PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Nylaspeg 6 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 6 mg pegfilgrastima* u 0,6 ml otopine za injekciju. Koncentracija iznosi 10 mg/ml temeljeno na proteinskom sadržaju**.

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

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

Pomoćne tvari s poznatim učinkom
Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,024 mg polisorbata 20 (E432) i 30 mg sorbitola (E420) (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra, bezbojna otopina za injekciju.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Skraćenje trajanja neutropenije i smanjenje incidencije febrilne neutropenije u odraslih bolesnika liječenih citotoksičnom kemoterapijom zbog maligne bolesti (osim kronične mijeloične leukemije i mijelodisplastičnih sindroma).

4.2 Doziranje i način primjene

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

Doziranje
Preporučuje se jedna doza lijeka Nylaspeg od 6 mg (jedna napunjena štrcaljka) uz svaki kemoterapijski ciklus, primijenjena najmanje 24 sata poslije primjene citotoksične kemoterapije.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

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

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se promjena doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, uključujući i one sa završnim stadijem bubrežne bolesti.

Način primjene

Nylaspeg se injicira supkutano. Injekcije je potrebno primijeniti u bedro, abdomen ili nadlakticu.

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost lijekova koji sadrže faktore stimulacije rasta kolonije granulocita (engl. *granulocyte-colony stimulating factor*, G-CSF), naziv primijenjenog lijeka mora se jasno evidentirati u bolesnikovoj medicinskoj dokumentaciji.

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

G-CSF može potaknuti rast mijeloičnih stanica *in vitro,* a slični učinci mogu se vidjeti i kod nekih nemijeloičnih stanica *in vitro.*

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

Sigurnost i djelotvornost primjene pegfilgrastima u bolesnika s *de novo* AML-om mlađih od 55 godina s citogenetskim nalazom t(15;17) nisu utvrđene.
Nisu provedena ispitivanja sigurnosti i djelotvornosti pegfilgrastima u bolesnika koji primaju visokodoznu kemoterapiju. Ovaj lijek se ne smije koristiti kako bi se povisila doza citotoksične kemoterapije iznad doza utvrđenih režima doziranja.

Plućne nuspojave

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

Pojava plućnih simptoma, kao što su kašalj, vrućica i dispneja, povezanih s radiološkim znakovima plućnih infiltrata, te pogoršanje funkcije pluća uz povišen broj neutrofila mogu biti rani znakovi

akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS). U takvim slučajevima, prema procjeni liječnika primjenu pegfilgrastima treba prekinuti i primijeniti odgovarajuće liječenje (vidjeti dio 4.8).

Glomerulonefritis

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

Sindrom povećane propusnosti kapilara

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

Splenomegalija i ruptura slezene

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

Trombocitopenija i anemija

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

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

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

Anemija srpastih stanica

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

Leukocitoza

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

Preosjetljivost

Kod bolesnika liječenih pegfilgrastimom prijavljena je preosjetljivost, uključujući anafilaktičke reakcije, koja se može javiti kod prvog ili sljedećeg liječenja. Liječenje pegfilgrastimom se mora trajno prekinuti u bolesnika koji razviju klinički značajnu preosjetljivost. Pegfilgrastim se ne smije primjenjivati kod bolesnika s preosjetljivosti na pegfilgrastim ili filgrastim u anamnezi. Ako dođe do ozbiljne alergijske reakcije, treba primijeniti odgovarajuću terapiju te pažljivo pratiti stanje bolesnika kroz nekoliko dana.

Stevens-Johnsonov sindrom

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

Imunogenost

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

Aortitis

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

Druga upozorenja

Sigurnost i djelotvornost pegfilgrastima u mobilizaciji progenitorskih stanica krvi u bolesnika ili zdravih davatelja nisu odgovarajuće procijenjene.

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

Pomoćne tvari

Sorbitol (E420)

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

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija u jednoj napunjenoj štrcaljki, tj. zanemarive količine natrija.

Polisorbat 20 (E432)

Ovaj lijek sadrži 0,024 mg polisorbata 20 (E432) u jednoj napunjenoj štrcaljki, što odgovara 0,04 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Zbog moguće osjetljivosti brzo dijelećih mijeolidnih stanica na citotoksičnu kemoterapiju, pegfilgrastim treba primijeniti najmanje 24 sata nakon primjene citotoksične kemoterapije. U kliničkim se ispitivanjima pegfilgrastim sigurno primjenjivao 14 dana prije kemoterapije.

Istodobna primjena pegfilgrastima i kemoterapije nije procijenjena u bolesnika. Na životinjskim modelima se pokazalo da je istodobna primjena pegfilgrastima i 5-fluorouracila (5-FU) ili drugih antimetabolita potencirala mijelosupresiju.

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

Potencijal za interakciju s litijem, koji također potiče otpuštanje neutrofila, nije posebno istraživan. Nema dokaza da bi takva interakcija bila štetna.

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

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Dojenje

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

Plodnost

Pegfilgrastim nije utjecao na sposbnost reprodukcije ni plodnost mužjaka i ženki štakora pri kumulativnim tjednim dozama, otprilike 6 do 9 puta višima od preporučenih doza za ljude (na temelju površine tijela) (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

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

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

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

Splenomegalija, obično asimptomatska, je manje česta.

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

Manje često su prijavljene plućne nuspojave, uključujući intersticijsku upalu pluća, plućni edem, plućne infiltrate i plućnu fibrozu. Manje često su ovi slučajevi rezultirali respiratornim zatajenjem ili ARDS-om, koji mogu imati smrtni ishod (vidjeti dio 4.4).

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

Tablični prikaz nuspojava

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

MedDRA klasifikacija organskih sustava	**Nuspojave**			
	Vrlo često (≥ 1/10)	**Često (≥ 1/100 i < 1/10)**	**Manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)**	**Rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000)**
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)			mijelodisplastični sindrom[1] akutna mijeloična leukemija[1]	
Poremećaji krvi i limfnog sustava		trombocitopenija[1] leukocitoza[1]	anemija srpastih stanica s krizom[2] splenomegalija[2] ruptura slezene[2]	
Poremećaji imunosnog sustava			reakcije preosjetljivosti anafilaksija	
Poremećaji metabolizma i prehrane			povišena razina mokraćne kiseline	
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja[1]			
Krvožilni poremećaji			sindrom povećane propusnosti kapilara[1]	aortitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			akutni respiratorni distres sindrom[2] plućne nuspojave (intersticijska upala pluća, plućni edem, plućni infiltrati i plućna fibroza)	plućna hemoragija

			hemoptiza	
Poremećaji probavnog sustava	mučnina[1]			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Sweetov sindrom (akutna febrilna neutrofilna dermatoza)[1,2]; kožni vaskulitis[1,2]	Stevens-Johnsonov sindrom
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u kostima	mišićno-koštana bol (mialgija, artralgija, bol u udovima, bol u leđima, mišićno-koštana bol, bol u vratu)		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			glomerulonefritis[2]	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		bol na mjestu primjene[1] nekardijalni bol u prsištu	reakcije na mjestu primjene[2]	
Pretrage			povišena razina laktat-dehidrogenaze i alkalne fosfataze[1] prolazno povišenje vrijednosti testova jetrene funkcije za ALT ili AST[1]	

[1] Vidjeti dio „Opis odabranih nuspojava" u nastavku.

