

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nyvepria 6 mg oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat 6 mg pegfilgrastim* in 0,6 ml oplossing voor injectie. De concentratie is 10 mg/ml gebaseerd op eiwit alleen**.

*Geproduceerd in *Escherichia coli*-cellen door middel van recombinante DNA-technologie gevolgd door conjugatie met polyethyleenglycol (PEG).

**De concentratie is 20 mg/ml wanneer het PEG-aandeel wordt meegerekend.

De potentie van dit geneesmiddel dient niet te worden vergeleken met de potentie van een ander gepegyleerd of niet-gepegyleerd eiwit van dezelfde therapeutische klasse. Zie rubriek 5.1 voor meer informatie.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke voorgevulde spuit bevat 30 mg sorbitol (E420) (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof).

Heldere, kleurloze oplossing voor injectie, vrij van zichtbare deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Verminderen van de duur van de neutropenie en de incidentie van febriele neutropenie bij volwassen patiënten die behandeld worden met cytotoxische chemotherapie voor maligniteiten (met uitzondering van chronische myeloïde leukemie en myelodysplastische syndromen).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Therapie met Nyvepria dient te worden geïnitieerd door en plaats te vinden onder toezicht van een arts die ervaren is in de oncologie en/of hematologie.

Dosering

De aanbevolen dosering Nyvepria is één dosis van 6 mg (één enkele voorgevulde spuit) per chemotherapiecyclus, toe te dienen ten minste 24 uur na de cytotoxische chemotherapie.

Bijzondere patiëntengroepen

Nierfunctiestoornis

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met een nierfunctiestoornis, onder wie patiënten met terminale nierinsufficiëntie (ESRD).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van pegfilgrastim bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Nyvepria wordt subcutaan geïnjecteerd.

De injecties dienen in de dij, buik of bovenarm te worden gegeven.

Voor instructies over hantering van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Beperkte klinische data suggereren een vergelijkbaar effect voor pegfilgrastim en filgrastim op de tijd tot herstel van ernstige neutropenie bij patiënten met *de novo* acute myeloïde leukemie (AML) (zie rubriek 5.1). De langetermijneffecten van pegfilgrastim bij AML zijn echter niet vastgesteld. Daarom dient pegfilgrastim met voorzichtigheid te worden gebruikt bij deze patiëntengroep.

Granulocytkoloniestimulerende factor (G-CSF) kan *in vitro* de groei van myeloïde cellen bevorderen en vergelijkbare effecten zouden *in vitro* kunnen worden waargenomen bij enkele niet-myeloïde cellen.

De veiligheid en werkzaamheid van pegfilgrastim zijn niet onderzocht bij patiënten met een myelodysplastisch syndroom of chronische myeloïde leukemie, noch bij patiënten met secundaire AML. Daarom dient pegfilgrastim niet te worden gebruikt bij deze patiënten. De diagnose blastentransformatie bij chronische myeloïde leukemie dient zorgvuldig te worden onderscheiden van de diagnose AML.

De veiligheid en werkzaamheid van de toediening van pegfilgrastim bij *de novo* AML-patiënten met een leeftijd < 55 jaar met de cytogenetische afwijking t(15;17) zijn niet vastgesteld.

De veiligheid en werkzaamheid van pegfilgrastim zijn niet onderzocht bij patiënten die behandeld werden met een hoge dosis chemotherapie. Dit geneesmiddel dient niet te worden gebruikt om de dosis cytotoxische chemotherapie verder te verhogen dan vastgestelde dosisregimes.

Pulmonale bijwerkingen

Na toediening van G-CSF zijn pulmonale bijwerkingen gerapporteerd, in het bijzonder interstitiële pneumonie. Patiënten met een recente geschiedenis van longinfiltraten of pneumonie lopen een hoger risico (zie rubriek 4.8).

Het ontstaan van pulmonale symptomen, zoals hoest, koorts en kortademigheid, die gepaard gaan met radiologische kenmerken van longinfiltraten en verslechtering van de longfunctie samen met een stijging van het aantal neutrofielen, kunnen voortekenen zijn van “acute respiratory distress syndrome” (ARDS). In dergelijke omstandigheden dient de arts te beoordelen of de toediening van pegfilgrastim gestaakt dient te worden en dient een gepaste behandeling te worden gegeven (zie rubriek 4.8).

Glomerulonefritis

Glomerulonefritis is gemeld bij patiënten die filgrastim en pegfilgrastim toegediend krijgen. In het algemeen verdwenen gevallen van glomerulonefritis na verlaging van de dosis of stopzetting van de behandeling met filgrastim en pegfilgrastim. Urineonderzoek wordt aanbevolen.

Capillair-lek-syndroom

Het capillair-lek-syndroom is gerapporteerd na toediening van een G-CSF en wordt gekenmerkt door hypotensie, hypoalbuminemie, oedeem en bloedindikking. Patiënten die symptomen van het capillair-lek-syndroom ontwikkelen, dienen nauwgezet gevolgd te worden en standaard symptomatische behandeling te ontvangen, wat een behoefte aan intensieve zorg zou kunnen betekenen (zie rubriek 4.8).

Miltvergroting en miltruptuur

Er zijn, in het algemeen asymptomatische, gevallen van miltvergroting en gevallen van miltruptuur, in sommige gevallen fataal, opgetreden na toediening van pegfilgrastim (zie rubriek 4.8). Daarom dient de grootte van de milt nauwkeurig te worden gecontroleerd (bv. door klinisch onderzoek, echografie). De diagnose miltruptuur dient te worden overwogen bij patiënten die pijn rapporteren links boven in de buik of in de schouderpunt.

Trombocytopenie en anemie

Behandeling met pegfilgrastim alleen sluit trombocytopenie en anemie niet uit, doordat de toediening van de volledige dosis myelosuppressieve chemotherapie wordt gehandhaafd volgens het voorgeschreven schema. Regelmatige controle van het aantal trombocyten en hematocriet wordt aanbevolen. Bijzondere zorgvuldigheid dient in acht te worden genomen bij toediening van chemotherapie (single agent of combinaties) waarvan bekend is dat ze ernstige trombocytopenie kunnen veroorzaken.

Myelodysplastisch syndroom en acute myeloïde leukemie bij borst- en longkankerpatiënten

In een observationeel post-marketingonderzoek is pegfilgrastim in combinatie met chemotherapie en/of radiotherapie in verband gebracht met de ontwikkeling van myelodysplastisch syndroom (MDS) en acute myeloïde leukemie (AML) bij borst- en longkankerpatiënten (zie rubriek 4.8). Controleer long- en borstkankerpatiënten op tekenen en symptomen van MDS/AML.

Sikkelcelanemie

Sikkelcelcrises zijn in verband gebracht met de toediening van pegfilgrastim aan patiënten met sikkelcel-trait of sikkelcelziekte (zie rubriek 4.8). Daarom dienen artsen voorzichtig te zijn wanneer ze pegfilgrastim voorschrijven aan patiënten met sikkelcel-trait of sikkelcelziekte, dienen ze de relevante klinische parameters en laboratoriumgegevens te controleren en alert te zijn op een mogelijke associatie van dit geneesmiddel met miltvergroting en vaso-occlusieve crisis.

Leukocytose

Leukocytenaantallen (WBC) van $100 \times 10^9/l$ of meer zijn waargenomen bij minder dan 1% van de patiënten die met pegfilgrastim behandeld werden. Er zijn geen bijwerkingen gerapporteerd die direct toe te schrijven zijn aan deze mate van leukocytose. Een dergelijke verhoging van het aantal leukocyten is van voorbijgaande aard, treedt kenmerkend 24 tot 48 uur na toediening op en is consistent met de farmacodynamische effecten van dit geneesmiddel. Het aantal leukocyten dient tijdens de behandeling regelmatig te worden bepaald met het oog op de klinische effecten en het risico op leukocytose. Indien het aantal leukocyten na de verwachte nadir hoger is dan $50 \times 10^9/l$, dient dit geneesmiddel onmiddellijk te worden gestaakt.

