ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nylaspeg 6 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută conține pegfilgrastim* 6 mg în 0,6 ml soluție injectabilă. Concentrația este de 10 mg/ml, dacă se iau în calcul numai proteinele**.

* Produs pe celule de *Escherichia coli* prin tehnologia ADN-ului recombinant urmată de conjugare cu polietilenglicol (PEG).
** Concentrația este de 20 mg/ml dacă este inclusă gruparea PEG.

Potența acestui medicament nu trebuie comparată cu cea a unei alte proteine pegilate sau non-pegilate din aceeași clasă terapeutică. Pentru mai multe informații, vezi pct. 5.1.

Excipienți cu efect cunoscut
Fiecare seringă preumplută conține polisorbat 20 (E432) 0,024 mg și sorbitol (E420) 30 mg (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Soluție injectabilă limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Reducerea duratei neutropeniei și a incidenței neutropeniei febrile la pacienții adulți tratați cu chimioterapie citotoxică pentru boli maligne (cu excepția leucemiei mieloide cronice și a sindroamelor mielodisplazice).

4.2 Doze și mod de administrare

Terapia cu Nylaspeg trebuie inițiată și supravegheată de medici specializați în oncologie și/sau hematologie.

Doze
O doză de 6 mg (o singură seringă preumplută) de Nylaspeg este recomandată pentru fiecare ciclu de chimioterapie, administrată la cel puțin 24 de ore după chimioterapia citotoxică.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea pegfilgrastimului la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Insuficiență renală

Nu se recomandă modificarea dozei în cazul pacienților cu insuficiență renală, inclusiv în cazul celor cu boală renală în stadiu terminal.

Mod de administrare

Nylaspeg se injectează subcutanat. Injecțiile trebuie efectuate la nivelul coapsei, abdomenului sau a părții superioare a brațului.

Pentru instrucțiuni privind manipularea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea utilizării factorilor de stimulare a creșterii granulocitare (G-CSF), numele medicamentului administrat trebuie înregistrat cu atenție în fișa pacientului.

Datele clinice limitate sugerează un efect comparabil asupra timpului de recuperare a neutropeniei severe pentru pegfilgrastim față de filgrastim, la pacienții cu leucemie mieloidă acută (LMA) *de novo* (vezi pct. 5.1). Totuși, efectele pe termen lung ale pegfilgrastimului nu au fost stabilite în LMA; prin urmare trebuie utilizat cu atenție la această grupă de pacienți.

G-CSF poate promova creșterea celulelor mieloide *in vitro*, efecte similare putând să apară *in vitro* și la anumite celule non-mieloide.

Siguranța și eficacitatea pegfilgrastimului nu au fost studiate la pacienții cu sindroame mielodisplazice, leucemie mieloidă cronică și la cei cu LMA secundară; prin urmare, nu trebuie utilizat la astfel de pacienți. Trebuie acordată o atenție specială diagnosticului diferențial între transformarea blastică a leucemiei mieloide cronice și LMA.

Nu s-au stabilit siguranța și eficacitatea administrării pegfilgrastimului la bolnavii cu LMA *de novo* cu vârsta < 55 de ani cu citogeneză t(15;17).
Siguranța și eficacitatea pegfilgrastimului nu au fost studiate la pacienții tratați cu doze mari de chimioterapie. Acest medicament nu trebuie utilizat pentru a crește doza de chimioterapie citotoxică peste regimul de doze convenit.

Evenimente adverse pulmonare

Reacțiile adverse pulmonare, mai ales pneumonie interstițială, au fost raportate după administrarea G-CSF. Pacienții cu antecedente recente de infiltrate pulmonare sau pneumonie prezintă un risc crescut (vezi pct. 4.8)

Apariția unor semne pulmonare, cum sunt tusea, febra și dispneea, în asociere cu imagini radiologice de infiltrate pulmonare și deteriorarea funcției respiratorii împreună cu un număr de neutrofile crescut pot indica debutul sindromului de detresă respiratorie acută (SDRA). În această situație, pegfilgrastimul va fi oprit la cererea medicului și se va administra tratamentul adecvat (vezi pct. 4.8).