[2] Ove nuspojave zabilježene su tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet, ali nisu uočene tijekom randomiziranih, kontroliranih kliničkih ispitivanja u odraslih. Kategorija učestalosti procijenjena je statističkim izračunom na temelju 1576 bolesnika koji su primali pegfilgrastim u devet randomiziranih kliničkih ispitivanja.

Opis odabranih nuspojava

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

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

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

Prijavljeni su česti slučajevi leukocitoze (broj leukocita > 100×10^9/l) (vidjeti dio 4.4).

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

U bolesnika koji su primali kemoterapiju vrlo često su primijećene mučnina i glavobolje.

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

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

Prijavljeni su česti slučajevi trombocitopenije.

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

Pedijatrijska populacija

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

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

4.9 Predoziranje

Jednokratne doze od 300 µg/kg primijenjene su supkutano ograničenom broju zdravih dobrovoljaca i bolesnika s rakom pluća nemalih stanica bez pojave ozbiljnih nuspojava. Nuspojave su bile slične onima u ispitanika koji su primili manje doze pegfilgrastima.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunostimulatori, faktor stimulacije rasta kolonija, ATK oznaka: L03AA13

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

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

primijetiti i u nekih nemijeloidnih stanica *in vitro.*

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

U placebom kontroliranom, dvostruko slijepom ispitivanju provedenom u bolesnica s karcinomom dojke ispitivan je učinak pegfilgrastima na incidenciju febrilne neutropenije nakon primjene kemoterapijskog režima povezanog sa stopom febrilne neutropenije 10 – 20 % (docetaksel 100 mg/m^2 svaka 3 tjedna tijekom 4 ciklusa). Randomizirano je 928 bolesnica, tako da primaju ili pojedinačnu dozu pegfilgrastima ili placebo približno 24 sata (2. dan) nakon nakon svakog kemoterapijskog ciklusa. Incidencija febrilne neutropenije bila je niža u bolesnica randomiziranih u grupu koja je dobivala pegfilgrastim u usporedbi s bolesnicama koje su dobivale placebo (1 % prema 17 %, $p < 0,001$). Incidencija hospitalizacija i primjene intravenskih antiinfektivnih lijekova povezanih s kliničkom dijagnozom febrilne neutropenije bila je niža u skupini liječenoj pegfilgrastimom nego u skupini koja je primala placebo (1 % naspram 14 %, $p < 0,001$ te 2 % naspram 10 %, $p < 0,001$).

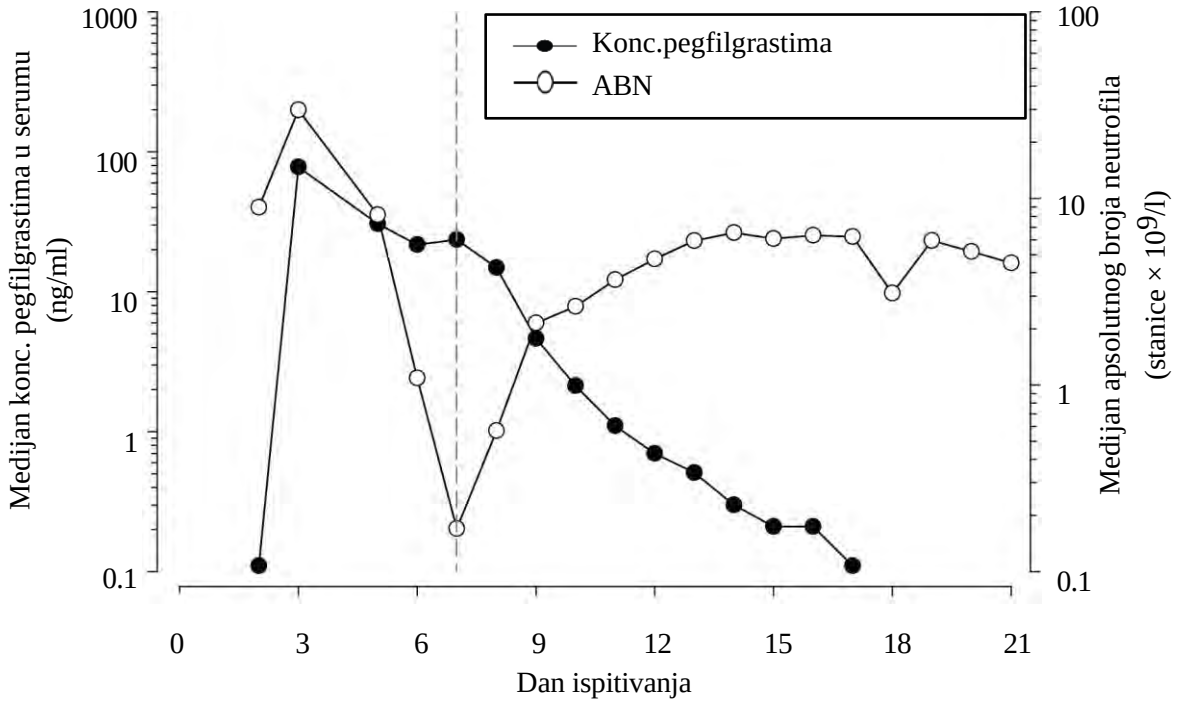
U malom (n = 83), randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju faze II, u bolesnika s *de novo* akutnom mijeloičnom leukemijom liječenih kemoterapijom uspoređivan je pegfilgrastim (pojedinačna doza od 6 mg) s filgrastimom, primjenjivanima tijekom indukcijske kemoterapije. Medijan vremena oporavka od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

U multicentričnom, randomiziranom, otvorenom ispitivanju faze II u pedijatrijskih bolesnika sa sarkomom (n = 37) koji su primali 100 μg/kg pegfilgrastima nakon 1. ciklusa kemoterapije vinkristinom, doksorubicinom i ciklofosfamidom (VAdriaC/IE) uočeno je dulje trajanje teške neutropenije (neutrofili < 0,5 × 10^9/l) u mlađe djece u dobi 0 – 5 godina (8,9 dana) u odnosu na stariju djecu u dobi 6 – 11 i 12 – 21 godine (6 odnosno 3,7 dana) te odrasle. Dodatno je primijećena i veća incidencija febrilne neutropenije u mlađe djece u dobi 0 – 5 godina (75 %) u usporedbi sa starijom djecom u dobi 6 – 11 i 12 – 21 godine (70 % odnosno 33 %) te odraslima (vidjeti dijelove 4.8 i 5.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

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

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



Zbog mehanizma klirensa posredovanog neutrofilima ne očekuje se utjecaj oštećenja funkcije jetre ili bubrega na farmakokinetiku pegfilgrastima. U otvorenom ispitivanju pojedinačne doze (n = 31) različiti stadiji oštećenja funkcije bubrega, uključujući završni stadij bolesti bubrega, nisu utjecali na farmakokinetiku pegfilgrastima.