Overgevoeligheid

Overgevoeligheid, inclusief anafylactische reacties, opgetreden tijdens een eerste of volgende behandeling, zijn gerapporteerd bij patiënten die behandeld zijn met pegfilgrastim. Staak behandeling met pegfilgrastim permanent bij patiënten met klinisch significante overgevoeligheid. Dien pegfilgrastim niet toe aan patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor pegfilgrastim of filgrastim. Indien een ernstige allergische reactie optreedt, dient een passende behandeling gestart te worden, waarbij de patiënt meerdere dagen nauwgezet gevolgd moet worden.

Stevens-Johnson-syndroom

Het Stevens-Johnson-syndroom (SJS), dat levensbedreigend of fataal kan zijn, is zelden gemeld in combinatie met behandeling met pegfilgrastim. Als bij de patiënt SJS is ontstaan tijdens het gebruik van pegfilgrastim, dient de behandeling met pegfilgrastim bij deze patiënt op geen enkel moment opnieuw te worden gestart (zie ook rubriek 4.8).

Immunogeniciteit

Zoals bij alle therapeutische eiwitten is er een mogelijkheid tot immunogeniciteit. De mate van ontwikkeling van antilichamen tegen pegfilgrastim is over het algemeen laag. Bindende antilichamen treden op, zoals verwacht, met alle biologicals, maar zijn op dit moment echter niet geassocieerd met een neutraliserende werking.

Aortitis

Na toediening van G-CSF bij gezonde proefpersonen en bij kankerpatiënten is aortitis gemeld. De symptomen die optraden omvatten koorts, buikpijn, malaise, rugpijn en verhoogde ontstekingsmarkers (bijv. C-reactief proteïne en WBC-telling). In de meeste gevallen werd aortitis door middel van computertomografie (CT-scan) vastgesteld en doorgaans verdween deze nadat G-CSF was stopgezet (zie ook rubriek 4.8).

Andere waarschuwingen

De veiligheid en werkzaamheid van pegfilgrastim voor de mobilisatie van bloedvoorlopercellen bij patiënten of gezonde donoren zijn niet voldoende onderzocht.

Een verhoogde hematopoëtische activiteit van het beenmerg als reactie op de therapie met een groeifactor is geassocieerd met voorbijgaande positieve bevindingen op afbeeldingen van het bot. Hiermee dient rekening gehouden te worden bij het interpreteren van de resultaten op afbeeldingen van het bot.

Sorbitol

Nyvepria bevat 30 mg sorbitol per gevulde spuit, overeenkomend met 50 mg/ml. Er dient rekening te worden gehouden met het additieve effect van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die sorbitol (of fructose) bevatten en met inname van sorbitol (of fructose) via de voeding.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 6 mg, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vanwege de mogelijke gevoeligheid van sneldelende myeloïde cellen voor cytotoxische chemotherapie, dient pegfilgrastim ten minste 24 uur na de toediening van de cytotoxische chemotherapie te worden toegediend. In klinische onderzoeken is pegfilgrastim veilig toegediend

14 dagen vóór de chemotherapie. Gelijktijdig gebruik van pegfilgrastim met chemotherapeutische middelen is niet bestudeerd bij patiënten. In diervormen bleek gelijktijdig gebruik van pegfilgrastim en 5-fluoro-uracil (5-FU) of andere antimetaboliëten de myelosuppressie te versterken.

Mogelijke interacties met andere hematopoëtische groeifactoren en cytokinen zijn niet specifiek onderzocht in klinische onderzoeken.

De mogelijkheid voor interactie met lithium, dat eveneens de afgifte van neutrofielen bevordert, is niet specifiek onderzocht. Er zijn geen aanwijzingen dat een dergelijke interactie schadelijk zou zijn.

De veiligheid en werkzaamheid van pegfilgrastim zijn niet onderzocht bij patiënten die chemotherapie krijgen die een laat optredende myelosuppressie veroorzaakt, bijvoorbeeld nitroso-ureum.

Er zijn geen specifieke interactie- of metabolisme-onderzoeken uitgevoerd. Klinische onderzoeken duiden echter niet op interacties tussen pegfilgrastim en andere geneesmiddelen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van pegfilgrastim bij zwangere vrouwen. Uit diervormen is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Pegfilgrastim wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van pegfilgrastim/metaboliëten in de moedermelk, een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of behandeling met pegfilgrastim moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Pegfilgrastim had geen effect op de voortplantingsprestaties of vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten bij cumulatieve wekelijkse doses die ongeveer 6 tot 9 maal hoger lagen dan de aanbevolen dosis voor mensen (gebaseerd op lichaamsoppervlakte) (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Nyvepria heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen zijn botpijn (zeer vaak $\geq 1/10$) en skeletspierstelselpijn (vaak $\geq 1/100$, $< 1/10$). Botpijn is gewoonlijk licht tot matig ernstig en van voorbijgaande aard en kan bij de meeste patiënten met standaard analgetica onder controle gehouden worden.

Overgevoelighedsachtige reacties, inclusief huiduitslag, urticaria, angio-oedeem, kortademigheid, erythem, blozen en hypotensie deden zich voor bij de initiële of een volgende behandeling met pegfilgrastim (soms $\geq 1/1.000$, $< 1/100$). Er kunnen soms ernstige allergische reacties, inclusief

anafylaxie, optreden bij patiënten die pegfilgrastim krijgen (zie rubriek 4.4).

Het capillair-lek-syndroom, dat levensbedreigend kan zijn indien niet tijdig behandeld, is soms gerapporteerd ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) bij kankerpatiënten die chemotherapie ondergaan na toediening van G-CSF's; zie rubriek 4.4 en onderstaande rubriek "Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen".

Miltvergroting, in het algemeen asymptomatisch, komt soms voor.

Miltruptuur, inclusief enkele fatale gevallen, wordt soms gerapporteerd na toediening van pegfilgrastim (zie rubriek 4.4).

Pulmonale bijwerkingen, inclusief interstitiële pneumonie, longoedeem, longinfiltraten en longfibrose, zijn soms gerapporteerd. Soms leidt dit tot ademhalingsinsufficiëntie of ARDS, die fataal kunnen verlopen (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten met sikkelcel-trait of sikkelcelziekte zijn soms geïsoleerde gevallen gerapporteerd van sikkelcelcrisis (zie rubriek 4.4).

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De gegevens in onderstaande tabel beschrijven bijwerkingen gerapporteerd in klinische onderzoeken en spontaan gerapporteerde bijwerkingen. Binnen elke frequentiegroep staan de bijwerkingen in volgorde van afnemende ernst.

MedDRA-systeem/ orgaanklasse	Bijwerkingen			
	Ze er vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Neoplasma ta, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			Myelodysplastisch syndroom ¹ ; Acute myeloïde leukemie ¹	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Trombocytopenie ¹ ; Leukocytose ¹	Sikkelcelanemie met crisis ² ; Miltvergroting ² ; Miltruptuur ²	
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheidsreacties; Anafylaxie	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Verhoogd urinezuur	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn ¹			
Bloedvat-aandoeningen			Capillair-lek-syndroom ¹	Aortitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Acute respiratory distress syndrome ² ; Pulmonale bijwerkingen (interstitiële pneumonie, longoedeem longinfiltraten en longfibrose); Hemoptoe	Longbloedingen
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid ¹			

MedDRA-systeem/ orgaanklasse	Bijwerkingen			
	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)
Huid- en onderhuid-aandoeningen			Sweet-syndroom (acute febriele neutrofiele dermatose) ^{1,2} ; Cutane vasculitis ^{1,2}	Stevens-Johnson-syndroom
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Botpijn	Skeletspierstelsel-pijn (myalgie, artralgie, pijn in ledematen, rugpijn, skeletspierstelselpijn, nekpijn)		
Nier- en urineweg-aandoeningen			Glomerulonefritis ²	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Pijn op de injectieplaats ¹ ; Niet-cardiale pijn in de borst	Reacties op de injectieplaats ²	
Onderzoeken			Verhoogd lactaatdehydrogenase en verhoogd alkalische fosfatase ¹ ; Voorbijgaande verhogingen leverfunctietesten van ALAT of ASAT ¹	

¹ Zie onderstaande rubriek “Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen”.