Glomerulonefrită

La pacienții tratați cu filgrastim și pegfilgrastim s-au raportat cazuri de glomerulonefrită. În general, evenimentele de glomerulonefrită s-au rezolvat după scăderea dozei de filgrastim și pegfilgrastim sau după oprirea acestora. Se recomandă monitorizarea sumarului de urină.

Sindrom de permeabilitate capilară

După administrarea G-CSF, s-a raportat sindrom de permeabilitate capilară care este caracterizat prin hipotensiune arterială, hipoalbuminemie, edem și hemoconcentrație. Pacienții care au dezvoltat simptome ale sindromului de permeabilitate capilară trebuie monitorizați îndeaproape și trebuie să li se administreze tratament simptomatic standard, care poate necesita utilizarea măsurilor de terapie intensivă (vezi pct. 4.8).

Splenomegalie și ruptură splenică

Au fost raportate cazuri, în general, asimptomatice de splenomegalie și cazuri de ruptură splenică, incluzând cazuri letale, după administrarea de pegfilgrastim (vezi pct. 4.8). Astfel, mărimea splinei trebuie atent monitorizată (de exemplu, examen clinic, ecografie). Diagnosticul de ruptură splenică trebuie avut în vedere la pacienții cu durere în abdomenul superior stâng sau durere în umăr.

Trombocitopenie și anemie

Tratamentul numai cu pegfilgrastim nu exclude trombocitopenia și anemia, deoarece chimioterapia mielosupresivă în doze complete este menținută conform regimului prestabilit. Se recomandă monitorizarea regulată a numărului de trombocite și a hematocritului. Medicamentele antineoplazice despre care se știe că determină trombocitopenie severă, în monoterapie sau în combinație, trebuie administrate cu precauție.

Sindrom mielodisplazic și leucemie mieloidă acută la pacienți cu cancer mamar și cancer pulmonar

În perioada studiului observațional de după punerea pe piață, pegfilgrastimul administrat concomitent cu chimioterapia și/sau radioterapia a fost asociat cu dezvoltarea sindromului mielodisplazic (SMD) și a leucemiei mieloide acute (LMA) la pacienți cu cancer mamar și cancer pulmonar (vezi pct. 4.8). Monitorizați pacienții cu cancer mamar și pulmonar pentru semne și simptome ale SMD/LMA.

Siclemie

La pacienții cu siclemie sau cu siclemie în formă heterozigotă, crizele de siclemie au fost asociate cu utilizarea pegfilgrastimului (vezi pct. 4.8). Astfel, medicii trebuie să fie atenți când prescriu pegfilgrastim la pacienții cu siclemie în formă heterozigotă sau bolnavii cu siclemie, trebuie să monitorizeze parametrii clinici adecvați și testele de laborator și trebuie să fie atenți la posibila asociere a acestui medicament cu splenomegalia și crizele vaso-ocluzive.

Leucocitoză

Un număr de leucocite (LEU) de 100×10^9/l sau mai mare a fost observat la mai puțin de 1% dintre pacienții tratați cu pegfilgrastim. Nu s-au raportat reacții adverse care să poată fi atribuite direct acestui grad de leucocitoză. O astfel de creștere a leucocitelor din sânge este tranzitorie, fiind de obicei observată la 24-48 de ore după administrare și este concordantă cu efectele farmacodinamice ale acestui medicament. În concordanță cu efectele clinice și cu potențialul de leucocitoză, măsurarea LEU trebuie efectuată la intervale regulate de-a lungul terapiei. Dacă numărul de leucocite depășește limita inferioară așteptată de 50×10^9/l, acest medicament trebuie oprit imediat.

Hipersensibilitate

La pacienții tratați cu pegfilgrastim, s-au raportat reacții de hipersensibilitate, inclusiv reacții

anafilactice, care au apărut în cursul tratamentului inițial sau ulterior. La pacienții cu hipersensibilitate semnificativă clinic se oprește definitiv tratamentul cu pegfilgrastim. Nu se administrează pegfilgrastim la pacienții cu antecedente de hipersensibilitate la pegfilgrastim sau filgrastim. În eventualitatea apariției unei reacții alergice grave, trebuie administrată o terapie adecvată, cu urmărirea atentă a pacientului timp de mai multe zile.

