ľadová kyselina octová, sorbitol (E420), polysorbát 20 a voda na injekcie (pozri časť 2 „Nyvepria obsahuje sorbitol (E420) a octan sodný“).

Ako vyzerá Nyvepria a obsah balenia

Nyvepria je číry, bezfarebný injekčný roztok bez viditeľných častíc v naplnenej injekčnej striekačke (6 mg/0,6 ml).

Každé balenie obsahuje 1 sklenenú naplnenú injekčnú striekačku s nasadenou ihlou z nehrdzavejúcej ocele, s krytom ihly a automatickým chráničom ihly.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma PFE GmbH
Tel: +49 (0)800 8535555

България

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
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

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

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

România

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

Slovenija

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

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

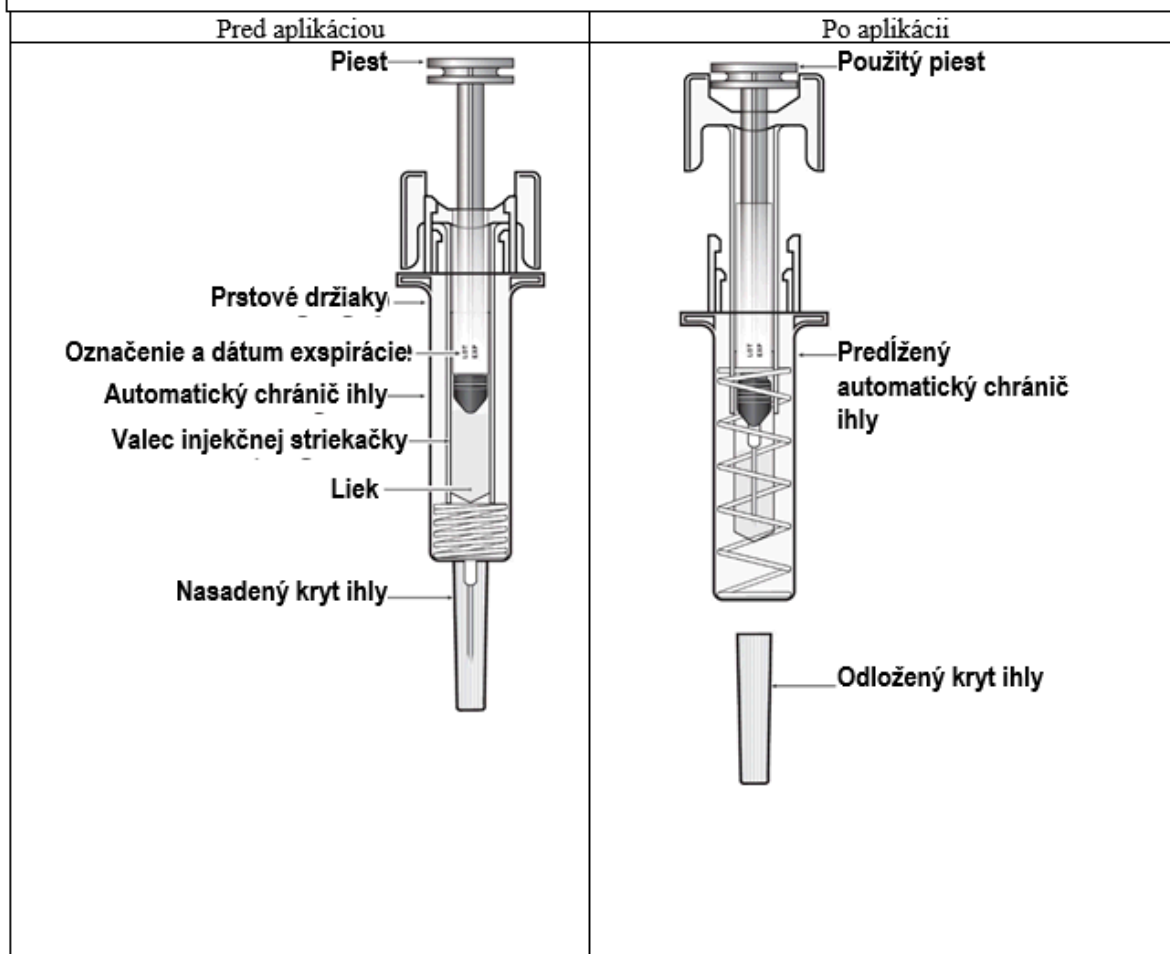
Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Pokyny na používanie Nyveprie:

Opis jednotlivých častí:



Dôležité

Pred použitím naplnenej injekčnej striekačky Nyvepria s automatickým chráničom ihly si prečítajte tieto dôležité informácie:

- Je dôležité, aby ste sa nepokúšali podať si injekciu sami, ak ste neboli zaškolený vaším lekárom alebo zdravotníckym pracovníkom. Ak máte otázky o podaní injekcie, požiadajte svojho lekára alebo zdravotníckeho pracovníka o pomoc.
- Uistite sa, že je na škatuli a na označení naplnenej injekčnej striekačky uvedený názov Nyvepria.
- Skontrolujte škatuľu a označenie naplnenej injekčnej striekačky, aby ste sa uistili, že sila dávky je 6 mg (6 mg/0,6 ml).
- Nyvepria sa podáva vo forme injekcie do tkaniva priamo pod kožu (subkutánna injekcia).
- ✗ **Nepoužívajte** naplnenú injekčnú striekačku, ak uplynul posledný deň uvedeného mesiaca.
- ✗ **Neodstraňujte** kryt ihly z naplnenej injekčnej striekačky, pokiaľ nie ste pripravený na podanie.
- ✗ **Nepoužívajte** naplnenú injekčnú striekačku, ak spadla na tvrdý povrch. Použite novú naplnenú injekčnú striekačku a zavolajte svojmu lekárovi alebo zdravotníckemu pracovníkovi.
- ✗ **Neaktivujte** naplnenú injekčnú striekačku pred podaním injekcie.
- ✗ **Neodstraňujte** priehľadný chránič naplnenej injekčnej striekačky z naplnenej injekčnej striekačky.
- ✗ **Neodstraňujte** oddeliteľnú etiketu na valci naplnenej injekčnej striekačky pred podaním injekcie.

Zavolajte svojmu lekárovi alebo zdravotníckemu pracovníkovi, ak máte nejaké otázky.

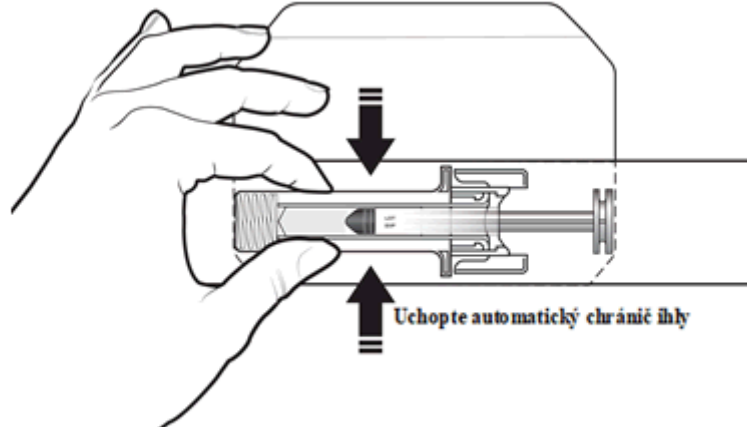
1. krok: Príprava

A	Vyberte škatuľu s naplnenou injekčnou striekačkou z chladničky. Vyberte vnútornú škatuľu s naplnenou injekčnou striekačkou z vonkajšieho obalu odtrhnutím krytu a pripravte si pomôcky potrebné na podanie injekcie: liehové tampóny, kúsok vaty alebo štvorec gázy, náplast' a kontajner na ostré predmety (nie je priložený).
---	---

Pre príjemnejšie podanie injekcie nechajte naplnenú injekčnú striekačku pred aplikáciou stáť pri izbovej teplote (do 25°C) približne 30 minút. Poriadne si umyte ruky mydlom a vodou.