Starije osobe

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

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika pegfilgrastima ispitivana je u 37 pedijatrijskih bolesnika sa sarkomom koji su primali 100 µg/kg pegfilgrastima nakon završetka kemoterapije po protokolu VAdriaC/IE. Djeca u najmlađoj dobnoj skupini (0 – 5 godina) imala su veću srednju vrijednost izloženosti pegfilgrastimu (AUC) (± standardna devijacija) (47,9 ± 22,5 µg·h/ml) u odnosu na stariju djecu u dobi 6 – 11, odnosno 12 – 21 godine (22,0 ± 13,1 µg·h/ml, odnosno 29,3 ± 23,2 µg·h/ml) (vidjeti dio 5.1). Uz iznimku najmlađe dobne skupine (0 – 5 godina), srednja vrijednost AUC-a u pedijatrijskih bolesnika bila je slična onoj u odraslih bolesnika s visokorizičnim rakom dojke u stadiju II – IV, koji su primali 100 µg/kg pegfilgrastima nakon završetka terapije doksorubicinom/docetakselom (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

U potomstvu skotnih ženki štakora kojima je supkutano primijenjen pegfilgrastim nisu primijećene nuspojave, ali se pokazalo da je pegfilgrastim u kunića uzrokovao embrionalnu/fetalnu toksičnost (gubitak embrija) pri kumulativnim dozama koje su bile oko 4 puta veće od preporučene doze za ljude,

no isto se nije pokazalo kod primjene doza koje odgovaraju preporučenoj dozi za ljude. Ispitivanja provedena u štakora pokazala su da pegfilgrastim može proći kroz posteljicu. Ispitivanja u štakora ukazala su na to da supkutana primjena pegfilgrastima nema utjecaja na reproduktivnu sposobnost, plodnost, ciklus estrusa, dane između parenja i koitusa i intrauterino preživljavanje. Važnost ovih nalaza za ljude nije poznata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

acetatna kiselina, ledena
sorbitol (E420)
polisorbat 20 (E432)
natrijev hidroksid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Nylaspeg se može izložiti sobnoj temperaturi (ne višoj od 30 °C) jednokratno, tijekom najviše 72 sata. Nylaspeg ostavljen na sobnoj temperaturi dulje od 72 sata se mora baciti.

Ne zamrzavati. Slučajno jednokratno izlaganje temperaturama na kojima može doći do zamrzavanja u razdoblju kraćem od 24 sata nema štetnih učinaka na stabilnost lijeka Nylaspeg.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Napunjena štrcaljka (staklo tipa I) zatvorena *Fluorotec* čepom klipa i opremljena pasivnim šitnikom igle *BD UltraSafe*™ te zelenim potisnikom klipa, pakirana u blister podlošku sa zaštitnom folijom.

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

Veličina pakiranja od jedne napunjene štrcaljke u blister pakiranju.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije primjene potrebno je provjeriti sadrži li otopina lijeka Nylaspeg vidljive čestice. Smije se injicirati samo bistra, bezbojna otopina.

Pretjerano protresanje može uzrokovati agregaciju pegfilgrastima te ga tako učiniti biološki neaktivnim.

Prije primjene pričekajte 30 minuta da napunjena štrcaljka dosegne sobnu temperaturu.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

QILU PHARMA SPAIN S.L.
Paseo de la Castellana 40,
Planta 8, 28046 Madrid,
Španjolska

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

EU/1/26/2051/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

PRILOG II.

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

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

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

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

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Qilu Pharmaceutical Co., Ltd.
8888 Lvyou Road, High Tech Zone,
Jinan Shandong, 250104
Kina

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Kymos S.L.
Ronda de Can Fatjó,
7B (Parque Tecnológico del Vallès),
Cerdanyola del Vallès
Barcelona, 08290
Španjolska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

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

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

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

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

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

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

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

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

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA ŠTRCALJKU U BLISTERU

1. NAZIV LIJEKA

Nylaspeg 6 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
pegfilgrastim

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: ledena acetatna kiselina, sorbitol (E420), polisorbat 20 (E432), voda za injekcije.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 napunjena štrcaljka za jednokratnu uporabu sa štitnikom igle (0,6 ml).

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za supkutanu primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

Izbjegavajte snažno protresanje.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.
Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

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

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

QILU PHARMA SPAIN S.L.
Paseo de la Castellana 40,
Planta 8, 28046 Madrid,
Španjolska

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

EU/1/26/2051/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Nylaspeg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER

BLISTER PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

Nylaspeg 6 mg injekcija
pegfilgrastim
s.c.

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

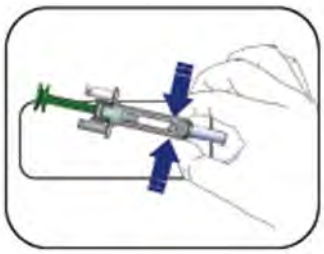
3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO



QILU
PHARMA SPAIN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA NA ŠTRCALJKI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Nylaspeg 6 mg injekcija
pegfilgrastim
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Nylaspeg 6 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
pegfilgrastim

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

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

Što se nalazi u ovoj uputi:

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

1. Što je Nylaspeg i za što se koristi

Nylaspeg sadrži djelatnu tvar pegfilgrastim. Pegfilgrastim je protein dobiven biotehnološkim postupkom u bakteriji *E. coli*. Pripada skupini proteina koji se nazivaju citokini i vrlo je sličan prirodnom proteinu (faktoru stimulacije rasta kolonije granulocita) koji stvara Vaše tijelo.

Nylaspeg se primjenjuje za skraćivanje trajanja neutropenije (smanjenog broja bijelih krvnih stanica) i smanjenje pojave febrilne neutropenije (smanjenog broja bijelih krvnih stanica praćenog vrućicom), koje se mogu javiti uslijed primjene citotoksične kemoterapije (lijekova koji uništavaju brzorastuće stanice). Bijele krvne stanice su važne jer pomažu tijelu u borbi protiv infekcija. Te su stanice vrlo osjetljive na kemoterapiju koja može uzrokovati smanjenje njihovog broja u Vašem tijelu. Ako se broj bijelih krvnih stanica znatno smanji, u tijelu ih neće ostati dovoljno za borbu protiv bakterija te se može povećati rizik od infekcija.

