

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nyvepria 6 mg süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks süstel sisaldab 6 mg pegfilgrastiimi* 0,6 ml süstelahuses. Kontsentratsioon 10 mg/ml põhineb ainult valgusisaldusel**.

* Pegfilgrastiimi valmistatakse r-DNA tehnoloogia abil *Escherichia coli* rakkudes, millele järgneb konjugeerimine polüetüleenglükooliga (PEG).

** Kontsentratsioon on 20 mg/ml, kui PEG osa on kaasa arvatud.

Ravimi toimet ei saa võrrelda teise samast terapeutilisest klassist pegüleeritud või pegüleerimata proteiiniga. Täiendav informatsioon vt lõik 5.1.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks süstel sisaldab 30 mg sorbitooli (E420) (vt lõik 4.4).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Läbipaistev, värvitu, ilma nähtavate tahkete osakesteta süstelahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Neutropeenias kestuse ja febriilse neutropeenias esinemissageduse vähendamine täiskasvanud patsientidel, kes saavad pahaloomulise kasvaja (välja arvatud krooniline müeloidne leukeemia ja müelodüsplastilised sündroomid) vastast tsütotoksilist keemiaravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Nyvepriaga peab alustama ja juhendama arst, kellel on onkoloogia- ja/või hematoloogiaalased kogemused.

Annustamine

Iga keemiaravitsükli korral soovitatakse kasutada üks 6 mg annus (üks süstel) Nyvepriat manustatuna vähemalt 24 tundi pärast tsütotoksilist keemiaravi.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Neerukahjustusega, k.a terminaalse neerupuudulikkusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Lapsed

Pegfilgrastiimi ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel ei ole veel tõestatud. Antud hetkel teadaolevad

andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Nyvepriat süstitakse subkutaanselt.

Süstida tohib reide, kõhupiirkonda või õlavarde.

Ravimpreparaadi käsitlemise juhised enne manustamist vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Piiratud kliinilised andmed viitavad pegfilgrastiimi ja filgrastiimi samaväärsele toimele tõsisest neutropeeniast taastumise ajale *de novo* diagnoositud ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidel (vt lõik 5.1). Pegfilgrastiimi pikaajaline toime ägeda müeloidse leukeemia korral ei ole siiski lõplikult selge, mistõttu on selle patsientide populatsiooni ravimisel vajalik ettevaatus.

Granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor (*granulocyte colony stimulating factor*, G-CSF) võib edendada müeloidsete rakkude kasvu *in vitro* ning sarnast toimet võib täheldada ka mõnede mittemüeloidsete rakkudele *in vitro*.

Pegfilgrastiimi ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud müelodüsplastilise sündroomiga, kroonilise müeloidse leukeemiaga ja sekundaarse ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidel, mistõttu seda ei tohi kasutada nende patsientide raviks. Eriti hoolikas peab olema kroonilise müeloidse leukeemia blastse transformatsiooni eristamisel ägedast müeloidsest leukeemiast.

Pegfilgrastiimi ohutus ja efektiivsus *de novo* ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidele vanuses < 55 aastat ja tsütogeneetikaga t(15;17) ei ole tõestatud.

Pegfilgrastiimi ohutust ja efektiivsust suurema annusega keemiaravi saavatel patsientidel ei ole uuritud. Ravimit ei tohi kasutada tsütotoksilise keemiaravi jaoks kehtestatud annuste ületamiseks.

Pulmonaalsed kõrvalnähud

G-CSF-i manustamise järgselt on teatatud pulmonaalsetest kõrvaltoimetest, ennekõike interstitsiaalsest pneumooniast. Patsiendid, kellel on hiljuti olnud kopsuinfiltraate või pneumoonia, võivad olla enam ohustatud (vt lõik 4.8).

Kopsuhaiguse nähtude, näiteks köha, palaviku ja hingelduse tekkimine koos kopsuinfiltraatide röntgenoloogiliste nähtudega ja kopsufunktsiooni halvenemine koos neutrofiilide arvu kasvuga võivad olla ägeda respiratoorse distressi sündroomi (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS) esialgsed sümptomid. Sellisel juhul tuleb ravi pegfilgrastiimiga arsti otsuse alusel katkestada ja rakendada asjakohast ravi (vt lõik 4.8).

Glomerulonefriit

Filgrastiimi ja pegfilgrastiimiga ravitavatel patsientidel on teatatud glomerulonefriidist. Glomerulonefriidi juhtumid lahenesid üldiselt pärast annuse vähendamist või filgrastiimi või

pegfilgrastiimi manustamise katkestamist. Soovitav on jälgida uriinianalüüsi tulemusi.

Kapillaaride lekke sündroom

G-CSF-i manustamise järgselt on teatatud kapillaaride lekke sündroomist, mida iseloomustab hüpotensioon, hüpoalbumineemia, ödeem ja hemokontsentratsioon. Patsiente, kellel tekivad kapillaaride lekke sündroomi sümptomid, peab hoolikalt jälgima ja nad peavad saama tavapärasest sümptomaatilist ravi, mis võib hõlmata ka intensiivravi vajadust (vt lõik 4.8).

Splenomegaalia ja põrnarebend

Pegfilgrastiimi manustamise järgselt on teatatud üldiselt asümptomaatilise splenomegaalia ja põrnarebendi tekkest, sealhulgas mõnest surmaga lõppenud juhust (vt lõik 4.8). Seetõttu peab hoolikalt (kliiniliselt või ultraheliuuringu abil) jälgima põrna suurust. Põrnarebendi diagnoosi tuleb kahtlustada doonoritel ja/või patsientidel, kes kaebavad valu vasakul ülakõhus või õlas.

Trombotsütopeenia ja aneemia

Ravi pegfilgrastiimiga ei hoia ära trombotsütopeeniat ega aneemiat, kui müelosupressiivset keemiaravi jätkatakse täielikus annuses ettenähtud skeemi kohaselt. Soovitav on kontrollida regulaarselt trombotsüütide arvu ja hematokriti. Eriti ettevaatlik peab olema, manustades monoteraapiat või kombinatsioonis tsütotoksilisi keemiaravimeid, mis teadaolevalt võivad põhjustada trombotsütopeeniat.

Müelodüsplastiline sündroom ja äge müeloidne leukeemia rinna- ja kopsuvähiga patsientidel

Turuletulekujärgses vaatlusuuringus on pegfilgrastiimi manustamist keemiaravi ja/või kiiritusravi ajal seostatud müelodüsplastilise sündroomi (MDS) ja ägeda müeloidse leukeemia (*acute myeloid leukaemia*, AML) tekkega rinna- ja kopsuvähiga patsientidel (vt lõik 4.8). Rinna- ja kopsuvähiga patsiente tuleb jälgida MDS-i/AML-i nähtude ja sümptomite suhtes.

Sirprakuline aneemia

Sirprakulise aneemia kriisi on seostatud pegfilgrastiimi kasutamisega sirprakulist aneemiat põdevatel või sirprakulise aneemia suhtes heterosügootsetel patsientidel (vt lõik 4.8). Seepärast peab arst olema ettevaatlik, määrates ravi pegfilgrastiimiga sirprakulist aneemiat põdevatele või selle sümptomaatilise kandlusega patsientidele, jälgima vajalikke kliinilisi parameetreid ja laboratoorseid analüüse ning olema tähelepanelik selle ravimi kasutamisel tekkida võiva splenomegaalia ja vasooklusivse kriisi suhtes.

Leukotsütoos

Vähem kui 1% pegfilgrastiimiga ravitavatel patsientidest on täheldatud vere valgeliblede üldarvu $100 \times 10^9/l$ või rohkem. Sellisest leukotsütoosi astmest otseselt tulenevaid kahjulikke kõrvalmõjusid ei ole täheldatud. Selline leukotsüütide arvu suurenemine on mööduv, tekib tavaliselt 24...48 tundi pärast manustamist ja vastab selle ravimi farmakodünaamilistele toimetele. Kooskõlas kliinilise toime ning leukotsütoosi tekkevõimalusega tuleb ravi ajal regulaarselt kontrollida leukotsüütide arvu. Kui leukotsüütide üldarv pärast eeldatavat madalseisu ületab $50 \times 10^9/l$, tuleb selle ravimi manustamine otsekohe lõpetada.