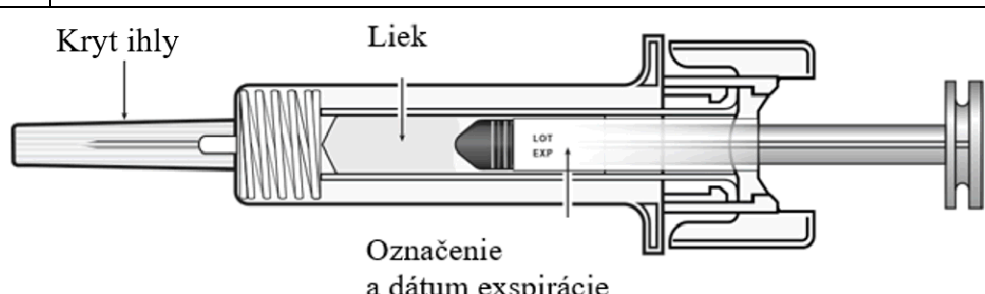
Novú naplnenú injekčnú striekačku a ostatné pomôcky si položte na čisté, dobre osvetlené pracovné miesto.

- ✗ **Nezohrievajte** injekčnú striekačku v horúcej vode ani v mikrovlnnej rúre.
- ✗ **Nevystavujte** naplnenú injekčnú striekačku priamemu slnečnému svetlu.
- ✗ **Netraste** naplnenou injekčnou striekačkou.
- **Naplnené injekčné striekačky uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.**

B	<p>Otvorte vnútornú škatuľu s injekčnou striekačkou odtrhnutím krytu. Na vybratie naplnenej injekčnej striekačky zo škatule uchopte automatický chránič ihly naplnenej injekčnej striekačky.</p>  <p style="text-align: center;">Uchopte automatický chránič ihly</p>
---	---

Z bezpečnostných dôvodov:

- X** **Nedržte** za telo piestu.
- X** **Nedržte** za kryt ihly.

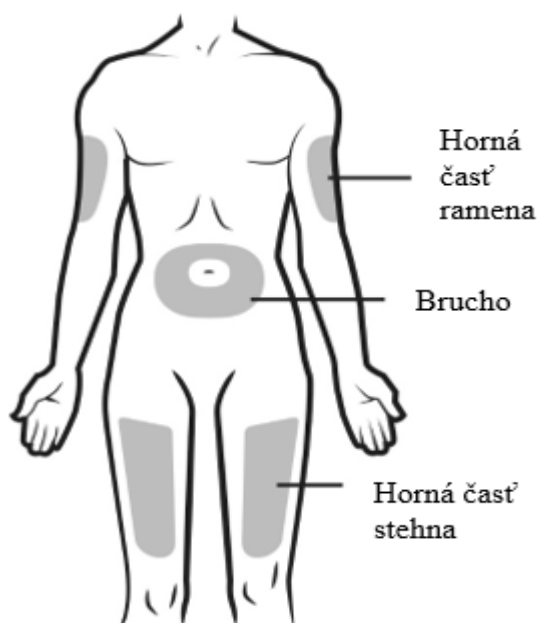
C	<p>Skontrolujte liek a naplnenú injekčnú striekačku.</p> 
---	--

- X** **Nepoužívajte** naplnenú injekčnú striekačku, ak:
 - je liek zakalený alebo obsahuje častice. Musí to byť číra a bezfarebná tekutina.
 - niektoré časti sa zdajú prasknuté alebo poškodené.
 - chýba kryt ihly alebo nie je bezpečne nasadený.
 - uplynul posledný deň mesiaca dátumu expirácie uvedeného na etikete.

Vo všetkých prípadoch volajte svojho lekára alebo zdravotníckeho pracovníka.

2. krok: Dokončenie prípravy

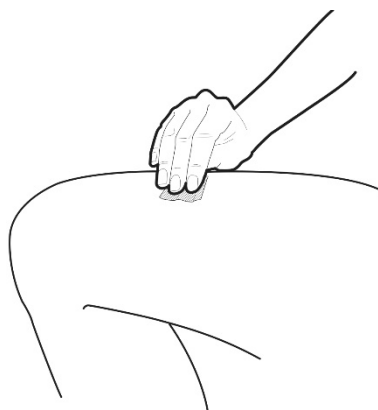
A Dôkladne si umyte ruky. Pripravte si a vyčistite miesto vpichu.