Sindromul Stevens-Johnson

Sindromul Stevens-Johnson (SSJ), care poate pune viața în pericol sau poate fi letal, a fost raportat rar în asociere cu tratamentul cu pegfilgrastim. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ în urma utilizării de pegfilgrastim, acesta nu trebuie să reînceapă tratamentul cu pegfilgrastim în niciun moment.

Imunogenitate

Ca și pentru toate proteinele utilizate în scop terapeutic, există un potențial de imunogenitate. Rata de generare a anticorpilor față de pegfilgrastim este în general scăzută. Așa cum se așteaptă pentru toate medicamentele biologice, se formează anticorpi de legare; cu toate acestea, până în prezent aceștia nu s-au asociat cu activitate neutralizantă.

Aortită

Aortita a fost raportată la subiecți sănătoși și la pacienți diagnosticați cu cancer după administrarea G-CSF. Printre simptomele prezentate se numără febră, durere abdominală, maleză, dorsalgie și creștere a valorilor markerilor inflamatori (de exemplu, proteina C reactivă și numărul de leucocite). În majoritatea cazurilor, aortita a fost diagnosticată prin scanare CT și s-a vindecat după oprirea administrării de G-CSF. Vezi pct. 4.8.

Alte atenționări

Siguranța și eficacitatea pegfilgrastimului în mobilizarea celulelor progenitoare din sânge nu au fost evaluate în mod adecvat la pacienți sau donori sănătoși.

Activitatea hematopoietică mărită a măduvei osoase, ca răspuns la terapia cu factor de creștere, a fost asociată cu imagini radiologice pozitive tranzitorii la nivelul osului. Acest lucru trebuie luat în considerare atunci când se interpretează rezultatele imaginilor radiologice osoase.

Excipienți

Sorbitol (E420)

Acest medicament conține 30 mg sorbitol per fiecare seringă preumplută, care este echivalent cu 50 mg/ml. Efectul aditiv al administrării concomitente a medicamentelor conținând fructoză (sau sorbitol) trebuie luat în considerare.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per fiecare seringă preumplută, adică practic „nu conține sodiu”.

Polisorbat 20 (E432)

Acest medicament conține 0,024 mg de polisorbat 20 (E432) per fiecare seringă preumplută, echivalent cu 0,04 mg/ml. Polisorbații pot determina reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Datorită sensibilității potențiale a celulelor mieloide cu diviziune rapidă la chimioterapia citotoxică,

pegfilgrastimul trebuie administrat cu cel puțin 24 de ore după administrarea chimioterapiei citotoxice. În studiile clinice, pegfilgrastimul a fost administrat în condiții de siguranță cu 14 zile înaintea chimioterapiei.

Administrarea concomitentă de pegfilgrastim cu orice medicament chimioterapic nu a fost evaluată la pacienți. La modelele animale, administrarea concomitentă de pegfilgrastim și de 5-fluorouracil (5-FU) sau de alți antimetaboliți a potențat mielosupresia.

În studiile clinice, nu au fost investigate în mod specific posibilele interacțiuni cu alți factori de creștere hematopoietici și cu citokine.

Potențialul interacțiunii cu litiu, care promovează, de asemenea, eliberarea neutrofilelor, nu a fost studiat în mod specific. Nu există nici o dovadă că o asemenea interacțiune ar fi periculoasă.

Siguranța și eficacitatea pegfilgrastimului nu au fost evaluate la pacienții cărora li se administrează chimioterapie asociată cu mielosupresie întârziată, de exemplu nitrozuree.