Ülitundlikkus

Pegfilgrastiimiga ravitavatel patsientidel on teatatud ülitundlikkuse, k.a allergiliste reaktsioonide tekkest pärast esmakordset või korduvat manustamist. Kliiniliselt olulise ülitundlikkusega patsientidel tuleb ravi pegfilgrastiimiga püsivalt lõpetada. Ärge manustage pegfilgrastiimi patsientidele, kellel on anamneesis ülitundlikkus pegfilgrastiimile või filgrastiimile. Tõsise allergilise reaktsiooni tekkides tuleb rakendada asjakohast ravi ning patsienti hoolikalt jälgida mõne päeva jooksul.

Stevensi-Johnsoni sündroom

Pegfilgrastiimi raviga seoses on harva teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomist (SJS), mis võib olla eluohtlik või lõppeda surmaga. Kui patsiendil on pegfilgrastiimi kasutamise ajal tekkinud SJS, ei tohi tal ravi pegfilgrastiimiga enam kunagi uuesti alustada (vt ka lõik 4.8).

Immunogeensus

Sarnaselt kõikide ravi eesmärgil kasutatavate valgulist ainetega võib toimeaine olla immunogeenne. Pegfilgrastiimivastaste antikehade tekkesagedus on üldiselt madal. Sarnaselt kõikide bioloogiliste ravimitega võivad tekkida seonduvad antikehad, kuid praeguseni ei ole neid seostatud neutraliseeriva aktiivsusega.

Aortiit

Pärast G-CSF-i manustamist on tervetel uuritavatel ja vähipatsientidel teatatud aortiidist. Esinenud sümptomite hulka kuulusid palavik, kõhuvalu, halb enesetunne, seljavalu ja põletikumarkerite (nt CRV ja leukotsüütide) sisalduse suurenemine. Enamikul juhtudel diagnoositi aortiit kompuutertomograafiaga (KT) ja üldiselt möödus see pärast G-CSF-ravi katkestamist (vt ka lõik 4.8).

Teised hoiatused

Pegfilgrastiimi ohutust ja efektiivsust vere tüvirakkude mobiliseerimiseks patsientidel või tervetel doonoritel ei ole piisavalt hinnatud.

Luuüdi suurenenud hemopoeetilist aktiivsust, mis on vastus kasvufaktoriga ravile, on täheldatud transitoorse positiivse leiuna luukoe radioloogilistel uuringutel. Seda tuleb arvestada luukoe radioloogiliste uuringute interpreteerimisel.

Sorbitool

Nyvepria sisaldab 30 mg sorbitooli ühes süstlis, mis vastab 50 mg/ml. Tuleb arvestada sorbitooli (või fruktoosi) sisaldavate ravimite ja toiduga saadava sorbitooli (või fruktoosi) samaaegsel kasutamisel tekkiva liittoimega.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 6 mg annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kiiresti jagunevate müeloidsete rakkude potentsiaalse tundlikkuse tõttu tsütotoksilise keemiaravi suhtes tuleb pegfilgrastiimi manustada vähemalt 24 tundi pärast tsütotoksilist keemiaravi. Kliinilistes uuringutes on pegfilgrastiimi ohutult manustatud 14 päeva enne keemiaravi. Pegfilgrastiimi samaaegset kasutamist mõne keemiaravi preparaadiga ei ole patsientidel hinnatud. Loomkatsetes on näidatud, et pegfilgrastiimi ja 5-fluorouratsiil (5-FU) või teised antimetaboliidid potentseerivad müelosupressiooni.

Võimalikke koostoimeid teiste vereloome kasvufaktorite ja tsütokiinidega ei ole kliinilistes uuringutes konkreetselt uuritud.

Võimalikku koostoimet liitiumiga, mis samuti soodustab neutrofiilide vabanemist, ei ole konkreetselt uuritud. Ei ole tõendeid selle kohta, et selline koostoime oleks kahjulik.

Pegfilgrastiimi ohutust ja efektiivsust ei ole hinnatud keemiaravi saavatel (nt nitrosouureaga

ravitavatel) patsientidel hilise müelosupressiooni korral.

Konkreetsed uuringuid koostoimete ega metabolismi kohta ei ole läbi viidud, kuid kliinilised uuringud ei ole pegfilgrastiimi koostoimet teiste ravimitega näidanud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Pegfilgrastiimi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Pegfilgrastiimi ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Andmed pegfilgrastiimi ja selle metaboliitide eritumisest rinnapiima on puudulikud, riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnapiimaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine pegfilgrastiimiga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Pegfilgrastiim ei mõjutanud isas- ja emasrottide reproduktiivsust või fertiilsust nädalase kumulatiivse annuse korral, mis oli ligikaudu 6...9 korda suurem soovitatavast annusest inimesele (kehapindala kohta; vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Nyvepria ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatati kõrvaltoimetena luuvalust (väga sage ($\geq 1/10$)) ning lihaste ja luustiku valust (sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)). Luuvalu oli üldiselt kerge kuni mõõdukas, mööduv ja allus enamikul patsientidest tavapärastele valuvaigistitele.

Ravi alustamisel pegfilgrastiimiga või ravi käigus tekkisid aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas nahalööve, urtikaaria, angioödeem, düspnoe, erüteem, õhetus ja hüpotensioon. Pegfilgrastiimiga ravitavatel patsientidel võib aeg-ajalt tekkida tõsine allergiline reaktsioon, k.a anafülaksia (vt lõik 4.4).

Pärast G-CSF-ide manustamist keemiaravi saavatele kasvaja patsientidele on aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) teatatud kapillaaride lekke sündroomist, mis võib olla eluohtlik, kui seda ei ravita õigeaegselt; vt lõik 4.4 ja allpool lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

Aeg-ajalt võib tekkida splenomegalia, mis on üldjuhul asümptomaatiline.

Pärast pegfilgrastiimi manustamist on aeg-ajalt teatatud põrnarebendist, k.a mõned surmaga lõppenud juhud (vt lõik 4.4).

Aeg-ajalt on teatatud pulmonaalsetest kõrvaltoimetest, k.a interstitsiaalne pneumoonia, kopsuödeem, infiltraadid kopsus ja kopsufibroos. Aeg-ajalt on juhtude tulemuseks olnud hingamispuudulikkus või ägeda respiratoorse distressi sündroom (ARDS), mis võib lõppeda surmaga (vt lõik 4.4).

Sirprakulise aneemiaga või sirprakulise aneemia suhtes heterosügootsetel patsientidel on teatatud

sirprakulise kriisi üksikjuhtudest (aeg-ajalt sirprakulise aneemiaga patsientidel, vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loend tabelis

Alljärgnevas tabelis on kirjeldatud kõrvaltoimeid kliinilistes uuringutes ja spontaansete teadete põhjal. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed			
	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)			Müelodüsplastiline sündroom ¹ ; äge müeloidne leukeemia ¹	
Vere ja lümfiüsteemi häired		Trombotsütopeenia ¹ ; leukotsütoos ¹	Sirprakuline aneemia koos kriisiga ² ; splenomegalia ² ; põrna rebend ²	
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus- reaktsioonid; anafülaksia	
Ainevahetus ja toitumishäired			Kusihappe sisalduse tõus	
Närvisüsteemi häired	Peavalu ¹			
Vaskulaarsed häired			Kapillaaride lekke sündroom ¹	Aortiit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Ägeda respiratoorse distressi sündroom ² ; pulmonaalsed kõrvaltoimed (interstitsiaalne pneumoonia, kopsuödeem, infiltraadid kopsus ja kopsufibroos); hemoptüüs	Pulmonaalne hemorraagia
Seedetrakti häired	Iiveldus ¹			
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			Sweeti sündroom (äge febriilne neutrofiilne dermatoos) ^{1,2} ; naha vaskuliit ^{1,2}	Stevensi- Johnsoni sündroom
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Luuvalu	Lihaste ja luustiku valu (müalgia, aralgia, valu jäsemetes, seljavalu, lihaste ja luustiku valu, kaelavalu)		
Neerude ja kuseteede häired			Glomerulonefriit ²	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Süstekoha valu ¹ ; mitte-kardiaalne valu rindkeres	Süstekoha reaktsioonid ²	
Uuringud			Laktaadi dehüdrogenaasi ja alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine ¹ ; maksafunktsiooni	

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed			
	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)
			näitajate (ALAT ja ASAT) mööduv suurenemine ¹	

¹ Vt allpool lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

² See kõrvaltoime tuvastati turuletulekujärgselt, kuid seda ei täheldatud müügiloa väljastamise aluseks olnud randomiseeritud, kontrollitud kliinilistes uuringutes täiskasvanutega. Sageduskategooria hinnang põhineb statistilisel arvutusel 1576 patsiendi kohta, kellele manustati pegfilgrastiimi üheksas randomiseeritud kliinilises uuringus.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Aeg-ajalt on teatatud Sweeti sündroomi juhtudest, ehkki mõnel juhul võib oma osa olla hematoloogilisel kasvaja.