Liječnik Vam je propisao lijek Nylaspeg za poticanje funkcije koštane srži (dio kosti koji stvara krvne stanice) kako bi stvorila više bijelih krvnih stanica za borbu tijela protiv infekcija.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Nylaspeg

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

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Nylaspeg:
- ako imate alergijsku reakciju, uključujući slabost, pad krvnog tlaka, otežano disanje, oticanje lica (anafilaksija), crvenilo i navale crvenila, osip na koži ili područja kože koja svrbe.

- ako kašljete, imate vrućicu ili otežano dišete. To može biti znak akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS).
- ako imate bilo koju od sljedećih nuspojava ili njihovu kombinaciju:
  - oticanje ili podbuhlost, što može biti povezano s rjeđim mokrenjem, otežano disanje, oticanje trbuha i osjećaj punoće te opći osjećaj umora.

  To mogu biti simptomi stanja pod nazivom „sindrom povećane propusnosti kapilara", koji uzrokuje istjecanje krvi iz malih krvnih žila unutar tijela. Pogledajte dio 4.
- ako osjetite bol u gornjem lijevom dijelu trbuha ili u vrhu ramena. To može biti znak problema sa slezenom (povećanje slezene).
- ako ste nedavno imali ozbiljnu infekciju pluća (upalu pluća), tekućinu u plućima (edem pluća), upalu pluća (intersticijsku bolest pluća) ili neuobičajeni rendgenski nalaz pluća (plućni infiltrati).
- ako znate da Vam je promijenjen broj krvnih stanica (npr. porast broja bijelih krvnih stanica ili anemiju) ili smanjen broj krvnih pločica (trombocitopenija) zbog kojeg se smanjuje sposobnost zgrušavanja krvi. Liječnik će možda pobliže pratiti Vaše stanje.
- ako imate anemiju srpastih stanica. Liječnik će pobliže pratiti Vaše stanje.
- ako ste bolesnik s rakom dojke ili pluća. Nylaspeg u kombinaciji s kemoterapijom i/ili radioterapijom može povećati rizik od bolesti iz koje može nastati rak krvi, a zove se mijelodisplastični sindrom (MDS) ili od raka krvi koji se zove akutna mijeloična leukemija (AML). Simptomi mogu uključivati umor, vrućicu i lako stvaranje modrica ili krvarenje.
- ako Vam se iznenada jave znakovi alergije kao što su osip, svrbež ili koprivnjača na koži, oticanje lica, usana, jezika ili drugih dijelova tijela, nedostatak zraka, piskanje ili otežano disanje. To mogu biti znakovi teške alergijske reakcije.
- ako primijetite simptome upale aorte (velike krvne žile koja prenosi krv iz srca u tijelo), što je rijetko zabilježeno u bolesnika s rakom i zdravih darivatelja. Simptomi mogu uključivati vrućicu, bol u trbuhu, malaksalost, bol u leđima i povišene pokazatelje upale (upalne markere). Ako Vam se pojave ovi simptomi, obratite se liječniku.

Liječnik će Vam redovito provjeravati krv i mokraću jer Nylaspeg može oštetiti sitne filtere u bubrezima (glomerulonefritis).

Uz primjenu pegfilgrastima prijavljene su teške kožne reakcije (Stevens-Johnsonov sindrom). Ako primijetite bilo koji od simptoma opisanih u dijelu 4 prestanite primjenjivati lijek Nylaspeg i odmah zatražite medicinsku pomoć.

Trebate razgovarati s liječnikom o riziku od razvoja nekog oblika raka krvi. Ako dobijete rak krvi ili postoji vjerojatnost da ćete ga dobiti, ne smijete primjenjivati Nylaspeg, osim ako Vam to ne preporuči liječnik.

Gubitak odgovora na pegfilgrastim
Ako primijetite gubitak odgovora na liječenje pegfilgrastimom ili nemogućnost održavanja odgovora, liječnik će istražiti moguće razloge, uključujući i mogućnost nastanka protutijela koja neutraliziraju aktivnost pegfilgrastima.

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

Trudnoća i dojenje
Obratite se liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego što uzmete bilo koji lijek. Nylaspeg nije ispitan u trudnica. Obavezno recite liječniku ako:
- ste trudni;
- mislite da biste mogli biti trudni; ili
- planirate imati dijete.

Ako primjenjujete lijek Nylaspeg, morate prekinuti s dojenjem, osim ako Vam liječnik ne savjetuje

drugačije.

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

Nylaspeg sadrži sorbitol (E420)
Ovaj lijek sadrži 30 mg sorbitola u jednoj napunjenoj štrcaljki, što odgovara 50 mg/ml.

Nylaspeg sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija u jednoj napunjenoj štrcaljki, tj. zanemarive količine natrija.

Nylaspeg sadrži polisorbat 20 (E432)
Ovaj lijek sadrži 0,024 mg polisorbata 20 (E432) u jednoj napunjenoj štrcaljki, što odgovara 0,04 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako primjenjivati Nylaspeg

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

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

Uobičajena doza je 6 mg, primijenjena jednom supkutanom injekcijom (injekcijom pod kožu), koja se mora dati najmanje 24 sata nakon posljednje doze kemoterapije na kraju svakog kemoterapijskog ciklusa.

Samostalno davanje lijeka Nylaspeg
Vaš liječnik može odlučiti da će Vama biti pogodnije ako si sami injicirate lijek Nylaspeg. Liječnik ili medicinska sestra pokazat će Vam kako ćete si injicirati lijek. Ako niste prošli obuku, nemojte samostalno pokušavati injicirati lijek.

Dodatne upute o tome kako samostalno injicirati lijek Nylaspeg potražite u dijelu na kraju ove upute o lijeku.

Nemojte snažno protresati lijek Nylaspeg jer to može utjecati na njegovu aktivnost.

Ako primijenite više lijeka Nylaspeg nego što ste trebali
Ako primijenite više lijeka Nylaspeg nego što ste trebali, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Nylaspeg
Ako si sami dajete injekcije i zaboravili ste si dati dozu lijeka Nylaspeg, obratite se liječniku da se dogovorite kada biste si trebali dati sljedeću dozu.

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

4. Moguće nuspojave

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

Odmah se obratite liječniku ako imate bilo koju od navedenih nuspojava ili njihovu kombinaciju:
- oticanje ili podbuhlost, što može biti povezano s rjeđim mokrenjem, otežano disanje,

oticanje trbuha i osjećaj punoće te opći osjećaj umora. Ovi simptomi obično se brzo razvijaju.