² Deze bijwerking is vastgesteld in post-marketing surveillance, maar niet waargenomen in de gerandomiseerde, gecontroleerde klinische onderzoeken bij volwassenen. De frequentie categorie is vastgesteld aan de hand van een statistische berekening gebaseerd op 1.576 patiënten die pegfilgrastim kregen in negen gerandomiseerde klinische onderzoeken.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Het Sweet-syndroom is soms gerapporteerd, al kunnen onderliggende hematologische maligniteiten in sommige gevallen een rol spelen.

Cutane vasculitis is soms gerapporteerd bij patiënten behandeld met pegfilgrastim. Het mechanisme achter vasculitis bij patiënten die pegfilgrastim krijgen, is niet bekend.

Reacties op de injectieplaats, inclusief erytheem op de injectieplaats (soms), evenals pijn op de injectieplaats (vaak), zijn opgetreden bij de initiële of een volgende behandeling met pegfilgrastim.

Leukocytose (WBC >100×10⁹/l) is vaak gerapporteerd (zie rubriek 4.4).

Een reversibele, lichte tot matige stijging van urinezuur en alkalische fosfatase, zonder geassocieerde klinische effecten, kwam soms voor; reversibele, lichte tot matige stijgingen van lactaatdehydrogenase, zonder geassocieerde klinische effecten kwamen soms voor bij patiënten die na cytotoxische chemotherapie behandeld werden met pegfilgrastim.

Misselijkheid en hoofdpijn kwamen zeer vaak voor bij patiënten die met chemotherapie behandeld werden.

Bij leverfunctietesten wordt een verhoogd alanineaminotransferase (ALAT) of aspartaataminotransferase (ASAT) soms waargenomen bij patiënten die pegfilgrastim kregen na cytotoxische chemotherapie. Deze verhogingen zijn van voorbijgaande aard en keren terug naar

de beginwaarde.

Een verhoogd risico op MDS/AML na behandeling met pegfilgrastim in combinatie met chemotherapie en/of radiotherapie is waargenomen in een epidemiologisch onderzoek bij borst- en longkankerpatiënten (zie rubriek 4.4).

Trombocytopenie wordt vaak gerapporteerd.

Het capillair-lek-syndroom is gemeld in de post-marketing setting bij gebruik van een G-CSF. Over het algemeen is dit opgetreden bij patiënten met gevorderde maligne aandoeningen, bij patiënten met sepsis, bij patiënten die meerdere chemotherapieregimes toegediend kregen of bij patiënten die afereze hebben ondergaan (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De ervaring bij kinderen is beperkt. Een hogere frequentie van ernstige bijwerkingen is waargenomen bij kinderen in de leeftijd van 0-5 jaar (92%) dan bij kinderen in de leeftijd van 6-11 en 12-21 jaar (respectievelijk 80% en 67%) en volwassenen. De frequentst gerapporteerde bijwerking was botpijn (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er zijn subcutaan enkelvoudige doses van 300 mcg/kg toegediend aan een beperkt aantal gezonde vrijwilligers en patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom zonder dat ernstige bijwerkingen optraden. De bijwerkingen waren vergelijkbaar met die bij personen die lagere doses pegfilgrastim kregen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immunostimulantia, koloniestimulerende factoren; ATC-code: L03AA13.

Nyvepria is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<https://www.ema.europa.eu>).

Humaan G-CSF is een glycoproteïne dat de productie en afgifte van neutrofielen door het beenmerg reguleert. Pegfilgrastim is een covalent conjugaat van recombinant methionyl humaan G-CSF (r-metHuG-CSF) met één enkel molecuul PEG van 20 kd. Pegfilgrastim is een vorm van filgrastim met een verlengde werkingsduur als gevolg van een verminderde renale klaring. Van pegfilgrastim en filgrastim is aangetoond dat zij een identiek werkingsmechanisme hebben dat binnen 24 uur een duidelijke verhoging van het aantal neutrofielen in het perifere bloed veroorzaakt, met een geringe stijging van het aantal monocyten en/of lymfocyten. Net zoals bij filgrastim is de functie van de neutrofielen geproduceerd in respons op pegfilgrastim normaal of versterkt, wat aangetoond is met behulp van chemotaxis- en fagocytosefunctietesten. Net als bij andere hematopoëtische groeifactoren vertoont G-CSF *in vitro* stimulerende eigenschappen op humane endotheelcellen. G-CSF kan *in vitro* de groei van myeloïde cellen, inclusief maligne cellen, bevorderen en vergelijkbare effecten zouden *in vitro* kunnen worden waargenomen bij sommige niet-myeloïde cellen.

In twee gerandomiseerde, dubbelblinde kernonderzoeken bij patiënten met hoog-risico stadium II-IV borstkanker die myelosuppressieve chemotherapie toegediend kregen, bestaande uit doxorubicine en docetaxel, verminderde één dosis pegfilgrastim, eenmalig per cyclus toegediend, de duur van de neutropenie en de incidentie van febrile neutropenie in dezelfde mate als waargenomen bij dagelijkse toediening van filgrastim (mediaan van 11 dagelijkse toedieningen). Bij afwezigheid van ondersteuning met groeifactoren is gerapporteerd dat dit regime leidt tot een gemiddelde duur van graad 4 neutropenie van 5 tot 7 dagen en een incidentie van febrile neutropenie van 30-40%. In één onderzoek (n=157), waar een vaste dosis van 6 mg pegfilgrastim werd gebruikt, was de gemiddelde duur van graad 4 neutropenie voor de pegfilgrastimgroep 1,8 dagen vergeleken met 1,6 dagen in de filgrastimgroep (verschil 0,23 dagen, 95% BI -0,15; 0,63). Over het gehele onderzoek was het percentage febrile neutropenie 13% bij de patiënten behandeld met pegfilgrastim vergeleken met 20% bij de patiënten behandeld met filgrastim (verschil 7%; 95% BI -19%; 5%). In een tweede onderzoek (n=310), waarin een op het lichaamsgewicht afgestemde dosering (100 mcg/kg) werd gebruikt, was de gemiddelde duur van graad 4 neutropenie in de pegfilgrastim groep 1,7 dagen vergeleken met 1,8 dagen in de filgrastim groep (verschil 0,03 dagen; 95% BI -0,36; 0,30). Het totale percentage febrile neutropenie was 9% bij de patiënten behandeld met pegfilgrastim en 18% bij de patiënten behandeld met filgrastim (verschil 9%; 95% BI -16,8%; -1,1%).

In een placebo-gecontroleerd, dubbelblind onderzoek bij patiënten met borstkanker werd het effect van pegfilgrastim op de incidentie van febrile neutropenie geëvalueerd na een chemotherapeutisch regime geassocieerd met een febril neutropenierisico van 10-20% (docetaxel 100 mg/m² eens per 3 weken gedurende 4 cycli). 928 patiënten werden gerandomiseerd naar één dosis pegfilgrastim of placebo, ongeveer 24 uur (dag 2) na de chemotherapie in elke cyclus. De incidentie van febrile neutropenie was lager in de groep patiënten die pegfilgrastim gekregen had dan in de placebogroep (1% versus 17%, p<0,001). De incidentie van ziekenhuisopname en het gebruik van IV anti-infectieuze middelen geassocieerd met een klinische diagnose van febrile neutropenie was lager in de pegfilgrastimgroep dan in de placebogroep (1% versus 14%, p <0,001; en 2% versus 10%, p <0,001).