Nu s-au efectuat studii de interacțiune sau metabolizare specifice, totuși, studiile clinice nu au indicat nicio interacțiune a pegfilgrastimului cu orice alte medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea pegfilgrastimului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Pegfilgrastimul nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Există informații insuficiente cu privire la excreția pegfilgrastimului/metaboliților acestuia în laptele uman sunt insuficiente, nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu pegfilgrastim având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Pegfilgrastimul nu a afectat performanțele de reproducere sau fertilitatea la masculii și femelele de șobolan la doze cumulative săptămânale de aproximativ 6 până la 9 ori mai mari decât doza recomandată la om (exprimată pe suprafață corporală) (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pegfilgrastim nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Durerea osoasă (foarte frecventă [≥ 1/10]) și durerea musculo-scheletică (frecventă [≥ 1/100 și < 1/10]) au fost reacțiile adverse raportate cel mai frecvent. Durerea osoasă a fost, în general, de severitate ușoară până la moderată, tranzitorie și, la majoritatea pacienților, a putut fi controlată cu analgezice standard.

Reacțiile de hipersensibilitate, incluzând erupții cutanate tranzitorii, urticarie, angioedem, dispnee, eritem, eritem facial tranzitoriu și hipotensiune arterială au apărut la inițierea sau în timpul

tratamentului cu pegfilgrastim (mai puțin frecvente [(≥ 1/1 000 și < 1/100]). La pacienții cărora li se administrează pegfilgrastim pot apărea reacții alergice grave, inclusiv anafilaxie (mai puțin frecventă) (vezi pct. 4.4).

Dacă tratamentul este administrat cu întârziere, s-a raportat mai puțin frecvent sindromul de permeabilitate capilară care poate pune viața în pericol (≥ 1/1 000 și < 1/100) la pacienții neoplazici la care se utilizează chimioterapie după administrarea de G-CSF; vezi pct. 4.4 și secțiunea de mai jos „Descrierea reacțiilor adverse selectate”.

Splenomegalia, în general asimptomatică, este mai puțin frecventă.

Ruptura splenică, inclusiv unele cazuri letale, s-a raportat mai puțin frecvent după administrarea de pegfilgrastim (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate mai puțin frecvent reacții adverse pulmonare, inclusiv pneumonie interstițială, edem pulmonar, fibroză și infiltrate pulmonare. Cazuri mai puțin frecvente s-au soldat cu insuficiență respiratorie sau SDRA, care pot fi letale (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate cazuri izolate de criză siclemică la pacienții cu afecțiuni cu hematii falciforme, forma heterozigotă sau cu siclemie (mai puțin frecvent la pacienții cu siclemie) (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Datele din tabelul de mai jos descriu reacțiile adverse din studiile clinice și raportările spontane. În fiecare grupă de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	**Reacții adverse**			
	Foarte frecvente (≥ 1/10)	**Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)**	**Mai puțin frecvente (≥ 1/1 000 și < 1/100)**	**Rare (≥ 1/10 000 și < 1/1 000)**
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)			Sindrom mielodisplazic[1] Leucemie mieloidă acută[1]	
Tulburări hematologice și limfatice		Trombocitopenie[1] Leucocitoză[1]	Siclemie cu criză siclemică[2] Splenomegalie[2] Ruptură splenică[2]	
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții de hipersensibilitate Anafilaxie	
Tulburări metabolice și de nutriție			Creșteri ale valorilor acidului uric	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee[1]			
Tulburări vasculare			Sindrom de permeabilitate capilară[1]	Aortită

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse			
	Foarte frecvente (≥ 1/10)	**Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)**	**Mai puțin frecvente (≥ 1/1 000 și < 1/100)**	**Rare (≥ 1/10 000 și < 1/1 000)**
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Sindrom de detresă respiratorie acută[2] Reacții adverse pulmonare (pneumonie interstițială, edem pulmonar, fibroză și infiltrate pulmonare) Hemoptizie	Sângerare pulmonară
Tulburări gastro-intestinale	Greață[1]			
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Sindrom Sweet (dermatoză neutrofilică febrilă acută)[1, 2] Vasculită cutanată[1, 2]	Sindrom Stevens-Johnson
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere osoasă	Durere musculo-scheletică (mialgie, artralgie, dureri la nivelul extremităților, dorsalgie, durere musculo-scheletică, durere cervicală)		
Tulburări renale și ale căilor urinare			Glomerulonefrită[2]	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Durere la locul injectării[1] Durere toracică, alta decât durerea cardiacă	Reacții la locul injectării[2]	
Investigații diagnostice			Creșteri ale valorilor lactat dehidrogenazei și fosfatazei alcaline[1] Creșteri tranzitorii ale valorilor testelor funcției hepatice pentru ALT sau AST[1]	

[1] Vezi pct. „Descrierea reacțiilor adverse selectate” de mai jos.