Aeg-ajalt on pegfilgrastiimiga ravitud patsientidel teatatud naha vaskuliidist. Vaskuliidi tekkemehhanism pegfilgrastiimiga ravitavatel patsientidel ei ole teada.

Ravi alustamisel pegfilgrastiimiga või ravi käigus on tekkinud süstekoha reaktsioonid, k.a süstekoha erüteem (aeg-ajalt) ja süstekoha valu (sage).

Sageli on teatatud leukotsütoosi juhtudest (leukotsüütide üldarv > 100 × 10⁹/l, vt lõik 4.4).

Tsütotoksilise keemiaravi järgselt pegfilgrastiimi saanud patsientidel oli aeg-ajalt kusihaape kontsentratsiooni ja alkaalse fosfataasi aktiivsuse vähest kuni mõõdukat pöörduvat suurenemist ilma kliiniliste ilminguteta ning aeg-ajalt laktaadi dehüdrogenaasi kontsentratsiooni vähest kuni mõõdukat pöörduvat suurenemist ilma kliiniliste ilminguteta.

Keemiaravi saanud patsientidel täheldati väga sageli iiveldust ja peavalu.

Patsientidel, kellele manustatakse pegfilgrastiimi tsütotoksilise keemiaravi järgselt, on aeg-ajalt täheldatud maksatalitluse laboratoorsete näitajate –alaniini aminotransferaasi (ALAT) või aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) –aktiivsuse suurenemist. Sellised suurenemised on mööduvad ja lähteväärtused taastuvad.

Epidemioloogilises rinna- ja kopsuvähiga patsientide uuringus on täheldatud MDS-i/AML-i riski suurenemist pärast ravi pegfilgrastiimiga keemiaravi ja/või kiiritusravi ajal (vt lõik 4.4).

Sageli on teatatud trombotsütoopeniajuhtudest.

G-CSF-i kasutamisel on turuletulekujärgselt teatatud kapillaaride lekke sündroomi juhtudest. Need on üldiselt tekkinud kaugelearenenud pahaloolumulise haigusega, sepsisega, mitme tsütotoksilise keemiaravimiga ravitavatel või afereesi saavatel patsientidel (vt lõik 4.4).

Lapsed

Kogemus lastel on piiratud. Väikestel lastel vanuses 0...5 aastat on täheldatud tõsiste kõrvaltoimete suuremat esinemissagedust (92%), võrreldes vanemate lastega vanuses 6...11 ja 12...21 aastat, vastavalt (80% ja 67%) ning täiskasvanutega. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime oli luuvalu (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest

kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Piiratud arvule tervetele vabatahtlikele ja mitte-väikerakk kopsuvähiga patsientidele on subkutaanselt manustatud üksikannuseid 300 µg/kg ilma tõsiste kõrvaltoimete tekketa. Kõrvaltoimed olid sarnased nendega, mis tekkisid isikutel, kellele manustati pegfilgrastiimi väiksemaid annuseid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunostimulaatorid, kolooniaid stimuleerivad faktorid; ATC-kood: L03AA13.

Nyvepria on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <https://www.ema.europa.eu>.

Inimese G-CSF on glükoproteiin, mis reguleerib neutrofiilide produktsiooni ja vabanemist luuüdist. Pegfilgrastiim on inimese rekombinantse metionüül-G-CSF-i (r-metHuG-CSF) kovalentne konjugaat ühe 20 kd PEG-i molekuliga. Pegfilgrastiim on väiksema neerukliirensi tõttu filgrastiimi püsivam vorm. Pegfilgrastiimil ja filgrastiimil on tõendatud olevat identne toime, need kutsuvad esile neutrofiilide arvu märgatava kasvu perifeerses veres 24 tunni jooksul koos monotsüütide ja/või lümfotsüütide arvu vähesese kasvuga. Sarnaselt filgrastiimile on pegfilgrastiimi toimetel produtseeritud neutrofiilidel normaalne või parem funktsioon, nagu näitavad kemotaktilise ja fagotsütaarse funktsiooni testid. Nagu teistelgi vereloome kasvuteguritel, on G-CSF-il ilmnenud *in vitro* inimese endoteelirakke stimuleerivaid omadusi. G-CSF võib soodustada müeloidsete rakkude, kaasa arvatud pahaloomuliste rakkude kasvu *in vitro* ja samasugust toimet võib näha ka mõningatele mittemüeloidsetele rakkudele *in vitro*.

Kahes juhuslikustatud topeltpimemeetodil tehtud uuringus II...IV riskiastme rinnavähi patsientidega, kes said müelosupressiivset keemiaravi doksorubitsiini ja dotsetakseeliga, vähenes pegfilgrastiimi kasutamisel ühekordse annusena neutropeenias kestus ja febrilise neutropeenias sagedus tsükli kohta samamoodi kui filgrastiimi igapäevasel manustamisel (keskmiselt 11 päeva jooksul). Kasvufaktori toetuseta on sama skeemi tulemusel tekkinud 4. astme neutropeenias keskmine kestus 5...7 päeva ja febrilise neutropeenias sagedus 30%...40%. Ühes uuringus (n = 157), milles kasutati pegfilgrastiimi kindlaksmääratud annuses 6 mg, oli 4. astme neutropeenias keskmine kestus pegfilgrastiimi rühmas 1,8 päeva ja filgrastiimi rühmas 1,6 päeva (vahe 0,23 päeva, 95% CI -0,15; 0,63). Kogu uuringu jooksul esines febrilset neutropeeniat 13% pegfilgrastiimiga ravitud patsientidest ja 20% filgrastiimiga ravitud patsientidest (vahe 7%, 95% CI -19%; 5%). Teises uuringus (n = 310), milles kasutati vastavalt kehakaalule korrigeeritud annust (100 µg/kg), oli 4. astme neutropeenias keskmine kestus pegfilgrastiimi rühmas 1,7 päeva ja filgrastiimi rühmas 1,8 päeva (vahe 0,03 päeva, 95% CI -0,36; 0,30). Febrilise neutropeenias üldine esinemissagedus pegfilgrastiimiga ravitud patsientidel oli 9% ja filgrastiimiga ravitud patsientidel 18% (vahe 9%, 95% CI -16,8%; -1,1%).

Topeltpimemeetodil platseebokontrolliga uuringus hinnati pegfilgrastiimi mõju febrilise neutropeenias esinemissagedusele rinnavähi patsientidel pärast keemiaravi, millega seotud febrilise neutropeenias esinemissagedus on 10...20% (4 ravitsükli dotsetakseeliga 100 mg/m² iga 3 nädala järel). 928-le patsiendile manustati igas ravitsükli juhuvalikuna kas üks annus pegfilgrastiimi või platseebot 24 tundi pärast keemiaravi (2. päeval). Juhuvlikuna pegfilgrastiimiga ravitud patsientidel oli febrilset neutropeeniat vähem kui platseeborühmas (1% vs. 17%, p < 0,001). Febrilise neutropeenias kliinilise diagnoosiga seonduvate hospitaliseerimiste ja intravenoosse antibiootilise ravi vajadus oli pegfilgrastiimi rühmas väiksem kui platseeborühmas (vastavalt 1% vs. 14%, p < 0,001 ja 2% vs. 10%, p < 0,001).