To mogu biti simptomi stanja koje se javlja manje često (može se javiti u do 1 na 100 osoba), a zove se „sindrom povećane propusnosti kapilara" i uzrokuje istjecanje krvi iz malih krvnih žila unutar tijela te zahtijeva hitnu medicinsku pomoć.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
- bol u kostima. Liječnik će Vam savjetovati što možete uzeti za ublažavanje bolova u kostima.
- mučnina i glavobolje.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):
- bol na mjestu primjene injekcije
- bolovi općenito te bolovi u zglobovima i mišićima
- moguće su i promjene u krvi, ali one će se otkriti prilikom rutinskih krvnih pretraga. Broj bijelih krvnih stanica može nakratko porasti. Broj krvnih pločica može pasti, što može dovesti do nastanka modrica.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):
- reakcije alergijskog tipa, uključujući crvenilo i navale crvenila, osip na koži te izdignuta područja kože koja svrbe
- ozbiljne alergijske reakcije, uključujući anafilaksiju (slabost, pad krvnog tlaka, otežano disanje, oticanje lica)
- povećanje slezene
- prsnuće slezene. Neki slučajevi prsnuća slezene imali su smrtni ishod. Važno je da se odmah obratite liječniku ako osjetite bol u gornjem lijevom dijelu trbuha ili bol u lijevom ramenu jer to može upućivati na problem sa slezenom.
- problemi s disanjem. Obratite se liječniku ako kašljete, imate vrućicu ili otežano dišete.
- Sweetov sindrom (ljubičaste, izdignute, bolne promjene na udovima, i ponekad i na licu i na vratu, praćene vrućicom) se pojavljivao, no i drugi faktori u tome mogu imati ulogu
- kožni vaskulitis (upala krvnih žila u koži)
- oštećenje sitnih filtara u bubrezima (glomerulonefritis)
- crvenilo na mjestu primjene injekcije
- iskašljavanje krvi (hemoptiza)
- poremećaji krvi (mijelodisplastični sindrom [MDS] ili akutna mijeloična leukemija [AML]).

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):
- upala aorte (velike krvne žile koja prenosi krv iz srca u tijelo), pogledajte dio 2
- krvarenje iz pluća (plućna hemoragija)
- Stevens-Johnsonov sindrom, koji se može pojaviti kao crvenkaste mrlje u obliku mete ili kružnog oblika, koje izbijaju na trupu, često s mjehurićima u sredini, ljuštenje kože, vrijedovi u ustima, grlu, nosu, očima i na genitalijama, čemu može prethoditi vrućica i simptomi nalik gripi. Ako Vam se jave ovi simptomi prestanite koristiti lijek Nylaspeg i odmah se obratite liječniku ili zatražite medicinsku pomoć. Pogledajte i dio 2.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Nylaspeg

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Lijek Nylaspeg možete izvaditi iz hladnjaka i držati ga na sobnoj temperaturi (ne iznad 30 °C), ali ne dulje od 72 sata. Kada štrcaljku jednom izvadite iz hladnjaka te ona dosegne sobnu temperaturu (ne iznad 30 °C), mora se upotrijebiti u roku od 72 sata ili baciti.

Ne zamrzavati. Nylaspeg se može upotrijebiti ako je slučajno bio zamrznut samo jednom i to kraće od 24 sata.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

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

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Nylaspeg sadrži

- Djelatna tvar je pegfilgrastim. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 6 mg pegfilgrastima u 0,6 ml otopine.
- Drugi sastojci su ledena acetatna kiselina, sorbitol (E420), polisorbat 20 (E432), natrijev hidroksid i voda za injekcije. Pogledajte dio 2.

Kako Nylaspeg izgleda i sadržaj pakiranja

Nylaspeg je bistra, bezbojna otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (6 mg/0,6 ml).

Napunjena štrcaljka (staklo tipa I) zatvorena *Fluorotec* čepom klipa i opremljena pasivnim šitnikom igle *BD UltraSafe*™ te zelenim potisnikom klipa, pakirana u blister podlošku sa zaštitnom folijom.

Napunjena štrcaljka isporučuje se s pasivnim štitnikom igle *BD UltraSafe*™.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
QILU PHARMA SPAIN S.L.
Paseo de la Castellana 40,
Planta 8, 28046 Madrid,
Španjolska

Proizvođač
KYMOS, S.L.
Ronda De Can Fatjo 7 B,
Parc Tecnologic Del Valles,
Cerdanyola Del Valles,
Barcelona, 08290,
Španjolska

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

België/Belgique/Belgien
Qilu Pharma Spain S.L.
Tél/Tel: + 34 911 841 918

България
Qilu Pharma Spain S.L.
Тел.: + 34 911 841 918

Česká republika
Qilu Pharma Spain S.L.
Tel: +34 911 841 918

Danmark
Qilu Pharma Spain S.L.
Tél/Tel: + 34 911 841 918

Deutschland
Orion Pharma GmbH
Tel: +49 40 899 689-0

Eesti
Qilu Pharma Spain S.L.
Tél/Tel: + 34 911 841 918

Ελλάδα
Orion Pharma Hellas M.E.Π.E
Τηλ: + 30 210 980 3355

España
Qilu Pharma Spain S.L.
Tél/Tel: + 34 911 841 918

France
Orion Pharma
Tel: +33 (0) 1 85 18 00 00

Hrvatska
Qilu Pharma Spain S.L.
Tel: +34 911 841 918

Ireland
Qilu Pharma Spain S.L.
Tel: +34 911 841 918

Ísland
Qilu Pharma Spain S.L.
Sími: +34 911 841 918

Italia
Orion Pharma S.r.l.
Tel: + 39 02 67876111

Lietuva
Qilu Pharma Spain S.L.
Tél/Tel: + 34 911 841 918

Luxembourg/Luxemburg
Qilu Pharma Spain S.L.
Tél/Tel: + 34 911 841 918

Magyarország
Qilu Pharma Spain S.L.
Tel: +34 911 841 918

Malta
Qilu Pharma Spain S.L.
Tel: +34 911 841 918

Nederland
Qilu Pharma Spain S.L.
Tél/Tel: + 34 911 841 918

Norge
Qilu Pharma Spain S.L.
Tél/Tel: + 34 911 841 918

Österreich
Qilu Pharma Spain S.L.
Tel: +34 911 841 918

Polska
Orion Pharma Poland Sp. z o. o.
Tel.: + 48 22 833 31 77

Portugal
Qilu Pharma Spain S.L.
Tél/Tel: + 34 911 841 918

România
Qilu Pharma Spain S.L.
Tel: +34 911 841 918

Slovenija
Qilu Pharma Spain S.L.
Tel: +34 911 841 918

Slovenská republika
Qilu Pharma Spain S.L.
Tel: + 34 911 841 918

Suomi/Finland
Qilu Pharma Spain S.L.
Tél/Tel: + 34 911 841 918

Κύπρος
Qilu Pharma Spain S.L.
Τηλ: +34 911 841 918

Latvija
Qilu Pharma Spain S.L.
Tél/Tel: + 34 911 841 918

Sverige
Qilu Pharma Spain S.L.
Tél/Tel: + 34 911 841 918

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

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

Upute za primjenu Nylaspeg napunjene štrcaljke

Ovo poglavlje sadrži upute o samoprimjeni injekcije Nylaspeg. Važno je da ne pokušavate sami sebi dati injekciju ako niste prošli obuku kod svog liječnika, medicinske sestre ili ljekarnika. Ako imate pitanja o primjeni injekcije, obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku za pomoć.