[2] Această reacție adversă a fost identificată prin supravegherea după punerea pe piață, dar nu a fost observată în studiile clinice randomizate, controlate, la adulți. Categoria de frecvență a fost estimată dintr-un calcul statistic pe baza a 1 576 de pacienți cărora li s-a administrat pegfilgrastim în nouă studii clinice randomizate.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Au fost raportate cazuri mai puțin frecvente de sindrom Sweet, deși în unele cazuri afecțiunea malignă hematologică existentă poate avea un rol în etiologie.

Au fost raportate, mai puțin frecvent, evenimente adverse de vasculită cutanată la pacienți tratați cu pegfilgrastim. Mecanismul vasculitei la pacienții cărora li se administrează pegfilgrastim nu este cunoscut.

Reacțiile la locul injectării, inclusiv eritemul la locul injectării (mai puțin frecvent) și durerea la locul injectării (frecventă) au apărut la inițierea sau în timpul tratamentului cu pegfilgrastim.

Au fost raportate cazuri frecvente de leucocitoză (număr de leucocite [LEU] >100 × 10^9/l) (vezi pct. 4.4).

Creșterile reversibile, ușoare până la moderate, ale valorilor acidului uric și fosfatazei alcaline, fără efecte clinice asociate au fost mai puțin frecvente: creșterile reversibile, ușoare până la moderate, ale lactat dehidrogenazei, fără efecte clinice asociate, au fost mai puțin frecvente la pacienții cărora li s-a administrat pegfilgrastim după chimioterapie citotoxică.

La pacienții cărora li s-a administrat chimioterapie au fost observate foarte frecvent greață și cefalee.

Au fost observate cazuri mai puțin frecvente de creșteri ale valorilor testelor funcțiilor hepatice (TFM) pentru alanin aminotransferază (ALT) sau aspartat aminotransferază (AST), la pacienți cărora li s-a administrat pegfilgrastim după chimioterapie citotoxică. Aceste creșteri sunt tranzitorii și revin la valorile inițiale.

A fost observat un risc crescut de SMD/LMA după tratamentul cu pegfilgrastim administrat concomitent cu chimioterapie și/sau radioterapie într-un studiu epidemiologic la pacienții cu cancer mamar și cancer pulmonar (vezi pct. 4.4).

Frecvent, au fost raportate cazuri de trombocitopenie.

În asociere cu utilizarea de G-CSF, în perioada de după punerea pe piață, s-au raportat cazuri de sindrom de permeabilitate capilară. Acestea s-au observat la pacienții cu boli maligne avansate, sepsis, care utilizau medicație chimioterapică multiplă sau în cursul aferezei (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Experiența la copii și adolescenți este limitată. A fost observată o frecvență mai mare a reacțiilor adverse grave la copiii mai mici cu vârste cuprinse între 0-5 ani (92%) în comparație cu copiii mai mari cu vârste cuprinse între 6-11 ani, respectiv, între 12-21 ani (80% și 67%) și adulți. Cea mai frecventă reacție adversă raportată a fost durerea osoasă (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Doze unice de 300 µg/kg s-au administrat subcutanat la un număr limitat de voluntari sănătoși și pacienți având neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici, fără apariția de reacții adverse grave. Evenimentele adverse au fost similare cu cele apărute la pacienții cărora li s-au administrat doze mai mici de pegfilgrastim.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunostimulante, factor de stimulare a coloniilor; codul ATC: L03AA13.

Nylaspeg este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției

Europene pentru Medicamente https://www.ema.europa.eu.