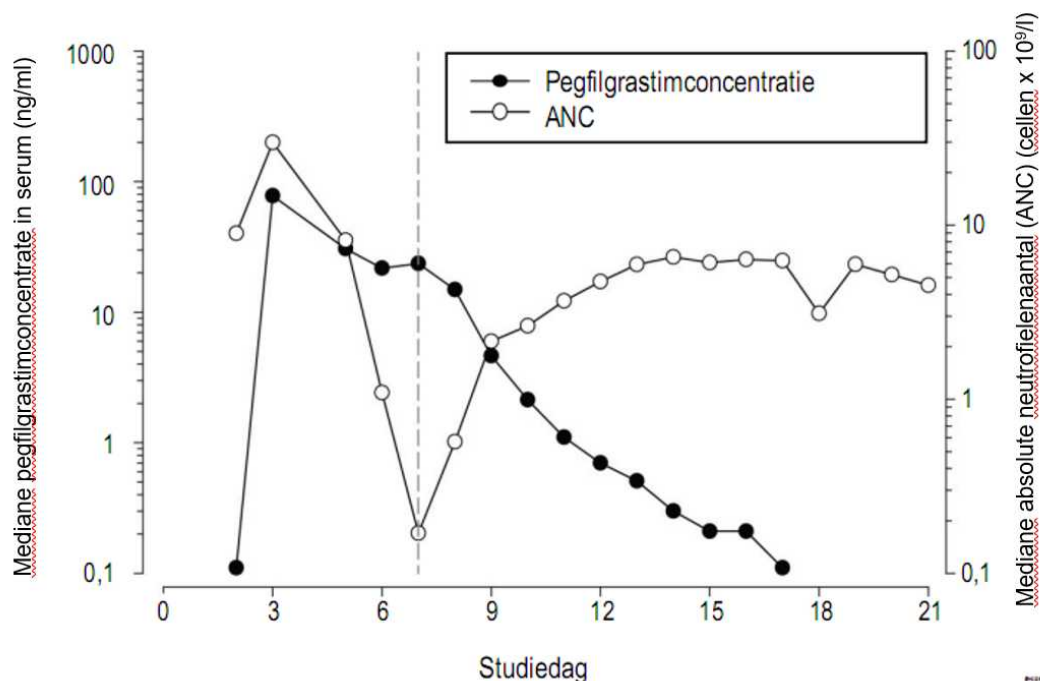
Een klein (n=83) gerandomiseerd, dubbelblind fase II-onderzoek bij patiënten die chemotherapie ontvingen voor *de novo* acute myeloïde leukemie vergeleek pegfilgrastim (enkelvoudige dosis van 6 mg) met filgrastim, toegediend gedurende inductiechemotherapie. De mediane tijd tot herstel van ernstige neutropenie werd geschat op 22 dagen in beide behandelgroepen. Het langetermijnresultaat werd niet bestudeerd (zie rubriek 4.4).

In een multicenter, gerandomiseerd, open-label fase II-onderzoek (n=37) bij pediatrische patiënten met sarcoom die met 100 mcg/kg pegfilgrastim behandeld werden volgens de eerste chemotherapie cyclus met vincristine, doxorubicine en cyclofosfamide (VAdriaC/IE), werd een langere duur van ernstige neutropenie (neutrofielen <0,5×10⁹/l) waargenomen bij kinderen in de leeftijd van 0-5 jaar (8,9 dagen) dan bij kinderen in de leeftijd van 6-11 jaar en 12-21 jaar (respectievelijk 6 dagen en 3,7 dagen) en volwassenen. Tevens werd een hogere incidentie van febrile neutropenie waargenomen bij kinderen in de leeftijd van 0-5 jaar (75%) dan bij kinderen in de leeftijd van 6-11 jaar en 12-21 jaar (respectievelijk 70% en 33%) en volwassenen (zie rubriek 4.8 en 5.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na één enkele subcutane dosis pegfilgrastim wordt de piekserumconcentratie van pegfilgrastim 16 tot 120 uur na toediening bereikt. Na myelosuppressieve chemotherapie blijft de serumconcentratie van pegfilgrastim gehandhaafd tijdens de periode van neutropenie. Er is geen lineair verband tussen de eliminatie en de dosis van pegfilgrastim. De serumklaring van pegfilgrastim neemt af bij een hogere dosis. Pegfilgrastim lijkt voornamelijk te worden geëlimineerd door neutrofielgemedieerde klaring, die verzadigd raakt bij hogere dosering. Consistent met een zelfregulerend klaringmechanisme neemt de serumconcentratie van pegfilgrastim snel af zodra het aantal neutrofielen begint te herstellen (zie figuur 1).

Figuur 1. Profiel van de mediane serumconcentratie van pegfilgrastim en het absolute neutrofielenaantal (ANC) bij patiënten behandeld met chemotherapie na één enkele injectie van 6 mg



Vanwege het neutrofiel-gemedieerde klaringsmechanisme wordt niet verwacht dat de farmacokinetiek van pegfilgrastim beïnvloed wordt door lever- of nierfunctiestoornissen. In een open-label onderzoek (n=31) met een enkelvoudige dosis hadden diverse stadia van nierfunctiestoornis, met inbegrip van terminale nierinsufficiëntie, geen invloed op de farmacokinetiek van pegfilgrastim.

Ouderen

Beperkte gegevens duiden erop dat de farmacokinetiek van pegfilgrastim bij ouderen (> 65 jaar) vergelijkbaar is met die bij volwassenen.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van pegfilgrastim werd bestudeerd bij 37 pediatrische patiënten met sarcoom die behandeld werden met 100 mcg/kg pegfilgrastim na VAdriaC/IE-chemotherapie. De jongste leeftijdsgroep (0-5 jaar) had een hogere gemiddelde blootstelling aan pegfilgrastim (AUC) ($\pm$ standaarddeviatie) ($47,9 \pm 22,5$ mcg·uur/ml) dan kinderen in de leeftijd van 6-11 jaar en 12-21 jaar (respectievelijk $22,0 \pm 13,1$ mcg·uur/ml en $29,3 \pm 23,2$ mcg·uur/ml) (zie rubriek 5.1). Met uitzondering van de jongste leeftijdsgroep (0-5 jaar) bleek de gemiddelde AUC bij pediatrische patiënten gelijk te zijn aan die van volwassen patiënten met hoog-risico stadium II-IV borstkanker die behandeld werden met 100 mcg/kg pegfilgrastim na doxorubicine/docetaxel (zie rubriek 4.8 en 5.1).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering toonden de verwachte farmacologische effecten, zoals toename van het aantal leukocyten, myeloïde hyperplasie in het beenmerg, extramedullaire hematopoëse en miltvergroting.

Er zijn geen bijwerkingen waargenomen bij nakomelingen van ratten die tijdens de dracht pegfilgrastim subcutaan toegediend kregen. Bij konijnen is echter aangetoond dat pegfilgrastim bij

cumulatieve doses van ongeveer 4 maal de aanbevolen dosis voor mensen embryonale/foetale toxiciteit (embryoverlies) veroorzaakt, wat niet optrad wanneer drachtige konijnen werden blootgesteld aan de aanbevolen dosis voor mensen. In onderzoeken bij ratten is aangetoond dat pegfilgrastim de placenta kan passeren. Onderzoeken bij ratten wezen uit dat de voortplantingsprestaties, vruchtbaarheid, oestrische cyclus, de dagen tussen paarvorming en coïtus, en intra-uteriene overleving niet werden beïnvloed door subcutaan toegediend pegfilgrastim. De relevantie van deze resultaten voor mensen is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumacetaat-trihydraat
IJsazijnzuur
Sorbitol (E420)
Polysorbaat 20
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen, in het bijzonder oplossingen van natriumchloride.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Nyvepria mag eenmalig, maximaal 15 dagen, blootgesteld worden aan kamertemperatuur (niet boven 25°C). Nyvepria dat langer dan 15 dagen op kamertemperatuur is gehouden, dient te worden vernietigd.

Niet in de vriezer bewaren. Eenmalige accidentele blootstelling aan temperaturen onder het vriespunt gedurende minder dan 24 uur heeft geen negatieve invloed op de stabiliteit van Nyvepria.

De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voorgevulde spuit (glas type I) met een rubberen stop, roestvrijstalen naald en naaldkapje met automatische naaldbeschermer. De zuigerstop en het naaldkapje van de Nyvepria-injectiespuit zijn niet van natuurlijk rubber (latex) gemaakt.

Elke voorgevulde spuit bevat 0,6 ml oplossing voor injectie.

Verpakkingsgrootte van één voorgevulde spuit in een doos.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voorafgaand aan het gebruik dient de Nyvepria-oplossing visueel onderzocht te worden op deeltjes. Alleen heldere en kleurloze oplossingen mogen geïnjecteerd worden.