Môžete použiť:

- Hornú časť stehna.
- Brucho, okrem oblasti 5 cm okolo pupka.
- Vonkajšiu oblasť hornej časti ramena (len, ak vám injekciu podáva niekto iný).

Vyčistite miesto injekcie liehovým tampónom. Kožu nechajte vysušiť.



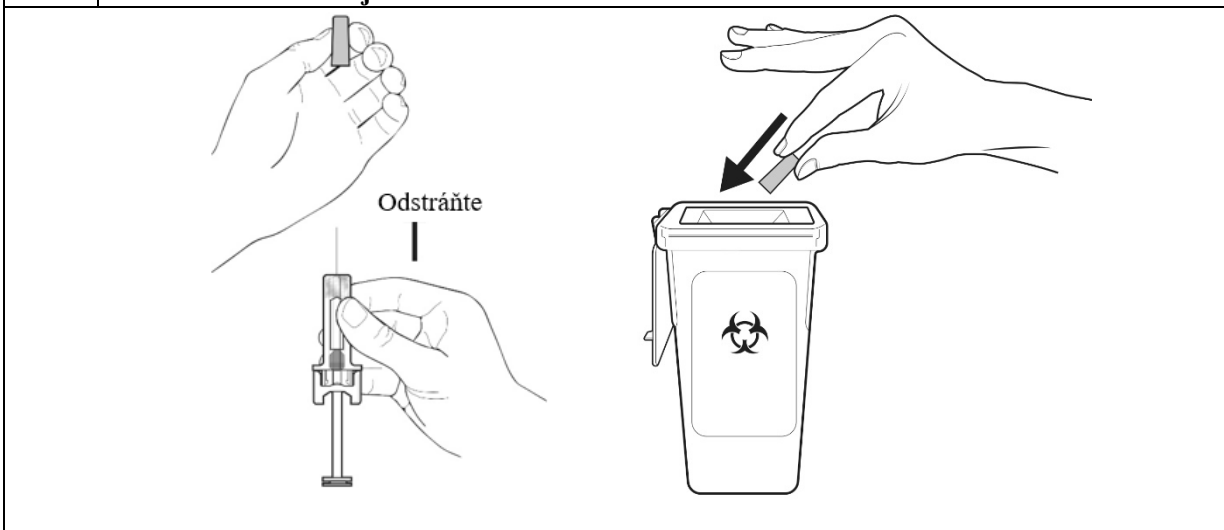
X



Nedotýkajte sa miesta vpichu pred podaním.

Neaplikujte do oblastí, kde je koža citlivá, červená, stvrdnutá alebo s podliatinami. Vyhybajte sa aplikácii do oblastí s jazvami alebo striami.

B Naplnenú injekčnú striekačku uchopte za automatický chránič ihly. Opatrne rovno a smerom od tela odstráňte kryt z ihly. Kryt ihly odhodte do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov. **Znova ho nenasadzujte.**