Factorul de stimulare a creșterii granulocitare uman (G-CSF) este o glicoproteină care reglează producția și eliberarea de neutrofile din măduva osoasă. Pegfilgrastimul este un conjugat covalent al metionil G-CSF uman recombinant (r-metHuG-CSF) cu o singură moleculă de 20 kd polietilenglicol (PEG). Pegfilgrastimul este o formă cu durată de acțiune prelungită a filgrastimului, datorită clearance-ului renal redus. Pegfilgrastimul și filgrastimul s-au dovedit a avea moduri de acțiune identice, determinând creșterea marcată a numărului de neutrofile în circulația periferică în decurs de 24 de ore și o creștere minoră a monocitelor și/sau a limfocitelor. Similar filgrastimului, neutrofilele produse ca răspuns la pegfilgrastim au funcție normală sau crescută, așa cum s-a demonstrat în testele funcției chemotactice și fagocitare. Ca și orice alți factori de creștere hematopoietici, G-CSF a demonstrat *in vitro* proprietăți stimulative pe celulele endoteliale umane. *In vitro*, G-CSF poate promova creșterea celulelor mieloide, inclusiv a celor maligne, iar *in vitro,* pot apare efecte similare și la anumite celule non-mieloide.

În două studii pivot, randomizate, în regim dublu-orb la pacienți cu cancer mamar stadiul II-IV cu risc înalt, aflați sub terapie mielosupresivă constând în doxorubicină și docetaxel, utilizarea pegfilgrastimului în doză unică per ciclu, a redus durata neutropeniei și incidența neutropeniei febrile în mod similar cu ceea ce s-a observat la administrarea zilnică a filgrastimului (o mediană de 11 administrări zilnice). În absența factorului de susținere a creșterii, s-a raportat că acest regim a determinat o durată medie a neutropeniei de grad 4 de 5-7 zile și o incidență a neutropeniei febrile de 30-40%. Într-un studiu (n = 157) care a folosit o doză fixă de pegfilgrastim 6 mg, durata medie a neutropeniei de grad 4 în grupul tratat cu pegfilgrastim a fost de 1,8 zile față de 1,6 zile în grupul tratat cu filgrastim (diferență 0,23 de zile, IÎ 95% -0,15, 0,63). În întreg studiul, incidența neutropeniei febrile a fost de 13% la pacientele tratate cu pegfilgrastim față de 20% la cele cu filgrastim (diferență 7%, IÎ 95% -19%, 5%). În al doilea studiu (n = 310), care a folosit o doză ajustată în funcție de greutate (100 µg/kg), durata medie a neutropeniei de grad 4 în grupul tratat cu pegfilgrastim a fost de 1,7 zile față de 1,8 zile în grupul tratat cu filgrastim (diferență 0,03 zile, IÎ 95% -0,36, 0,30). În general, rata neutropeniei febrile a fost de 9% la pacienții tratați cu pegfilgrastim și 18% la pacienții tratați cu filgrastim (diferență 9%, IÎ 95% -16,8%, -1,1%).

Într-un studiu placebo-controlat, în regim dublu-orb, la pacienți cu cancer mamar, efectul pegfilgrastimului asupra incidenței neutropeniei febrile a fost evaluat folosindu-se administrarea unui regim chimioterapic asociat unei rate a neutropeniei febrile de 10-20% (docetaxel 100 mg/m^2 la intervale de 3 săptămâni pentru 4 cicluri). Nouă sute douăzeci și opt de pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie o doză unică de pegfilgrastim, fie placebo la aproximativ 24 de ore (ziua 2) după chimioterapie, în fiecare ciclu. Incidența neutropeniei febrile a fost mai mică la pacienții randomizați pentru a li se administra pegfilgrastim față de cele cărora li s-a administrat placebo (1% comparativ cu 17%, p < 0,001). Incidența spitalizărilor și a terapiei antiinfecțioase intravenoase (i.v.) asociată cu un diagnostic clinic de neutropenie febrilă a fost mai mică în grupul tratat cu pegfilgrastim față de placebo (1% comparativ cu 14%, p < 0,001 și 2% comparativ cu 10%, p < 0,001).