Door krachtig schudden kan pegfilgrastim neerslaan, waardoor het biologisch inactief wordt.

Laat de voorgevulde spuit 30 minuten op kamertemperatuur komen voordat u de injectie toedient.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1486/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 november 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN
FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN
LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER
VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN
NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT
EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET
GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Nyvepria 6 mg oplossing voor injectie
pegfilgrastim

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke voorgevulde spuit bevat 6 mg pegfilgrastim in 0,6 ml (10 mg/ml) oplossing voor injectie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumacetaat-trihydraat, ijsazijnzuur, sorbitol (E420), polysorbaat 20, water voor injecties. Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

1 voorgevulde spuit met automatische naaldbeschermer voor eenmalig gebruik.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Belangrijk: Lees voor het gebruik van de voorgevulde spuit de bijsluiter.

Voor subcutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Vermijd krachtig schudden.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1486/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

Hier omhoog trekken om te openen.

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Nyvepria

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE DOOS MET SPIJT MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS MET SPIJT MET AUTOMATISCHE NAALDBESCHERMER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nyvepria 6 mg oplossing voor injectie
pegfilgrastim

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Belangrijk: Lees voor het gebruik van de voorgevulde spuit de bijsluiter.

Voor subcutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Vermijd krachtig schudden.

8. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

Hier omhoog trekken om te openen.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOOR SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Nyvepria 6 mg injectie
pegfilgrastim
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,6 ml

6. OVERIGE

Pfizer Europe MA EEIG

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Nyvepria 6 mg oplossing voor injectie pegfilgrastim

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Nyvepria en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Nyvepria en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Nyvepria bevat de werkzame stof pegfilgrastim. Het wordt gebruikt bij patiënten die worden behandeld met cytotoxische chemotherapie (geneesmiddelen die snel groeiende cellen vernietigen) om de duur van neutropenie (laag aantal neutrofielen, een type witte bloedcel) te verminderen en om febriele neutropenie (laag aantal witte bloedcellen gepaard gaande met koorts) te voorkomen. Nyvepria is bestemd voor gebruik bij volwassenen van 18 jaar en ouder.

Witte bloedcellen zijn belangrijk voor het bestrijden van infecties. Als het aantal witte bloedcellen te laag zakt als gevolg van uw cytotoxische chemotherapie, is uw lichaam misschien niet in staat om micro-organismen te bestrijden en dat zal de kans op infecties toenemen. Pegfilgrastim lijkt erg op een natuurlijk eiwit in het lichaam dat granulocytkoloniestimulerende factor wordt genoemd en dat werkt door uw beenmerg te stimuleren om meer witte bloedcellen aan te maken die uw lichaam helpen om infecties te bestrijden.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt:

- als u onlangs een ernstige longinfectie (pneumonie), vocht in de longen (longoedeem), ontsteking van de longen (longfibrose) of een afwijkende uitslag op een röntgenfoto van de borstkas (longinfiltraat) heeft gehad.
- als u op de hoogte bent van veranderingen in uw bloedbeeld (bijvoorbeeld een verhoogd aantal witte bloedcellen of anemie) of een verlaagd aantal bloedplaatjes (trombocytopenie), waardoor uw bloed minder gemakkelijk stolt. Uw arts wilt u mogelijk intensiever in de gaten houden.
- als u sikkcelziekte heeft. Uw arts wil uw aandoening mogelijk intensiever in de gaten houden.

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige wanneer u dit middel gebruikt:

- als u borst- of longkanker heeft. In combinatie met chemotherapie en/of radiotherapie kan pegfilgrastim uw risico verhogen op een precancereuze bloedaandoening die myelodysplastisch syndroom (MDS) wordt genoemd of op een bloedkanker die acute myeloïde leukemie (AML) wordt genoemd. Symptomen hiervan zijn onder andere vermoeidheid, koorts en gemakkelijk blauwe plekken of bloedingen krijgen.
- als u een allergische reactie krijgt, waaronder zwakte, daling van de bloeddruk, bemoeilijkt ademhaling, zwelling van het gezicht, de lippen, de tong of andere delen van het lichaam (anafylaxie), roodheid en blozen, huiduitslag of netelroos op de huid en jeukende huidgebieden.
- als u hoest of koorts krijgt en moeite heeft met ademen. Dit kan een klacht zijn van “acute respiratory distress syndrome” (ARDS).
- als u een van de volgende bijwerkingen heeft:
 - zwelling of opgeblazenheid, minder vaak plassen, moeite met ademen, zwelling van de buik en een vol gevoel, en een algemeen gevoel van vermoeidheid.Dit kunnen klachten zijn van een aandoening genaamd “capillair-lek-syndroom” waarbij bloed uit de kleine bloedvaten in uw lichaam lekt. Zie rubriek 4.
- als u pijn krijgt linksboven in de buik of in de punt van uw schouder. Dit kan een aanwijzing zijn van een probleem met uw milt (splenomegalie).
- als u koorts, buikpijn, malaise en rugpijn krijgt, aangezien dat verschijnselen van ontsteking van de aorta (het grote bloedvat dat bloed van het hart naar het lichaam voert) kunnen zijn. Deze aandoening kan zelden optreden bij kankerpatiënten en gezonde donoren.

Aangezien Nyvepria uw nieren kan beschadigen (glomerulonefritis), zal uw arts uw bloed en urine regelmatig controleren.

Ernstige huidreacties (Stevens-Johnson-syndroom, een huidaandoening die pijnlijke blaren en pijnlijke plekken op de huid en slijmvliezen, met name in de mond, kan veroorzaken) zijn gemeld met het gebruik van pegfilgrastim. Stop het gebruik van Nyvepria en zoek onmiddellijk medische hulp als u één van deze verschijnselen opmerkt: rode schietschijfachtige of ringvormige plekken, vaak met blaren op de romp, loslating van de huid, zweren in de mond, keel, neus, geslachtsdelen en ogen, mogelijk eerst met koorts en griepachtige klachten. Zie rubriek 4.

Spreek met uw arts over uw risico's om vormen van bloedkanker te ontwikkelen. Als u een vorm van bloedkanker heeft of als uw arts u heeft gezegd dat u dat risico loopt, mag u Nyvepria niet gebruiken, tenzij uw arts u dat voorschrijft.

Verlies van een behandelingseffect met pegfilgrastim

Als behandeling met pegfilgrastim niet of niet meer werkt, zal uw arts onderzoeken waarom dat gebeurt, bijvoorbeeld of u antilichamen heeft ontwikkeld die de activiteit van pegfilgrastim neutraliseren.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Nyvepria wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar omdat er onvoldoende informatie over de veiligheid en werkzaamheid ervan is.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Nyvepria nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Nyvepria is niet onderzocht bij zwangere vrouwen. Daarom kan uw arts besluiten dat u dit geneesmiddel niet mag gebruiken.

Bespreek het met uw arts als u zwanger wordt tijdens de behandeling met Nyvepria.

Tenzij uw arts u anders vertelt, moet u stoppen met borstvoeding als u Nyvepria gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Nyvepria heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

Nyvepria bevat sorbitol (E420) en natrium

Dit middel bevat 30 mg sorbitol per voorgevulde spuit, overeenkomend met 50 mg/ml. Er moet rekening worden gehouden met het additieve effect van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die sorbitol (of fructose) bevatten en inname van sorbitol (of fructose) via de voeding.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 6 mg, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Nyvepria is bestemd voor gebruik bij volwassenen van 18 jaar en ouder.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is één subcutane injectie (injectie onder de huid) van 6 mg met een voorgevulde spuit, toegediend ten minste 24 uur na de laatste dosis chemotherapie aan het einde van elke chemotherapiecycclus.

Zelf Nyvepria toedienen

Uw arts kan beslissen dat u Nyvepria zelf kunt injecteren. Uw arts of verpleegkundige zal u tonen hoe u het bij uzelf kunt injecteren. Probeer niet uzelf te injecteren als u dit niet geleerd is.

Lees de rubriek aan het einde van deze bijsluiter voor de instructies over hoe u Nyvepria injecteert.