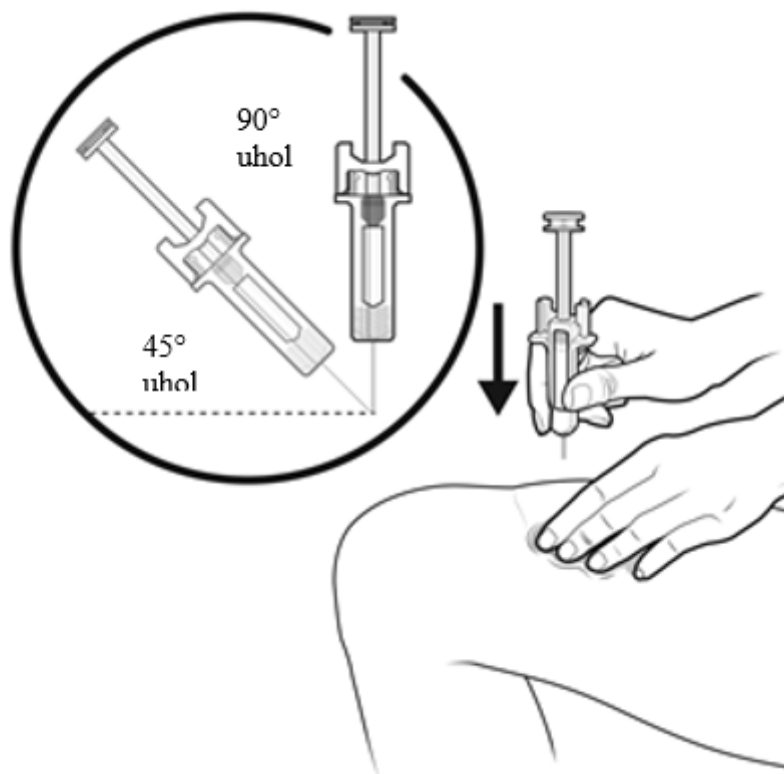


C Uchopte miesto vpichu tak, aby ste vytvorili pevný povrch.



3. krok: Injekčná aplikácia

A Riasu držte. VPICHNITE ihlu do kože pod uhlom 45 až 90 stupňov.



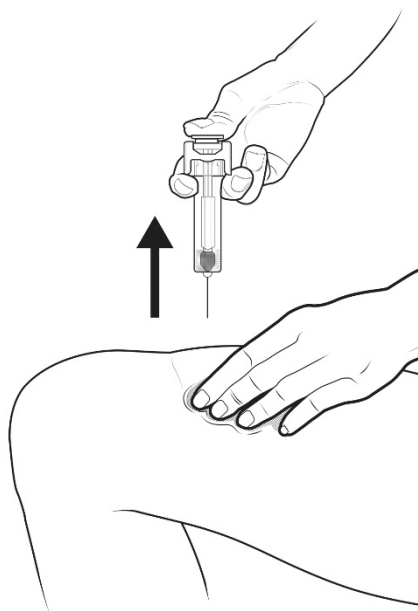
X Nedotýkajte sa očistenej oblasti kože.

B ZATLAČTE telo piestu pomalým a rovnomerným tlakom, až kým nedosiahne dno.

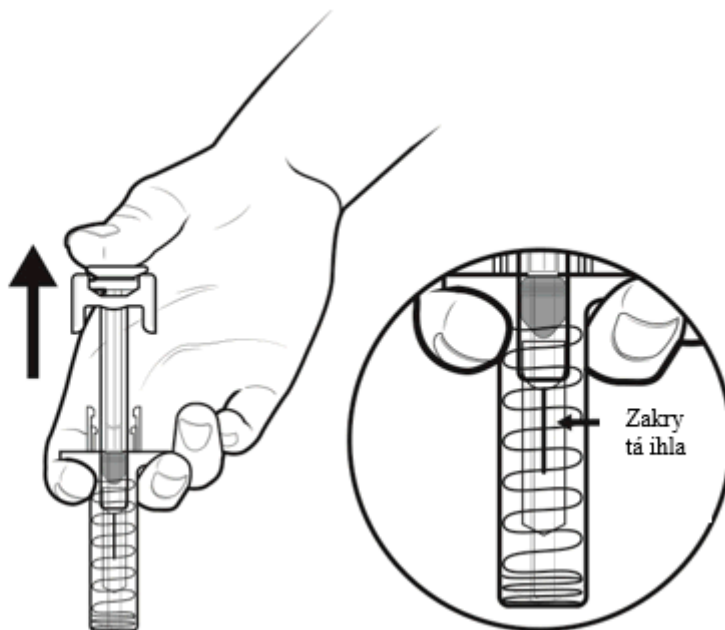


C

Keď je injekčná striekačka prázdna, VYTIAHNITE injekčnú striekačku z kože.



Po uvoľnení tela piestu automatický chránič ihly naplnenej injekčnej striekačky bezpečne zakryje injekčnú ihlu.