Kako ćete Vi ili osoba koja Vam daje injekciju koristiti Nylaspeg napunjenu štrcaljku?

Injekciju si trebate dati u tkivo odmah ispod kože. To se naziva supkutanom injekcijom.

Potreban pribor

Za samoprimjenu supkutane injekcije trebate:

- napunjenu štrcaljku lijeka Nylaspeg i
- tupfer natopljen alkoholom ili slično.

Što trebam učiniti prije samoprimjene supkutane injekcije lijeka Nylaspeg?

1. Izvadite napunjenu štrcaljku iz hladnjaka.

2. Nemojte tresti napunjenu štrcaljku.

3. **Nemojte** skidati poklopac igle sa štrcaljke prije nego što ste spremni za injiciranje.

4. Provjerite rok valjanosti na naljepnici napunjene štrcaljke (EXP). Ne koristite napunjenu štrcaljku ako je prošao posljednji dan navedenog mjeseca.

5. Provjerite izgled lijeka Nylaspeg. Tekućina mora biti bistra i bezbojna. Ako sadrži vidljive čestice, ne smijete je koristiti.

6. Da bi injiciranje bilo ugodnije, ostavite napunjenu štrcaljku oko 30 minuta da dosegne sobnu temperaturu ili je pažljivo držite u ruci nekoliko minuta. **Ne** zagrijavajte lijek Nylaspeg ni na koji drugi način (primjerice u mikrovalnoj pećnici ili vrućoj vodi).

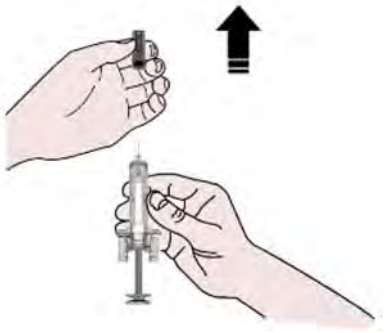
7. **Temeljito operite ruke.**

8. Nađite pogodnu, dobro osvijetljenu, čistu površinu i stavite sav potreban pribor na dohvat ruke.

Kako trebam pripremiti injekciju lijeka Nylaspeg?

Prije injiciranja lijeka Nylaspeg morate učiniti sljedeće:

1. Držite tijelo štrcaljke i pažljivo skinite poklopac igle bez okretanja. Vodoravno ga izvucite kao što je prikazano na slici u nastavku. Ne dirajte iglu i ne gurajte klip.



2. Možda ćete primijetiti mali mjehurić zraka u napunjenoj štrcaljki. Ne morate uklanjati mjehurić zraka prije injiciranja. Injiciranje otopine s mjehurićem zraka je bezopasno.

3. Sada možete koristiti napunjenu štrcaljku.

Gdje trebam primijeniti injekciju?



Najpogodnija mjesta za samoprimjenu su:

- gornji dio bedara; i
- trbuh, osim područja oko pupka.

Ako Vam netko drugi daje injekciju, može je dati i u stražnji dio nadlaktice.

Kako si trebam dati injekciju?

1. Očistite kožu koristeći tupfer natopljen alkoholom.

2. Palcem i kažiprstom uhvatite kožu u nabor (bez stiskanja). Uvedite iglu u kožu.

3. Gurajte klip prema dolje polaganim, stalnim pritiskom. Gurnite klip do kraja, koliko god ide, kako biste injicirali svu tekućinu.

4. Nakon injiciranja tekućine, izvucite iglu i pustite kožu.

5. Ako primijetite točkicu krvi na mjestu primjene injekcije, možete je upiti pamučnom vatom ili maramicom. Nemojte trljajti mjesto injiciranja. Ako je potrebno, možete mjesto injiciranja prekriti flasterom.

6. Nemojte koristiti lijek Nylaspeg koji je ostao u štrcaljki.

Zapamtite

Svaku štrcaljku koristite samo za jedno injiciranje. Ako imate bilo kakvih poteškoća, obratite se za pomoć i savjet svom liječniku ili medicinskoj sestri.

Odlaganje upotrijebljenih štrcaljki

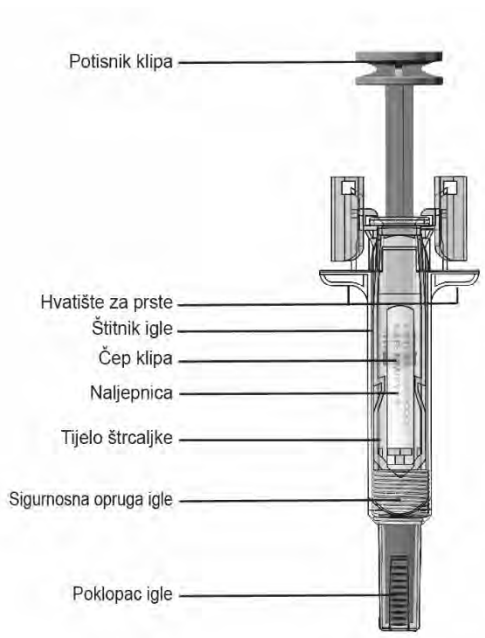
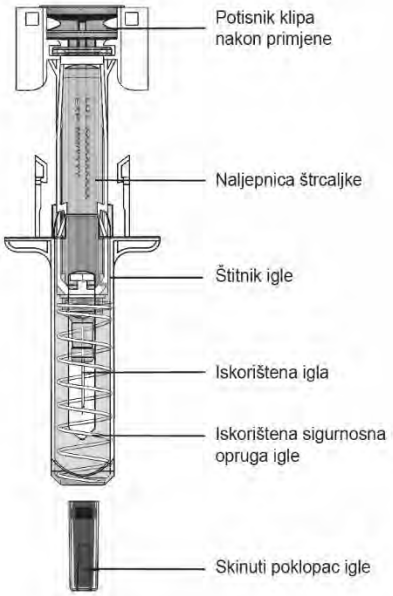
- Ne vraćajte poklopac igle na upotrijebljenu iglu.

- Čuvajte upotrijebljene štrcaljke izvan pogleda i dohvata djece.

- Upotrijebljene štrcaljke je potrebno zbrinuti sukladno nacionalnim propisima. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

Upute za primjenu:

Informacije o dijelovima

Prije primjene	Poslije primjene
	

Važno

Prije korištenja Nylaspeg napunjene štrcaljke s automatskim štitnikom igle pročitajte ove važne informacije:

- važno je da si ne pokušavate davati injekciju ukoliko niste prošli obuku kod svog liječnika ili zdravstvenog radnika.
- Nylaspeg se daje kao injekcija u tkivo odmah ispod kože (supkutana injekcija).