Väikeses (n = 83) II faasi topeltpimemeetodil tehtud kliinilises uuringus võrreldi *de novo* diagnoositud

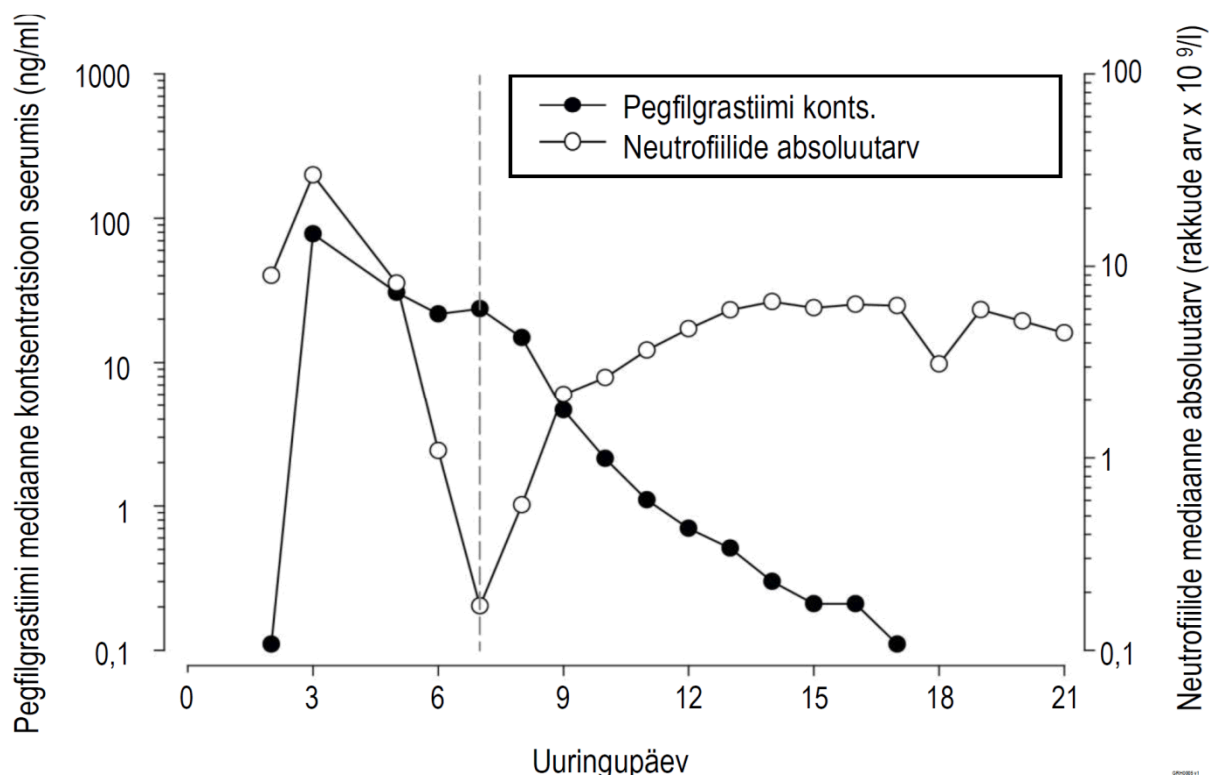
ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidel pegfilgrastiimi (ühekordne annus 6 mg) filgrastiimiga, manustatuna induktsioonkeemiaravi vältel. Raskest neutroopeeniast taastumise aja mediaanväärtus oli hinnanguliselt 22 päeva mõlemas uuringugrupis. Kaugtulemusi ei uuritud (vt lõik 4.4).

II faasi mitmekeskuselises randomeeritud avatud uuringus sarkoomiga lastel ($n = 37$), kellele manustati pegfilgrastiimi 100 µg/kg pärast 1. keemiaravi tsükli vinkristiini, doksorubitsiini ja tsüklofosfamiidiga (VAdriaC/IE), täheldati väikestel lastel vanuses 0...5 aastat pikema kestusega (8,9 päeva) tõsist neutroopeeniat (neutrofiilid $< 0,5 \times 10^9/l$) kui vanematel lastel vanuses 6...11 aastat ja 12...21 aastat (vastavalt 6 päeva ja 3,7 päeva) ning täiskasvanutel. Lisaks täheldati väikestel lastel vanuses 0...5 aastat febrilise neutroopeenia suuremat esinemissagedust (75%), võrreldes vanemate lastega vanuses 6...11 aastat ja 12...21 aastat (vastavalt 70% ja 33%) ning täiskasvanutega (vt lõigud 4.8 ja 5.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast pegfilgrastiimi ühekordset nahaalust annust saavutatakse pegfilgrastiimi maksimaalne kontsentratsioon seerumis 16...120 tundi pärast annustamist ja pegfilgrastiimi kontsentratsioonid seerumis säilivad müelosupressiivsele keemiaravile järgneva neutroopeenia vältel. Pegfilgrastiimi eritumine ei ole lineaarne annusega; pegfilgrastiimi kliirens seerumis aeglustub annuse suurenedes. Pegfilgrastiim näib erituvat põhiliselt neutrofiilide vahendatud kliirensiga, mis suuremate annuste puhul küllastub. Kliirensimehhanismi iseregulatsiooni tõttu väheneb pegfilgrastiimi kontsentratsioon neutrofiilide taastumise algul seerumis kiiresti (vt joonis 1).

Joonis 1. Pegfilgrastiimi seerumkontsentratsiooni ja neutrofiilide absoluutarvu mediaanväärtuste profiilid keemiaravi saavatel patsientidel pärast 6 mg ühekordset süstimist



Neutrofiilide poolt vahendatava kliirensimehhanismi tõttu neeru- või maksakahjustused pegfilgrastiimi farmakokineetikat eeldatavalt ei mõjuta. Avatud ühekordse annuse uuringus ($n = 31$) ei mõjutanud neerukahjustuse erinevad staadiumid, kaasa arvatud terminaalne neerupuudulikkus pegfilgrastiimi farmakokineetikat.

Eakad

Piiratud andmete kohaselt on pegfilgrastiimi farmakokineetika eakatel (> 65 aastat) samasugune kui täiskasvanutel.

Lapsed

Pegfilgrastiimi farmakokineetikat uuriti 37 sarkoomiga lapsel, kellele manustati pegfilgrastiimi 100 µg/kg pärast VAdriaC/IE keemiaravi lõppu. Noorimas vanusegrupis (0...5-aastased) oli pegfilgrastiimi keskmine süsteemne saadavus (AUC) ($\pm$ standardhälve) $47,9 \pm 22,5$ µg t/ml) kõrgem kui vanematel lastel vanuses 6...11 aastat ja 12...21 aastat (vastavalt $22,0 \pm 13,1$ µg t/ml ja $29,3 \pm 23,2$ µg t/ml) (vt lõik 5.1). Välja arvatud noorimas vanuserühmas (0...5 aastat), oli keskmine AUC lastel sarnane täiskasvanud patsientide omaga, kellele manustati pegfilgrastiimi 100 µg/kg pärast kõrge riskiga II...IV staadiumi rinnanäärme vähi keemiaravi lõppu doksorubitsiini ja dotsetakseeliga (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilised andmed traditsioonilistel toksilisuse uuringutel annuse korduval manustamisel näitasid eeldatavat farmakoloogilist toimet, sealhulgas leukotsüütide arvu suurenemist, müeloidset hüperplaasiat luuüdis, luuüdivälise vereloomet ja põrna suurenemist.

Pegfilgrastiimi subkutaansel manustamisel tiinetele rottidele nende järglastel kõrvaltoimeid ei täheldatud, kuid küülikutel põhjustas pegfilgrastiim lootetoksilisust (tiinuse katkemist) kumulatiivses annuses, mis ületab ligikaudu 4-kordselt annust inimesele. Seda ei täheldatud, kui tiinetele küülikutele manustati pegfilgrastiimi annuses, mis vastab soovituslikule annusele inimesel. Loomkatses rottidega leiti, et pegfilgrastiim võib läbida platsentaarbarjääri. Loomkatses rottidega ei mõjutanud subkutaanselt manustatud pegfilgrastiim reproduktiivsust, fertiilsust, ovulatsioonitsükli, paaritumisevahelist perioodi ja paaritumist ning emakasisest elulemust. Nende leidude olulisus inimesele ei ole teada.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumatsetaattri hüdraat
Jää-äädikhape
Sorbitool (E420)
Polüsorbaat 20
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, eriti naatriumkloriidi lahustega.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Nyvepriat võib hoida toatemperatuuril (mitte üle 25 °C) ühekordselt mitte üle 15 päeva. Enam kui 15 päevaks toatemperatuurile jäetud Nyvepria tuleb ära visata.

Mitte lasta külmuda. Kogemata ühekordselt vähem kui 24 tunniks külmumistemperatuurile jätmine ei kahjusta Nyvepria stabiilsust.

Hoida sisepakend välispakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Süstel (I tüüpi klaas), kummist sulguri, roostevabast terasest nõela ning nõelakattega koos automaatse nõelakaitsega. Nyvepria süstla kolvi otsak ja nõelakate ei ole valmistatud looduslikust kummilateksist.

Üks süstel sisaldab 0,6 ml süstelahust.