Nyvepria niet krachtig schudden, omdat dit de werking kan aantasten.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u meer Nyvepria heeft gebruikt dan u zou mogen, dient u contact op te nemen met uw arts, apotheker of verpleegkundige voor advies.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u een dosis Nyvepria bent vergeten, neem dan contact op met uw arts om te overleggen wanneer u de volgende dosis dient te injecteren.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel het uw arts onmiddellijk als u last heeft van één van de volgende bijwerkingen:

- zwelling of opgeblazenheid, minder vaak plassen, moeite met ademen, zwelling van de buik en een vol gevoel en een algemeen gevoel van vermoeidheid. Deze klachten treden over het algemeen snel op.

Ze kunnen klachten zijn van een soms voorkomende (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen) aandoening genaamd "capillair-lek-syndroom" waarbij bloed uit de kleine bloedvaten in uw lichaam lekt. Het capillair-lek-syndroom vereist onmiddellijke medische behandeling.

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- botpijn. Uw arts zal u zeggen wat u kan nemen om de botpijn te verlichten.
- misselijkheid en hoofdpijn.

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- pijn op de injectieplaats.
- pijn in het hele lichaam en pijn in de gewrichten en spieren.
- er kunnen veranderingen voorkomen in uw bloedbeeld, maar die worden gezien bij routinematig bloedonderzoek. Het aantal witte bloedcellen kan voor een korte tijd hoog worden. Het aantal bloedplaatjes kan dalen en dit kan leiden tot bloedingen.
- pijn op de borst die niet voortkomt uit hartaandoeningen.

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- allergie-achtige reacties, waaronder roodheid en blozen, huiduitslag en jeukende verheven huidgebieden.
- ernstige allergische reacties, waaronder anafylaxie (zwakte, daling van de bloeddruk, bemoeilijkte ademhaling, opgezet gezicht).
- miltvergroting (de milt is een orgaan in de buik, links van de maag, dat betrokken is bij de aanmaak en verwijdering van bloedcellen en onderdeel vormt van het immuunsysteem). Vertel het uw arts als uw linker bovenbuik opgezet is.
- miltruuptuur die fataal kan zijn. Het is belangrijk dat u onmiddellijk contact opneemt met uw arts wanneer u pijn krijgt in de linker bovenbuik of linker schouder, omdat dit kan verwijzen naar een probleem met uw milt.
- ademhalingsproblemen. Informeer uw arts indien u hoest, koorts en ademhalingsmoeilijkheden heeft.
- Sweet-syndroom (paars gekleurde, gezwollen, pijnlijke beschadiging aan de ledematen en soms het gezicht en de nek-hals met koorts).
- cutane vasculitis (ontsteking van de bloedvaten in de huid).
- schade aan uw nieren (glomerulonefritis genoemd).
- roodheid op de injectieplaats.
- bloed ophoesten (hemoptoe).
- bloedaandoeningen (myelodysplastisch syndroom [MDS] of acute myeloïde leukemie [AML]).

Zelden: komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers:

- ontsteking van de aorta (het grote bloedvat dat bloed van het hart naar het lichaam voert), zie rubriek 2.
- bloeden vanuit de longen (longbloedingen).
- het Stevens-Johnson-syndroom, dat kan optreden als rode schietschijfvormige of ringvormige plekken, vaak met blaren op de romp, loslating van de huid, zweren in de mond, keel, neus, geslachtsdelen en ogen, mogelijk eerst met koorts en griepachtige klachten. Stop het gebruik van Nyvepria als u deze klachten ontwikkelt en neem onmiddellijk contact op met uw arts of schakel medische hulp in. Zie ook rubriek 2.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en op het etiket van de spuit na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

U mag Nyvepria uit de koelkast nemen en bewaren bij kamertemperatuur (niet boven 25°C) gedurende een periode van maximaal 15 dagen. Wanneer de spuit uit de koelkast is gehaald en op kamertemperatuur (niet boven 25°C) is gekomen, moet de spuit ofwel binnen 15 dagen gebruikt worden ofwel vernietigd worden.

Niet in de vriezer bewaren. Indien Nyvepria per ongeluk één keer maximaal 24 uur ingevroren is geweest, mag het nog worden gebruikt.

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit middel niet als u merkt dat de vloeistof troebel is of deeltjes bevat.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is pegfilgrastim. Elke voorgevulde spuit bevat 6 mg pegfilgrastim in 0,6 ml oplossing.
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumacetaat-trihydraat, ijsazijnzuur, sorbitol (E420), polysorbaat 20 en water voor injecties (zie rubriek 2 “Nyvepria bevat sorbitol (E420) en natriumacetaat”).

Hoe ziet Nyvepria eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Nyvepria is een heldere, kleurloze oplossing voor injectie zonder zichtbare deeltjes in een voorgevulde spuit (6 mg/0,6 ml).

Elke verpakking bevat 1 glazen voorgevulde spuit met een daarop bevestigde roestvrijstalen naald, naaldkapje en een automatische naaldbeschermer.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

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

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

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

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

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd
Tel: +356 2134 4610

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

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

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel. +371 67035775

Lietuva

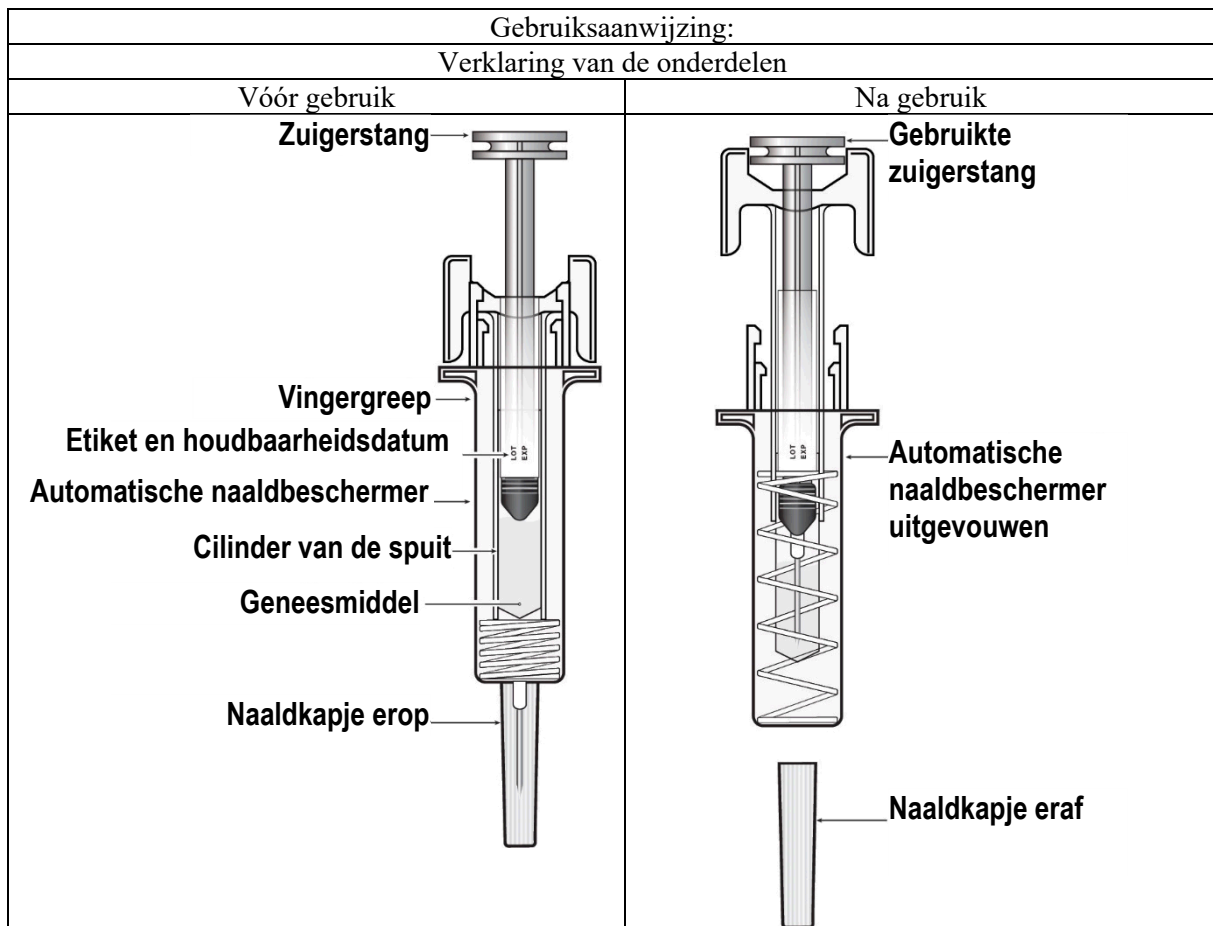
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