❌ **Nemojte** skidati poklopac igle s napunjene štrcaljke dok niste spremni za injekciju.
❌ **Nemojte** primijeniti napunjenu štrcaljku ako Vam je ispala na čvrstu površinu. Uzmite novu napunjenu štrcaljku i obratite se svom liječniku ili zdravstvenom radniku.
❌ **Nemojte** pokušavati aktivirati napunjenu štrcaljku prije injiciranja.
❌ **Nemojte** pokušavati skinuti prozirni sigurnosni štitnik s napunjene štrcaljke.

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

1. korak: Priprema

A	Izvadite blister podlogu s napunjenom štrcaljkom iz pakiranja i pripremite pribor potreban za davanje injekcije: alkoholne maramice, pamučnu vatu ili jastučić gaze, flaster i spremnik za odlaganje oštrih predmeta (nije uključeno).

Za ugodniju primjenu, ostavite napunjenu štrcaljku na sobnoj temperaturi otprilike 30 minuta prije injiciranja. Temeljito operite ruke sapunom i vodom.

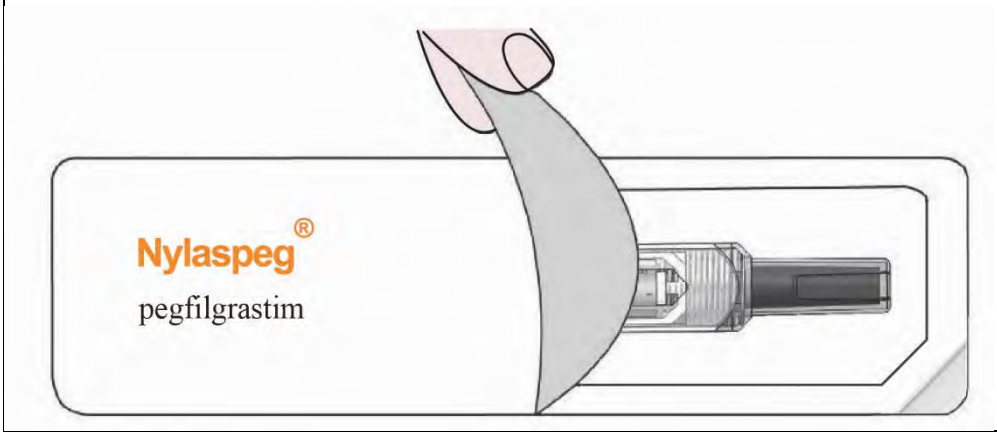
Položite novu napunjenu štrcaljku i pribor na čistu i dobro osvijetljenu radnu površinu.

❌ **Nemojte** pokušavati ugrijati štrcaljku korištenjem izvora topline kao što su vruća voda ili mikrovalna pećnica.
❌ **Nemojte** izlagati napunjenu štrcaljku izravnoj sunčevoj svjetlosti.
❌ **Nemojte** tresti napunjenu štrcaljku.

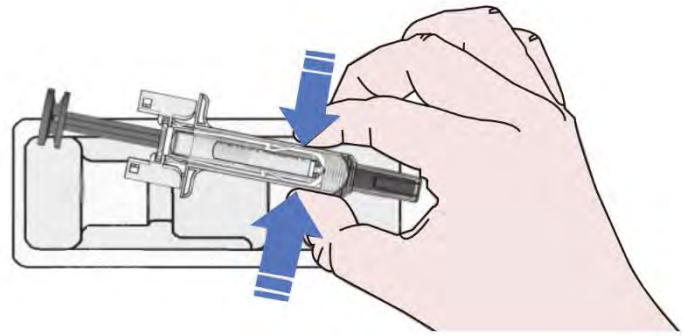
- **Napunjene štrcaljke čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.**

B	Odlijepite zaštitnu foliju kako biste otvorili podložak.





C	Da biste napunjenu štrcaljku izvadili iz podloška uhvatite je za automatski štitnik igle.



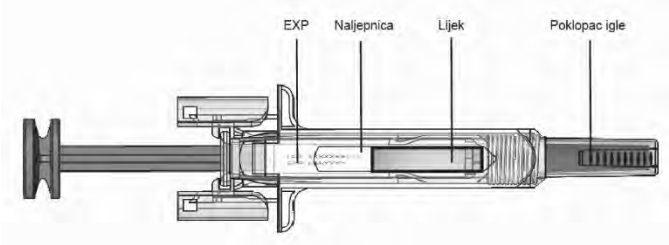
Uhvatite ovdje

Zbog sigurnosti:

❌ **Nemojte** hvatati potisnik klipa.

❌ **Nemojte** hvatati poklopac igle.

D	Pregledajte lijek i napunjenu štrcaljku.

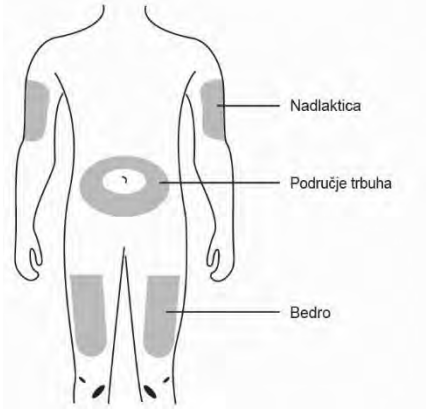


❌ **Nemojte** koristiti napunjenu štrcaljku:

- ako je lijek zamućen ili u njemu ima čestica. Lijek mora biti bistra i bezbojna tekućina.
- ako bilo koji dio štrcaljke izgleda napuknuto ili slomljeno.
- ako poklopac igle nedostaje ili nije dobro pričvršćen.
- ako je rok valjanosti otisnut na naljepnici istekao, odnosno ako je prošao posljednji dan navedenog mjeseca.

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

2. korak: Pripremite se	
A	Temeljito operite ruke. Pripremite i očistite mjesto za injiciranje.



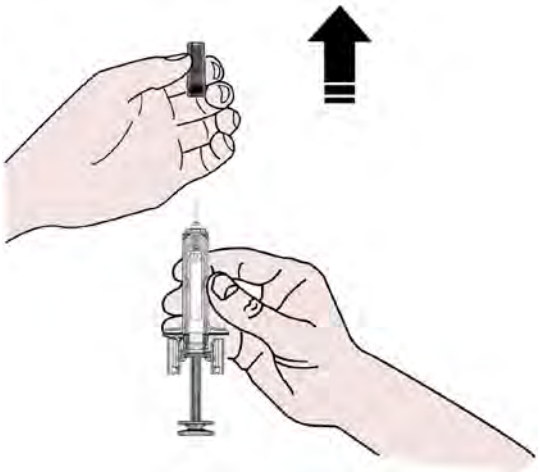
Možete injicirati na sljedeća mjesta:

- gornji dio bedra.
- trbuh, osim područja unutar 5 cm od pupka.
- vanjsku stranu nadlaktice (samo ako Vam netko drugi daje injekciju).