Pakendi suurus: karp, milles on üks süstel.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne kasutamist tuleb kontrollida, et Nyvepria lahus ei sisaldaks nähtavaid osakesi. Süstida tohib ainult selget värvitut lahust.

Ülemäärasel raputamisel võib pegfilgrastiim agregeeruda, mis muudab selle bioloogiliselt inaktiivseks.

Süstlil tuleb lasta 30 minutit enne süstimist toatemperatuurini soojeneda.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1486/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18. november 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nyvepria 6 mg süstelahus
pegfilgrastiim

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 6 mg pegfilgrastiimi 0,6 ml (10 mg/ml) süstelahuses.

3. ABIAINED

Abiained: naatriumatsetaattriühüdraat, jää-äädikhape, sorbitool (E420), polüsorbaat 20, süstevesi.
Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 ühekordselt kasutatav automaatse nõelakaitsega süstel.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Oluline: enne süstli käsitlemist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Vältida tugevat raputamist.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida sisepakend välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1486/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

Avamiseks tõmmake siit lahti.

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

nyvepria

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS ÜHE SÜSTLAGA KARBIL
ÜHE SÜSTLAGA KARP AUTOMAATSE NÕELAKAITSEGA SÜSTLIGA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nyvepria 6 mg süstelahus
pegfilgrastiim

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer Europe MA EEIG

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Oluline: enne süstli käsitlemist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Vältida tugevat raputamist.

8. KASUTUSJUHISED

Avamiseks tõmmake siit lahti.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida sisepakend välispakendis, valguse eest kaitstult.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTLI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Nyvepria 6 mg süstelahus
pegfilgrastiim
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,6 ml

6. MUU

Pfizer Europe MA EEIG

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Nyvepria 6 mg süstelahus pegfilgrastiim

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Nyvepria ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Nyvepria kasutamist
3. Kuidas Nyvepriat kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Nyvepriat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Nyvepria ja milleks seda kasutatakse

Nyvepria sisaldab toimeainena pegfilgrastiimi. Seda kasutatakse tsütotoksilist keemiaravi (kiiresti kasvavaid rakke hävitavad ravimid) saavatel patsientidel neutropeenias (teatud tüüpi valgeliblede – neutrofiilide – arvu vähenemine) kestuse lühendamiseks ja palavikuga neutropeenias (vere valgeliblede arvu vähenemine koos palavikuga) ennetamiseks. Nyvepria on mõeldud kasutamiseks 18-aastastel ja vanematel täiskasvanutel.

Vere valgelibled on olulised infektsioonide vastu võitlemisel. Kui vere valgeliblede arv väheneb tsütotoksilise keemiaravi tõttu liiga palju, ei pruugi teie organism suuta võidelda mikroorganismidega ja see suurendab infektsiooni tekkevõimalust. Pegfilgrastiim on väga sarnane teie organismis leiduvale looduslikule proteiinile, mida nimetatakse granuloetsüütide kolooniat stimuleerivaks faktoriks ja mille toime ergutab luuüdi tootma rohkem vere valgeliblesid, mis aitavad kehal infektsiooniga võidelda.

2. Mida on vaja teada enne Nyvepria kasutamist

Nyvepriat ei tohi kasutada

- kui olete pegfilgrastiimi, filgrastiimi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Nyvepria kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil oli hiljuti tõsine kopsuinfektsioon (kopsupõletik ehk pneumoonia), vedelik kopsus (kopsuturse), põletik kopsudes (interstitsiaalne kopsuhaigus) või ebatavaline leid rindkere röntgenülevõttel (kopsuinfiltraadid);
- kui teil tekivad mis tahes kõrvalekalded vererakkude arvus (nt vere valgeliblede arvu suurenemine või kehvreresus ehk aneemia) või vereliistakute arvu vähenemine, mistõttu väheneb vere hüübimisvõime (trombotsütopeenia). Arst võib pidada vajalikuks teie põhjalikumat jälgimist.
- kui teil on sirprakuline aneemia. Arst võib pidada vajalikuks teie seisundi põhjalikumat jälgimist.

Nyvepria kasutamise ajal pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil on rinna- või kopsuvähk, võib pegfilgrastiimi manustamine keemiaravi ja/või kiiritusravi ajal suurendada müelodüsplastilise sündroomi (MDS) nimelise vere vähieelse seisundi või ägeda müeloidse leukeemia (*acute myeloid leukaemia*, AML) nimelise verevähi riski. Sümptomite hulka võivad kuuluda väsimus, palavik ja kergesti tekkivad verevalumid või veritsus.
- kui teil tekib allergiline reaktsioon, sh nõrkus, vererõhu langus, hingamisraskus; näo, huulte, keele või teiste kehaosade turse (anafülaksia), nahapunetus ja -õhetus, nahalööve või nõgestõbi, sügelevad piirkonnad nahal;
- kui teil tekib köha või palavik ja hingamisraskus. See võib olla ägeda respiratoorse distressi sündroomi (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS) näht;
- kui teil tekib mis tahes järgmine kõrvaltoime:
 - paistetused või tursed, harvem urineerimine, hingamisraskus, kõhu paistetused ja täitumistunne ning üldine väsimustunne.Need võivad olla kapillaaride lekked sündroomiks nimetatava seisundi sümptomid, mis põhjustab vere leket väikestest veresoontest teie kehasse. Vt lõik 4.
- kui teil tekib valu ülakõhus või valu vasaku õla tipus. See võib olla põrnaprobleemi näht (põrna suurenemine ehk splenomegalia).
- kui teil tekib palavik, kõhuvalu, halb enesetunne ja seljavalu, sest need võivad olla aordi (südamest organismi verd viiva suure veresoone) põletiku sümptomid. See haigus võib esineda harva vähiga patsientidel ja tervetel doonoritel.

Teie arst määrab teile sageli vere ja uriini kontrollanalüüsid, sest Nyvepria võib kahjustada teie neere (glomerulonefriit).

Seoses Nyvepria kasutamisega on teatatud rasketest nahareaktsioonidest (Stevensi-Johnsoni sündroom – nahahaigus, mille tagajärjel tekivad nahale ja limaskestadele (eriti suhu) valulikud villid ja haavandid). Lõpetage Nyvepria kasutamine ja pöörduge viivitamata arsti poole, kui märkate ükskõik millist järgmist sümptomit: punakad märklauataolised või ringjad laigud, mille keskel esineb kehatüvel sageli vilde, naha koorumine ning haavandid suus, kõris, ninas, suguelunditel ja silmas, võimalik et koos eelneva palaviku ja gripile iseloomulike sümptomitega. Vt lõik 4.

Te peate arstiga arutama verevähi tekke ohtu. Kui teil on verevähk või arst on teile öelnud, et teil on verevähi tekkerisk, ei tohi te Nyvepriat kasutada, välja arvatud arsti soovitusel.

Ravivastuse kadumine pegfilgrastiimile

Kui ravi pegfilgrastiimiga ei toimi või lõpetab toimimise, uurib teie arst, mis on selle põhjused, k.a seda, kas teil on tekkinud antikehad, mis neutraliseerivad pegfilgrastiimi toime.

Lapsed ja noorukid

Nyvepriat ei ole soovitatav kasutada lastel ja noorukitel, kuna ohutuse ja efektiivsuse kohta ei ole piisavalt teavet.

Muud ravimid ja Nyvepria

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arst või apteekriga.

Nyvepriat ei ole rasedatel uuritud. Seetõttu võib arst otsustada, et te ei tohi seda ravimit kasutada.

Kui te rasestute Nyvepriaga ravi ajal, teatage sellest oma arstile.

Nyvepria kasutamisel peate rinnaga toitmise katkestama, välja arvatud juhul, kui arst ütleb teisiti.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Nyvepria ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Nyvepria sisaldab sorbitooli (E420) ja naatriumi

Ravim sisaldab 30 mg sorbitooli ühes süstlis, mis vastab 50 mg/ml. Tuleb arvestada sorbitooli (või fruktoosi) sisaldavate ravimite ja toiduga saadava sorbitooli (või fruktoosi) samaaegsel kasutamisel tekkiva liittoimega.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 6 mg annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

3. Kuidas Nyvepriat kasutada

Nyvepria on mõeldud kasutamiseks täiskasvanutel, kes on 18-aastased ja vanemad.

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus on 6 mg ühe subkutaanse (nahaaluse) süstena, kasutades süstlit, vähemalt 24 tundi pärast viimast keemiaravi annust iga keemiaravitsükli lõpus.