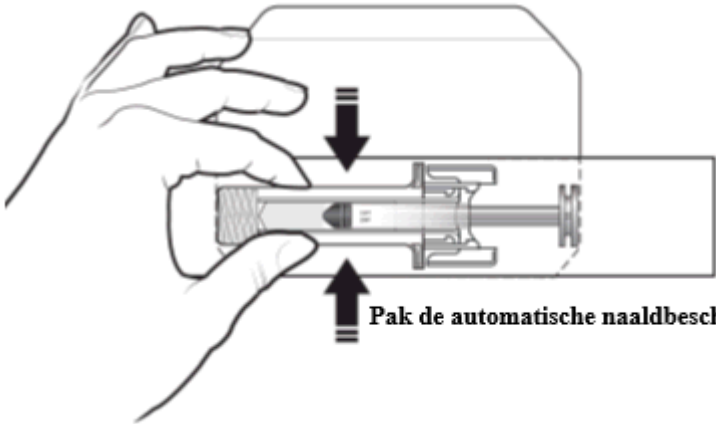
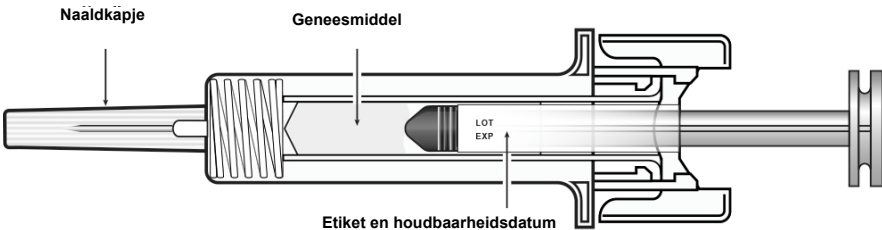
Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

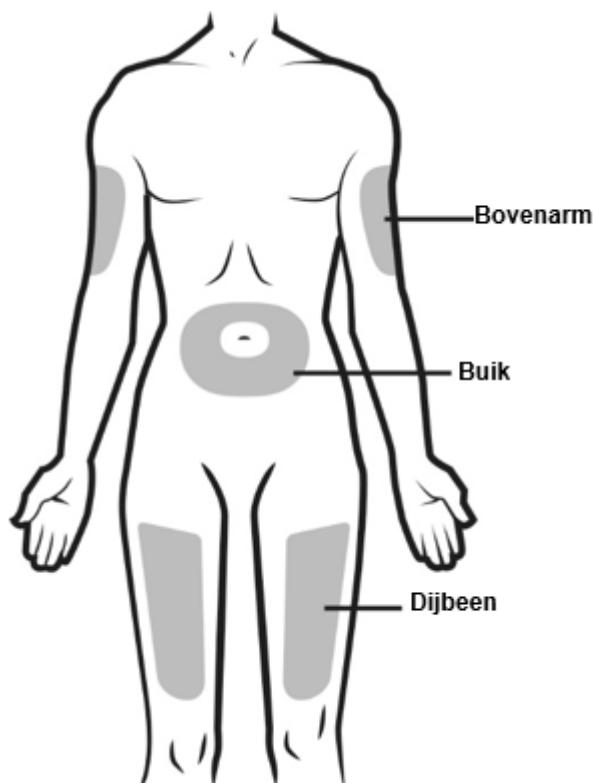


Belangrijk
Lees eerst deze belangrijke informatie voordat u een Nyvepria voorgevulde spuit met automatische naaldbeschermer gebruikt: • Het is belangrijk dat u niet uzelf injecteert voordat uw arts of andere zorgverlener u dit heeft geleerd. Heeft u vragen over hoe u moet injecteren? Vraag uw arts of zorgverlener dan om hulp. • Controleer of de naam Nyvepria op de doos en op het etiket van de voorgevulde spuit staat. • Controleer de doos en het etiket van de voorgevulde spuit zodat u zeker weet dat de sterkte van de dosis 6 mg (6 mg/0,6 ml) is. • Nyvepria wordt toegediend als een injectie in het weefsel vlak onder de huid (subcutane injectie). ✗ Gebruik de voorgevulde spuit niet als de laatste dag van de vermelde maand is verstreken. ✗ Verwijder het naaldkapje van de voorgevulde spuit niet voordat u klaar bent om te injecteren. ✗ Gebruik de voorgevulde spuit niet als deze op een hard oppervlak is gevallen. Gebruik een nieuwe voorgevulde spuit en neem contact op met uw arts of andere zorgverlener. ✗ Activeer de voorgevulde spuit niet voordat u de injectie gaat toedienen. ✗ Haal de doorzichtige automatische naaldbeschermer niet van de voorgevulde spuit af. ✗ Verwijder het afneembare etiket op de cilinder niet van de voorgevulde spuit voordat u het geneesmiddel injecteert. Neem contact op met uw arts of andere zorgverlener als u nog vragen heeft.

Stap 1: Voorbereiden	
A	Haal de doos met de voorgevulde spuit uit de koelkast. Haal de binnenverpakking van de voorgevulde spuit uit de buitenverpakking door de flap los te trekken en leg klaar wat u nodig heeft voor uw injectie: alcoholdoekjes, een watje of gaasje, een pleister en een naaldcontainer (niet inbegrepen). Laat de voorgevulde spuit gedurende 30 minuten op kamertemperatuur (niet boven 25°C) komen. Hierdoor zal de injectie comfortabeler zijn. Was uw handen grondig met water en zeep. Leg de nieuwe voorgevulde spuit en de andere benodigdheden op een schoon en goed verlicht oppervlak. ✗ Warm de spuit niet op door middel van een warmtebron, zoals heet water of de magnetron. ✗ De voorgevulde spuit niet blootstellen aan direct zonlicht. ✗ De voorgevulde spuit niet schudden. • Voorgevulde spuiten buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
B	Open de binnendoos van de spuit door de flap los te trekken. Pak de voorgevulde spuit op bij de automatische naaldbeschermer om deze uit de doos te halen.  Pak de automatische naaldbeschermer beet Om redenen van veiligheid: ✗ Niet de zuigerstang vastpakken. ✗ Niet het naaldkapje vastpakken.
C	Controleer het geneesmiddel en de voorgevulde spuit.  ✗ De voorgevulde spuit niet gebruiken indien: • Het geneesmiddel troebel is of deeltjes bevat. De vloeistof moet helder en kleurloos zijn. • Er een onderdeel gebarsten of kapot lijkt te zijn. • Het naaldkapje ontbreekt of niet goed vastzit. • De uiterste houdbaarheidsdatum op het etiket is verstreken tot na de laatste dag van de genoemde maand. Neem in alle bovengenoemde gevallen contact op met uw arts of andere zorgverlener.

Stap 2: Zich klaarmaken voor de injectie

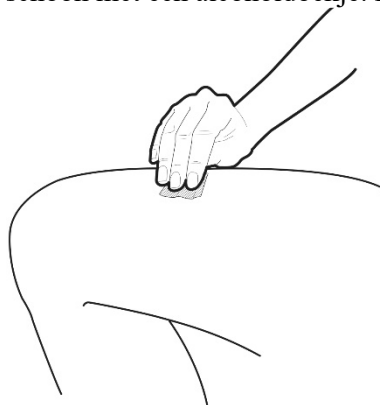
A Was uw handen grondig. Reinig de injectieplaats.