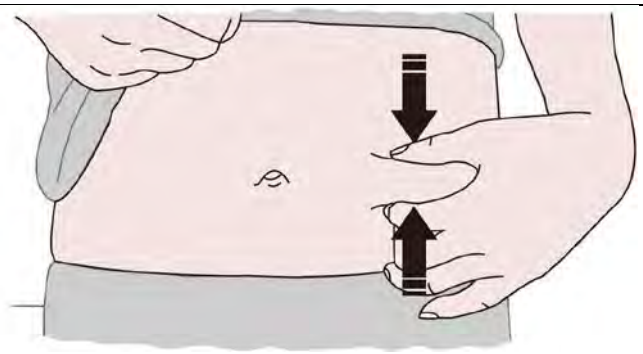
❌ **Nemojte** dirati mjesto za davanje injekcije prije injiciranja.

Nemojte injicirati na područjima gdje je koža osjetljiva, crvena, tvrda ili gdje imate modricu. Izbjegavajte injicirati u područja s ožiljcima ili strijama.

B	Pažljivo povucite poklopac igle ravno sa štrcaljke i dalje od tijela.

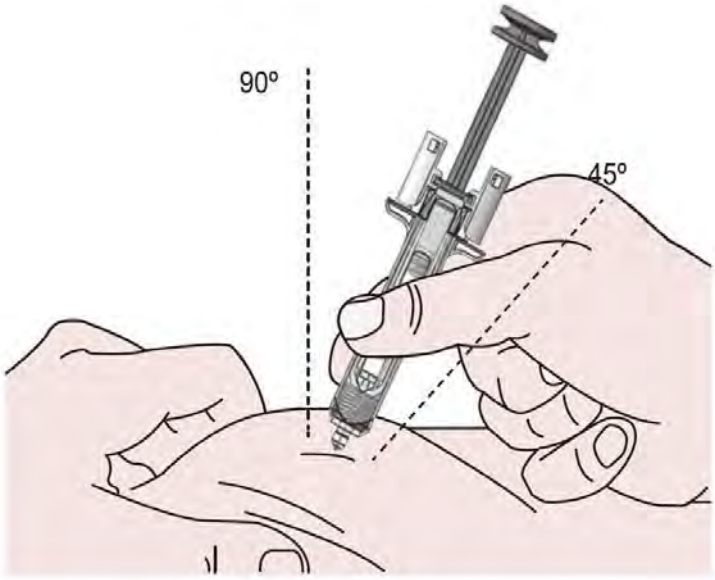


C	Uhvatite prstima kožu u nabor na mjestu injiciranja kako biste stvorili čvrstu površinu..



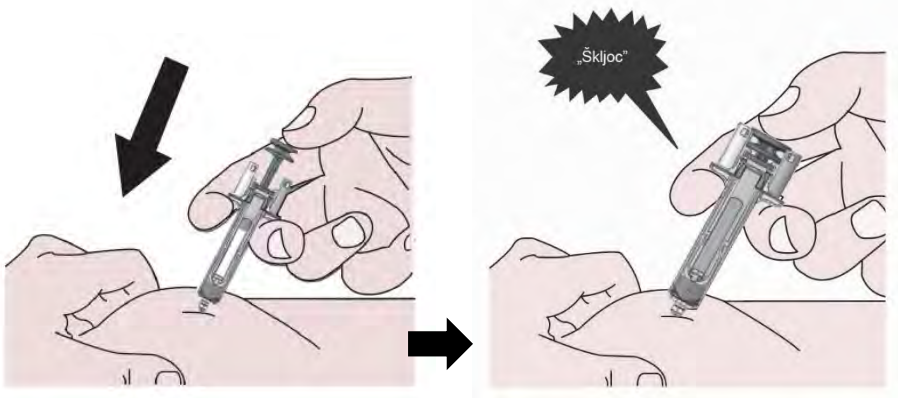
Važno je držati nabor kože za vrijeme davanja injekcije.

3. korak: Injicirajte	
A	Držite nabor kože. UVEDITE iglu u kožu.



Nemojte dirati očišćeno područje kože.

B	GURAJTE potisnik klipa polaganim i postojanim pritiskom dok ne osjetite ili ne čujete „škljoc”. Gurajte sve do kraja uz škljocanje.



Važno je gurati do kraja uz škljocanje kako bi se primijenila cijela doza.

C	OTPUSTITE palac. Zatim ODIGNITE štrcaljku s kože.



Nakon što ste pustili klip, sigurnosni štitnik napunjene štrcaljke prekrit će iglu za injekciju.

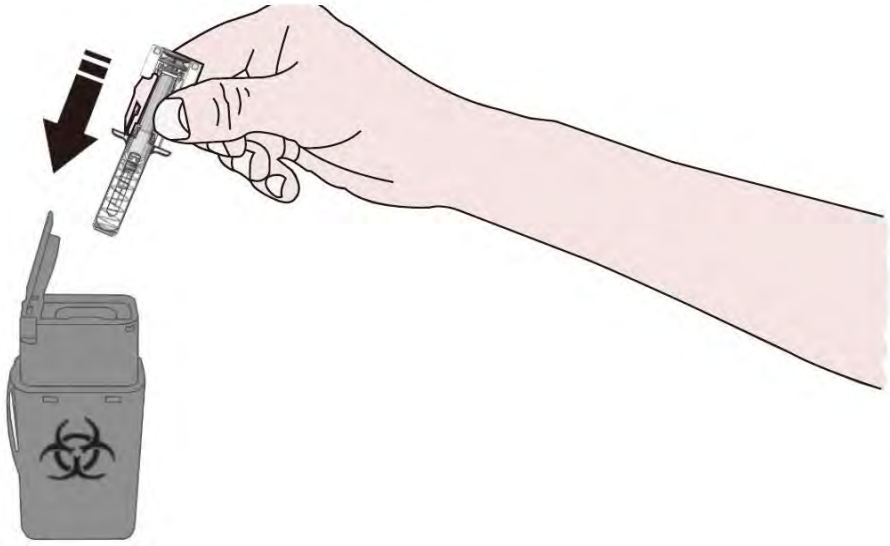
❌ **Nemojte** vraćati poklopac igle na iskorištenu štrcaljku.

Samo za zdravstvene radnike

Zaštićeno ime primijenjenog lijeka mora se jasno evidentirati u bolesnikovoj medicinskoj dokumentaciji.

4. korak: Završni korak

A	Odložite iskorištenu štrcaljku i ostali pribor u spremnik za odlaganje oštrih predmeta.



Lijekove je potrebno zbrinuti sukladno nacionalnim propisima. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

Štrcaljku i spremnik za odlaganje oštrih predmeta čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

❌ **Nemojte** ponovno koristiti iskorištenu štrcaljku.

❌ **Nemojte** reciklirati iskorištene štrcaljke ili ih bacati u kućni otpad.

B	Pregledajte mjesto injiciranja.

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