Nyvepria süstimine endale

Arst võib otsustada, et võite Nyvepriat endale ise süstida. Arst või meditsiiniõde näitab, kuidas ennast süstida. Ärge püüdke seda endale ise süstida, kui seda pole teile õpetatud.

Juhiste saamiseks Nyvepria süstimise kohta lugege lõiku käesoleva infolehe lõpus.

Ärge raputage Nyvepriat tugevasti, sest see võib mõjutada ravimi aktiivsust.

Kui te kasutate Nyvepriat rohkem, kui ette nähtud

Kui kasutate Nyvepriat rohkem, kui ette nähtud, pidage nõu arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

Kui te unustate Nyvepriat süstida

Kui te süstite end ise ja unustasite Nyvepria annuse manustamata, konsulteerige arstiga, millal peaksite süstima järgmise annuse.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Teatage kohe oma arstile, kui teil on mis tahes järgnev kõrvaltoime:

- paistetused või tursed, harvem urineerimine, hingamisraskus, kõhu paistetused ja täitumistunne ning üldine väsimustunne; need sümptomid tekivad tavaliselt kiiresti.

Need võivad olla aeg-ajalt (kuni ühel inimesel 100-st) tekkiva seisundi sümptomid, mida nimetatakse kapillaaride lekkesündroomiks; see põhjustab vere lekkimist väikestest veresoontest teie kehasse ja vajab kiiresti ravi.

Väga sage: võib tekkida enam kui ühel inimesel 10-st

- luuvalu; teie arst soovib, millist ravimit saate luuvalu leevendamiseks võtta;
- iiveldus ja peavalu.

Sage: võib tekkida kuni ühel inimesel 10-st

- valu süstekohal;
- üldine valu ning liigeste ja lihaste valu;
- teie veres võivad tekkida muutused, mis on leitavad tavapäraste vereproovidega; teie vere valgeliblede sisaldus võib lühiajaliselt tõusta; teie vereliistakute arv võib langeda, mis võib põhjustada verevalumeid;
- südame häiretega mitteseotud valu rindkeres.

Aeg-ajalt: võib tekkida kuni ühel inimesel 100-st

- allergilist tüüpi reaktsioonid, k.a punetus ja õhetus, nahalööve ja kõrgeenenud sügelevad nahapiirkonnad;
- tõsised allergilised reaktsioonid, k.a anafülaksia (nõrkus, vererõhu langus, hingamisraskus, näoturse);
- põrna suurenemine (põrn on elund, mis paikneb kõhuõõnes maost vasakul ja mis osaleb vererakkude tootmises ja eemaldamises ning mis on osa teie immuunsüsteemist). Teatage oma arstile, kui täheldate suurenemist vasakul ülakõhus.
- põrnarebend, mis võib lõppeda surmaga. On tähtis, et võtate arstiga otsekohe ühendust, kui tunnete valu vasakul ülakõhus või vasemas õlas, sest tegemist võib olla põrna probleemiga.
- hingamishäired; kui teil on kõha, palavik ja hingamisraskus, teatage sellest oma arstile;
- Sweeti sündroom (nahapinnast kõrgemad valulikud ploomikarva nahakahjustused jäsemetel ja mõnikord ka näol ning palavik);
- naha vaskuliit (nahaveresoonte põletik);
- neerukahjustus (mida nimetatakse glomerulonefriidiks);
- süstekoha punetus;
- verikõha (hemoptüüs);
- vereloomahaigused (müelodüsplastiline sündroom [MDS] või äge müeloidne leukeemia [AML]).

Harv: võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000-st

- aordi (südamest organismi verd viiva suure veresoone) põletik; vt lõik 2;
- kopsuverejooks (pulmonaalne hemorraagia);
- Stevensi-Johnsoni sündroom, mis avaldub punakate märklauataoliste või ringjate laikudena, mille keskel esineb kehatüvel sageli ville, naha koorumisena ning haavanditena suus, kõris, ninas, suguelunditel ja silmas, võimalik et koos eelneva palaviku ja gripisarnaste sümptomitega. Kui teil tekivad sellised sümptomid, lõpetage Nyvepria kasutamine ning võtke viivitamata ühendust oma arstiga või pöörduge erakorralise meditsiini osakonda. Vt ka lõik 2.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Nyvepriat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja süstli sildil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Võite võtta Nyvepria külmkapist välja ja hoida seda toatemperatuuril (mitte üle 25 °C) mitte kauem kui 15 päeva. Kui süstel on külmkapist välja võetud ja soojenenud toatemperatuurini (mitte üle 25 °C), tuleb see kas 15 päeva jooksul ära kasutada või hävitada.

Mitte lasta külmuda. Nyvepriat võib kasutada, kui seda on kogemata külmutatud ühel korral vähem kui 24 tunni jooksul.

Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et see on hägune või sisaldab osakesi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Nyvepria sisaldab

- Toimeaine on pegfilgrastiim. Üks süstel sisaldab 6 mg pegfilgrastiimi 0,6 ml lahuses.
- Teised koostisosad on naatriumatsetaattrihiidraat, jää-äädikhape, sorbitool (E420), polüsorbaat 20 ja süstevesi (vt lõik 2 „Nyvepria sisaldab sorbitooli (E420) ja naatriumatsetaati“).

Kuidas Nyvepria välja näeb ja pakendi sisu

Nyvepria on selge, värvitu, ilma nähtavate tahkete osakesteta süstelahus süstlis (6 mg/0,6 ml).

Igas pakendis on 1 klaasist süstel koos roostevabast terasest nõela, nõelakatte ja automaatse nõelakaitsega.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