U kunt de injectie toedienen op:

- De bovenzijde van het dijbeen.
- De buik, echter niet binnen 5 cm rond de navel.
- De buitenzijde van de bovenarm (alleen als iemand anders de injectie toedient).

Maak de huid op de injectieplaats schoon met een alcoholdoekje. Laat de huid opdrogen.



De injectieplaats **niet meer aanraken** voordat u de injectie toedient.



Niet injecteren op plaatsen waar de huid gevoelig, rood of hard is of op een blauwe plek.
Vermijd gebieden met littekens of striae.

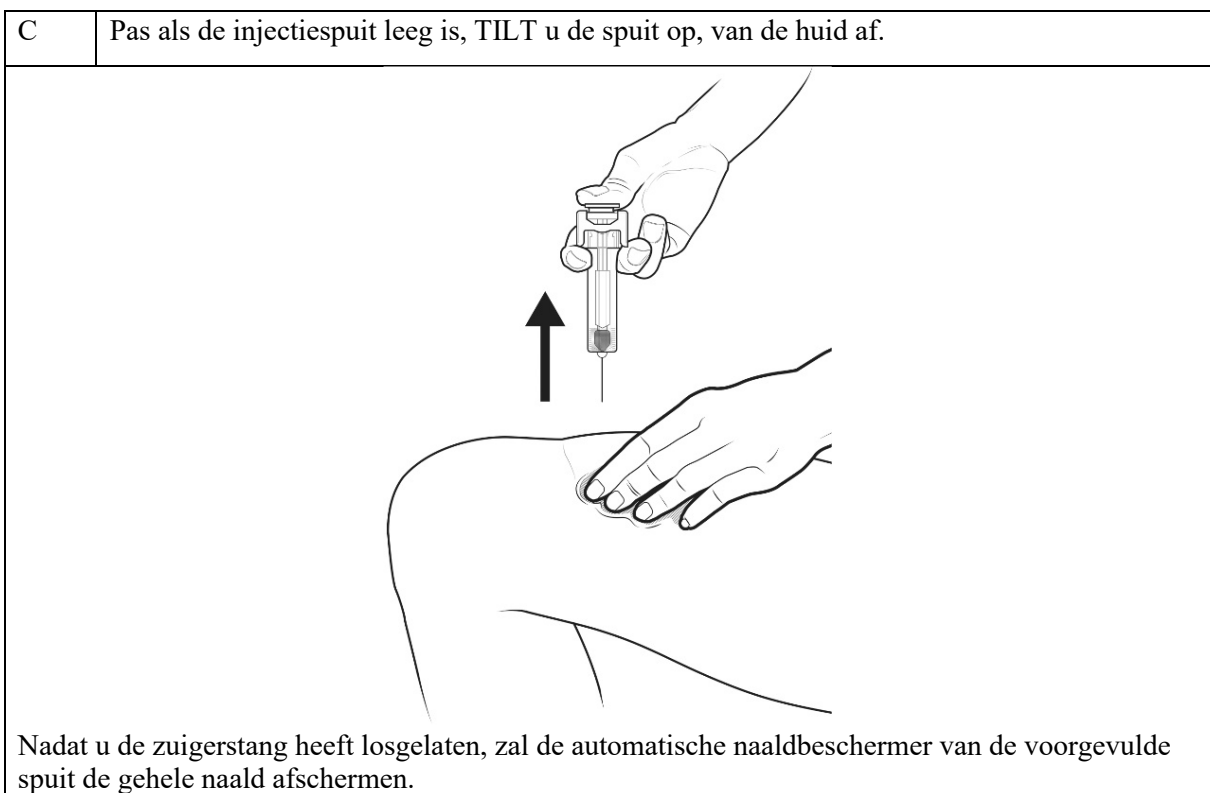
B	Houd de voorgevulde spuit vast aan de automatische naaldbeschermer. Trek voorzichtig het naaldkapje recht van de naald, van het lichaam af gericht. Gooi het naaldkapje weg in de naaldcontainer. Het kapje niet opnieuw op de naald zetten.
---	---

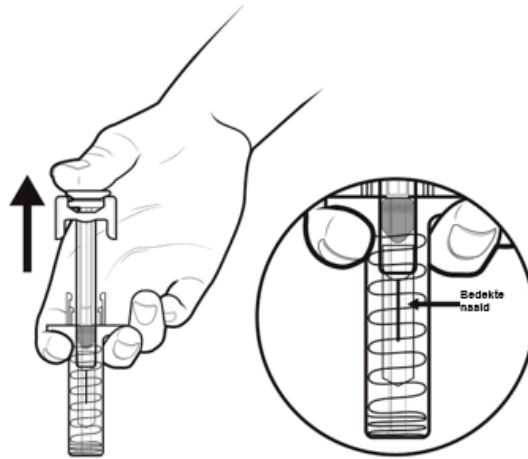
C	Trek de huid op de injectieplaats tussen duim en wijsvinger omhoog om de huid te spannen.
---	---

Het is belangrijk om de huidplooi te blijven vasthouden tijdens de injectie.

Stap 3: Injecteren	
A	Houd de huidplooi vast. STEEK de naald in de huid in een hoek van 45 tot 90 graden.

✗ Het gereinigde huidgebied hierbij **niet aanraken**.





✗ Het naaldkapje **niet** terugplaatsen op gebruikte voorgevulde spuiten.

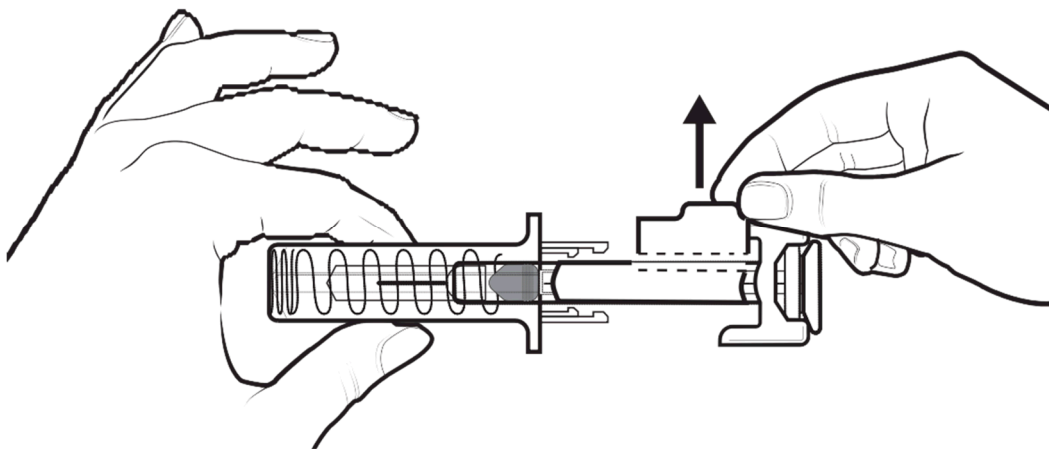


Als u de injectiespuit van de huid haalt en het lijkt alsof er nog steeds geneesmiddel in de cilinder van de spuit zit, betekent dit dat u geen volledige dosis heeft gekregen. Neem direct contact op met uw arts of zorgverlener.

Alleen voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

De merknaam en het batchnummer van het toegediende product moet duidelijk geregistreerd worden in het patiëntendossier.

Haal het etiket van de voorgevulde spuit en bewaar dit.



Draai de zuigerstang om het etiket gemakkelijk te kunnen verwijderen.

Stap 4: Verwijderen	
A	Gooi de gebruikte voorgevulde spuit en andere injectiebenodigdheden weg in de naaldcontainer.
Geneesmiddelen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht. De spuit en de naaldcontainer buiten het zicht en bereik van kinderen houden. ✗ De voorgevulde spuit na gebruik niet opnieuw gebruiken. ✗ Voorgevulde spuiten na gebruik niet recyclen en niet in de vuilnisbak gooien.	
B	Controleer de injectieplaats. Als u een druppeltje bloed ziet, kunt u dat voorzichtig wegdeppen met een watje of een gaasje. Wrijf niet over de injectieplaats. Gebruik een pleister indien nodig.