X **Nedávajte** kryt ihly späť na použité naplnené injekčné striekačky.

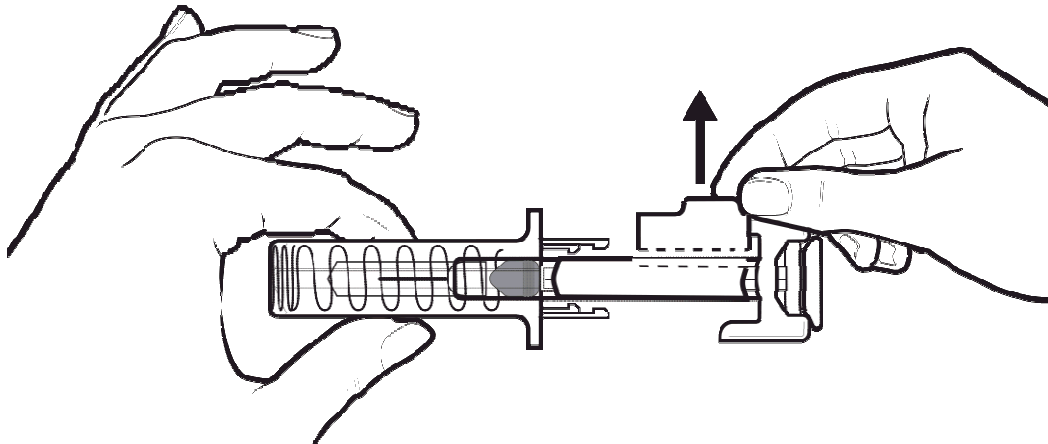


Keď vyberiete injekčnú striekačku a vyzerá to tak, ako by bol vo valci injekčnej striekačky stále liek, znamená to, že ste nedostali celú dávku. Ihneď zavolajte svojmu lekárovi alebo zdravotníckemu pracovníkovi.

Len pre zdravotníckych pracovníkov

Obchodný názov a číslo šarže podávaného lieku sa má zreteľne zaznamenať v dokumentácii pacienta.

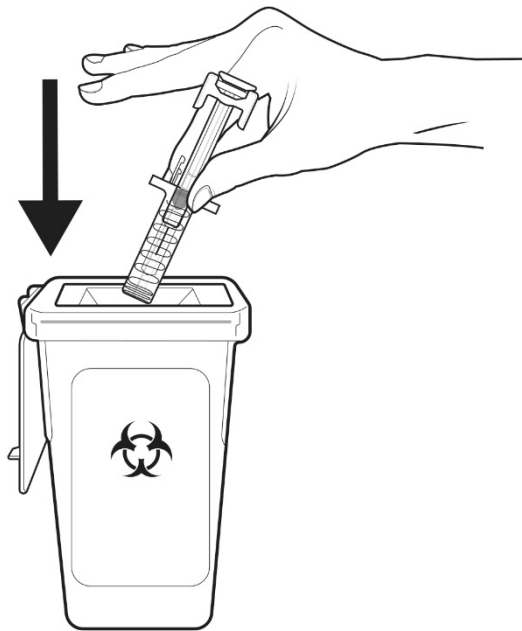
Odstráňte a uchovajte etiketu naplnenej injekčnej striekačky.



Otáčajte telom piestu a etiketu dajte do takej polohy, aby ste mohli odstrániť etiketu injekčnej striekačky.

4. krok: Ukončenie

A Použitú naplnenú injekčnú striekačku a ostatné pomôcky zlikvidujte do kontajnera na ostré predmety.



Lieky sa majú likvidovať v súlade s národnými požiadavkami. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

Injekčnú striekačku a kontajner na ostré predmety uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

- ✘ **Nepoužívajte** naplnenú injekčnú striekačku opakovane.
- ✘ **Nerecyklujte** naplnené injekčné striekačky ani ich neodhadzujte do domového odpadu.

B Skontrolujte miesto vpichu.

Ak spozorujete krv, pritlačte kúsok vaty alebo štvorec gázy na miesto vpichu. Miesto vpichu **nemasírujte**. V prípade potreby prelepte náplasťou.