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

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

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

Malta
Vivian Corporation Ltd
Tel: +356 2134 4610

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

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

България

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

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

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

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

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská Republika

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

Suomi/Finland

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

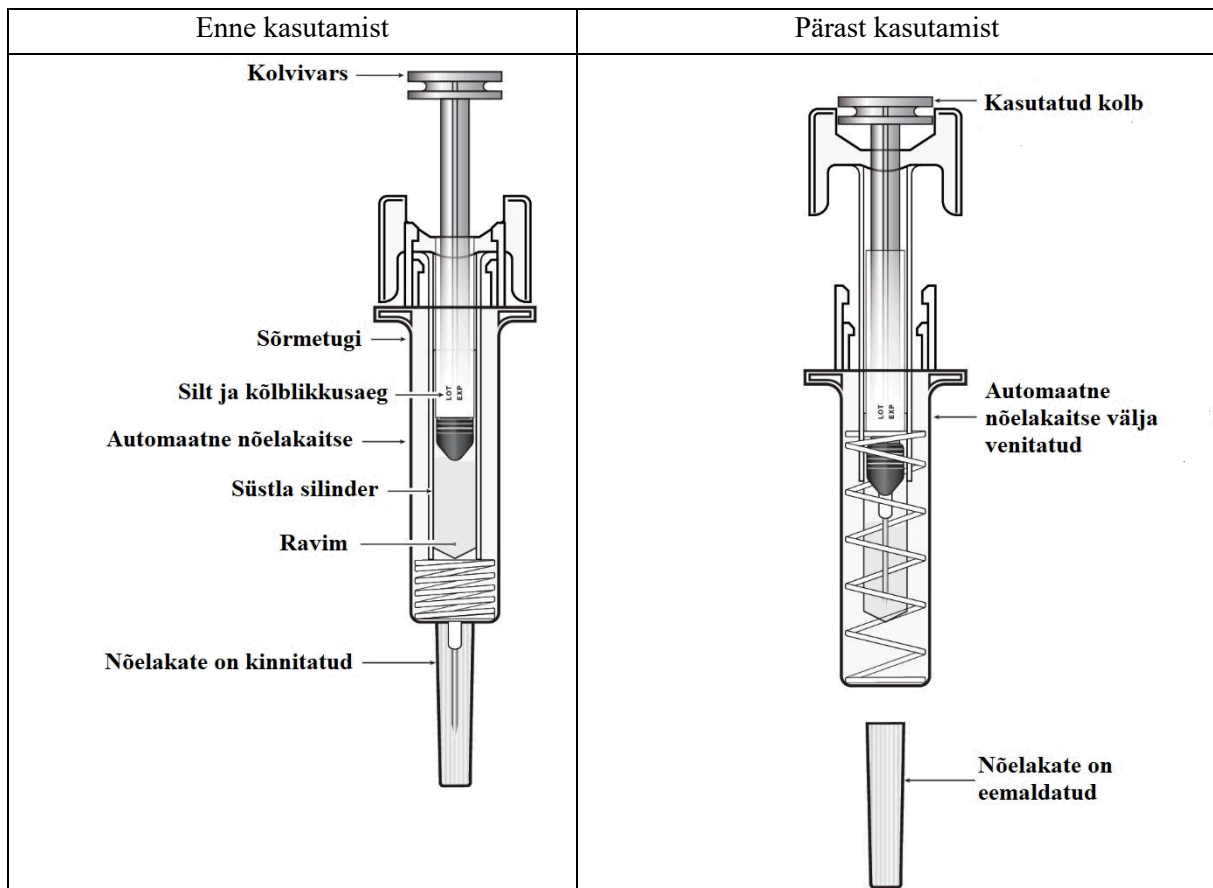
Sverige

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

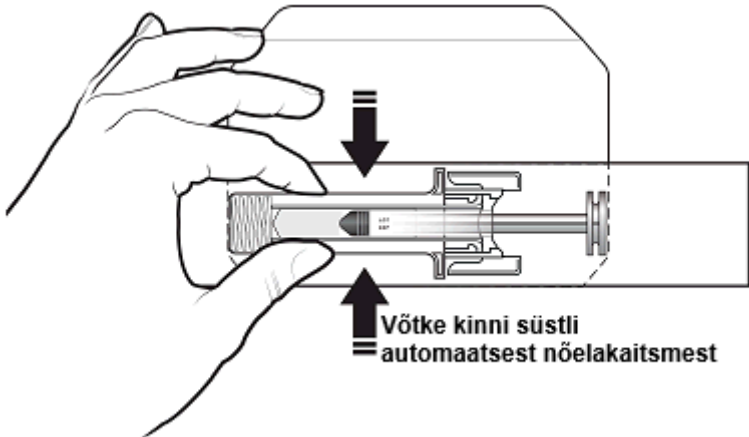
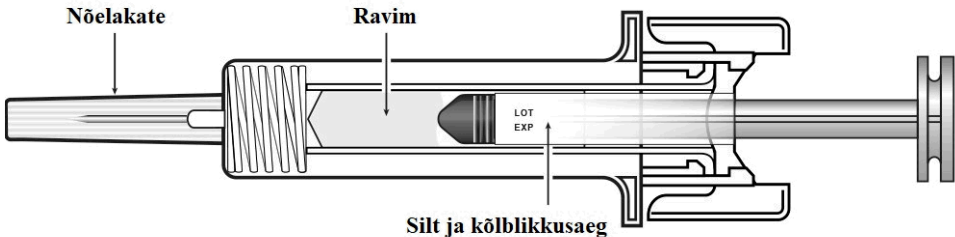
Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Nyvperia kasutusjuhised:
Tehniline juhend:

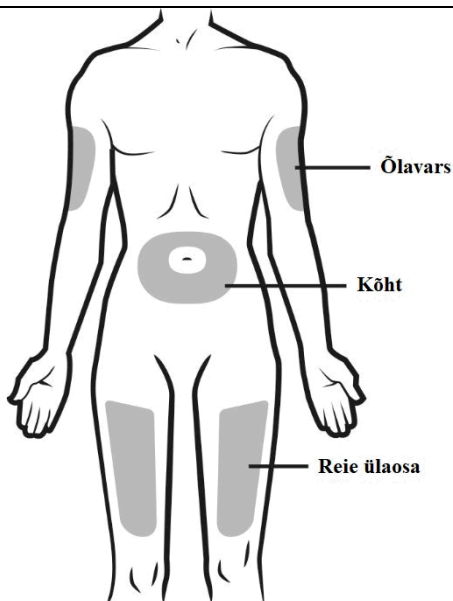


Oluline	
Lugege seda olulist teavet, enne kui kasutate Nyvepria süstlit, millel on automaatne nõelakaitse.	
• On oluline, et te ei süsti endale enne, kui arst või tervishoiutöötaja on teid koolitanud. Kui teil on küsimusi selle kohta, kuidas süstida, paluge abi arstilt või tervishoiutöötajalt. • Kontrollige, et pakendil ja süstli sildil oleks ravimi nimi Nyvepria. • Kontrollige pakendilt ja süstli sildilt, et annuse tugevus oleks 6 mg (6 mg/0,6 ml). • Nyvepriat süstitakse nahaalusesse koesse (subkutaanne süst).	
✗ Ärge kasutage süstlit, kui sildile märgitud kuu viimane päev on möödunud. ✗ Ärge eemaldage nõelakatet süstlilt enne, kui olete süstimiseks valmis. ✗ Ärge kasutage süstlit pärast selle kukkumist kõvale pinnale. Kasutage uut süstlit ja võtke ühendust oma arsti või tervishoiutöötajaga. ✗ Ärge aktiveerige süstlit enne süstimist. ✗ Ärge eemaldage automaatset nõelakaitset süstlilt. ✗ Ärge eemaldage äratõmmatavat etiketti süstli mahutilt enne ravimi süstimist.	
Küsimuste korral võtke ühendust oma arsti või raviasutusega.	

Samm 1: Valmistuge	
A	Võtke süstli karp külmkapist välja. Tõmmake kate pealt ära, võtke süstli sisepakend välispakendist välja ja pange valmis süstimiseks vajalikud tarvikud: alkoholilapid, vatipadjake või marlilapp, plaaster ja mahuti teravate esemete ära viskamiseks (ei sisaldu pakendis). Hoidke süstlit enne süstimist ligikaudu 30 minutit toatemperatuuril (kuni 25 °C), et süstimine oleks mugavam. Peske hoolikalt käsi seebi ja veega. Asetage uus süstel ja teised vajalikud tarvikud puhtale, hästivalgustatud tööpinnale. ✗ Ärge soojendage süstalt kuumas vees või mikrolaineahjus. ✗ Ärge jätke süstlit otsese päikesevalguse kätte. ✗ Ärge raputage süstlit. • Hoidke süstleid laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
B	Avage süstli sisepakend, tõmmates kate pealt ära. Süstli pakendist välja võtmiseks võtke kinni süstli automaatsest nõelakaitsemest. 
Ohutuse tõttu: ✗ Ärge haarake kolvivarrest. ✗ Ärge haarake nõelakattest.	
C	Kontrollige ravimit ja süstlit.  ✗ Ärge kasutage süstlit järgmistel juhtudel: • ravim on hägune või sisaldab osakesi; see peab olema selge ja värvitu vedelik; • mis tahes süstliosa on mõranenud või katki; • nõelakate puudub või on puudulikult kinnitatud; • sildil kõlblikkusajana märgitud kuu viimane päev on möödunud. Kõikidel juhtudel võtke ühendust oma arsti või raviasutusega.

Samm 2: Olge valmis

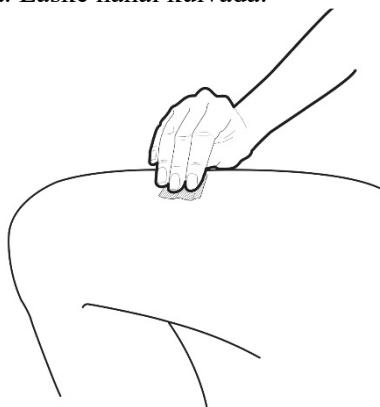
A Peske hoolikalt käsi. Valmistage ette ja puhastage süstekoht.



Te võite kasutada:

- reie ülaosa;
- kõhupiirkonda, välja arvatud 5-sentimeetrine ala naba ümber;
- õlavarre piirkonda (ainult siis, kui teid süstib keegi teine).

Puhastage süstekoht alkoholilapiga. Laske nahal kuivada.

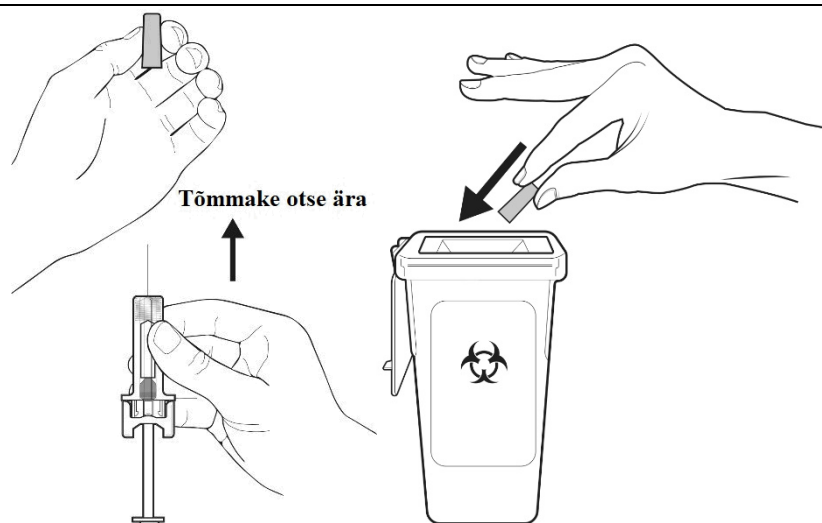


✗ Ärge puudutage süstimiskohta enne süstimist.



Ärge süstige piirkonda, kus nahk on hell, verevalumitega, punetav või tihkestunud. Vältige süstimist armide või venitusarmide piirkonda.

B	Hoidke süstlit automaatsest nõelakaitsemest. Tõmmake nõelakate ettevaatlikult otse ära, suunaga teie kehast eemale. Visake nõelakate teravate jäänmete mahutisse. Ärge pange katet tagasi.
---	---



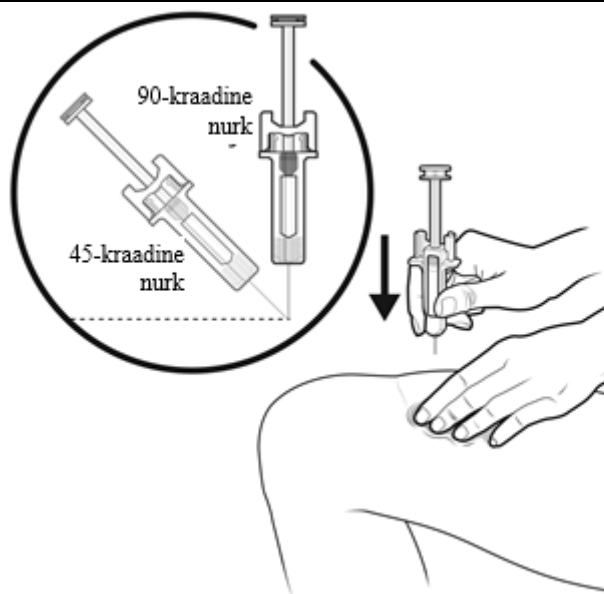
C	Pigistage süstekohta sõrmede vahel, et tekiks tugev nahapind.
---	---



Süstimise ajal on oluline hoida nahk sõrmede vahele pigistatuna.

Samm 3: Süstige

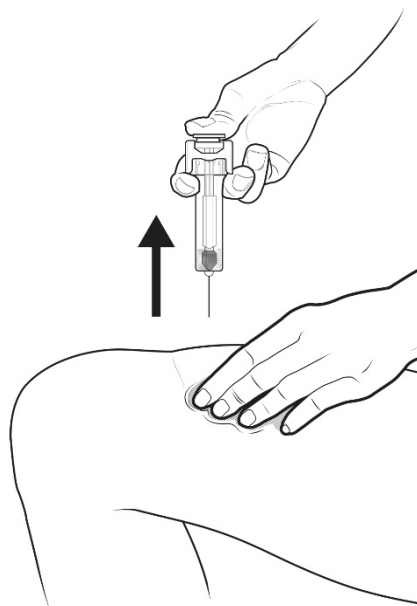
- A Hoidke nahk sõrmede vahele pigistatuna. TORGAKE nõel naha sisse 45...90-kraadise nurga all.



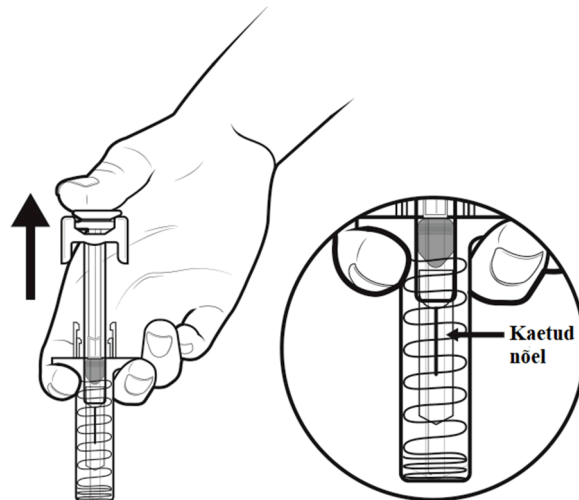
✕ Ärge puudutage puhastatud nahapinda.

- B SURUGE kolvivarrast aeglaselt ja ühtlaselt vajutades, kuni see on põhjani lükatud.





Pärast kolvivarda vabastamist katab süstli nõela automaatne nõelakaitse ohutult nõela.



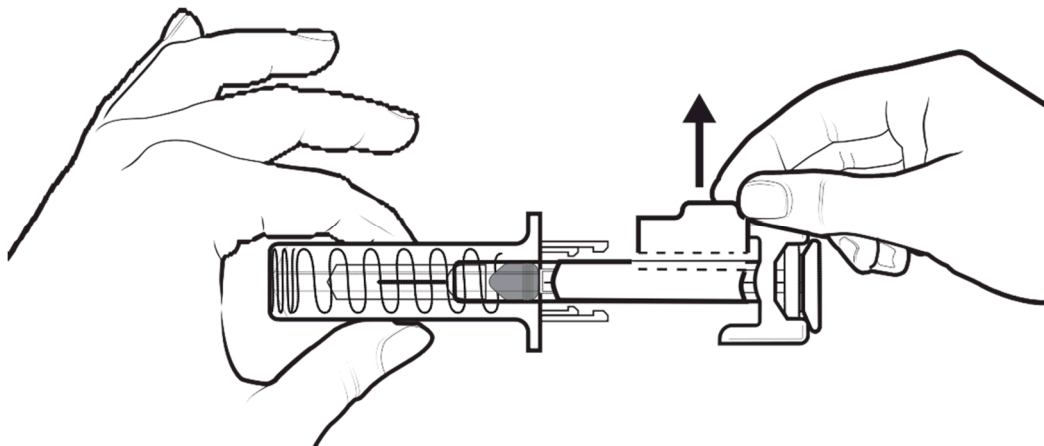
✘ Ärge pange nõelakatet tagasi kasutatud süstlile.

Kui te süstli eemaldate ja näib, et silindris on veel ravimit, siis tähendab, et te ei saanud täisannust. Võtke kohe ühendust oma arsti või tervishoiutöötajaga.

Ainult tervishoiutöötajale

Manustatud ravimi kaubanduslik nimi ja partii number tuleb selgelt dokumenteerida patsiendi haiguslukku.

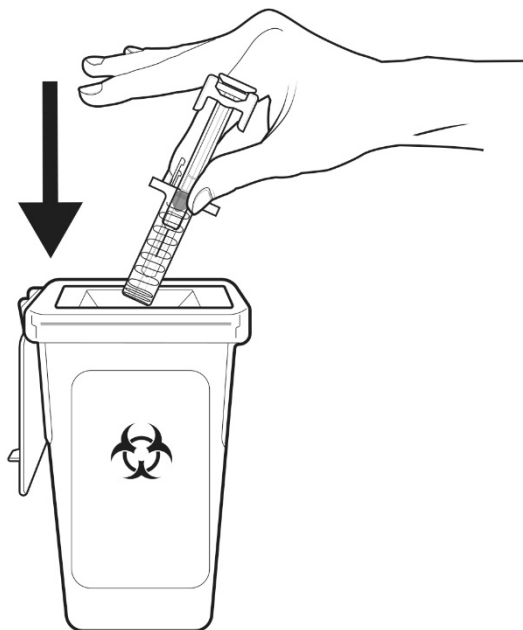
Eemaldage süstli silt ja säilitage see.



Pöörake kolvivarrast, et süstli silt oleks eemaldamiseks sobivas asendis.

Samm 4: Lõpetage

A Pange kasutatud süstel ja teised vahendid teravate jäätmete mahutisse.



Ravimid tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

Hoidke süstleid ja teravate jäätmete mahuti laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

✗ **Ärge** kasutage süstlit korduvalt.

✗ **Ärge** taaskasutage süstleid ega visake olmejäätmete hulka.

B Kontrollige süstekohta.

Kui seal on verd, suruge süstekohta vatipadjakese või puuvillalapiga. **Ärge** hõõruge süstekohta. Vajadusel katke plaastriga.