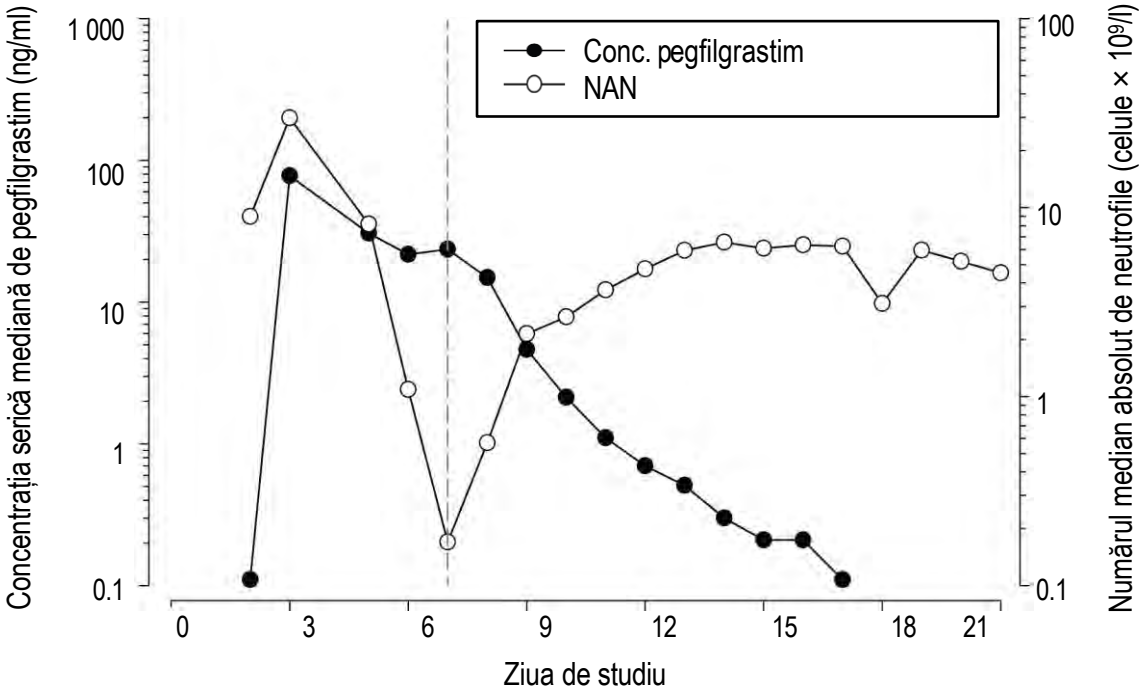
Un studiu mic (n = 83), de fază II, randomizat, în regim dublu-orb, la pacienți cărora li s-a administrat chimioterapie pentru leucemie acută mieloidă *de novo,* a comparat pegfilgrastimul (doză unică de 6 mg) cu filgrastimul, administrat în timpul chimioterapiei de inducție. Timpul median de recuperare de la neutropenia severă a fost estimat la 22 de zile în ambele grupuri de tratament. Evoluția pe termen lung nu a fost studiată (vezi pct. 4.4).

Într-un studiu (n = 37), de fază II, multicentric, randomizat, în regim deschis, la pacienți copii și adolescenți cu sarcom cărora li s-a administrat pegfilgrastim 100 µg/kg după ciclul 1 de chimioterapie cu vincristină, doxorubicină și ciclofosfamidă (VAdriaC/IE), a fost observată o durată mai mare (8,9 zile) a neutropeniei severe (neutrofile < 0,5 × 10^9/l) la copiii mai mici cu vârste cuprinse între 0-5 ani, comparativ cu copiii mai mari cu vârste cuprinse între 6-11 ani și între 12-21 de ani (6 zile, respectiv, 3,7 zile) și adulți. În plus, o incidență mai mare a neutropeniei febrile a fost observată la copiii mai mici cu vârste cuprinse între 0-5 ani (75%), comparativ cu copiii mai mari cu vârste cuprinse între 6-11 ani și între 12-21 de ani (70%, respectiv ,33%) și adulți (vezi pct. 4.8 și 5.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După o singură doză subcutanată de pegfilgrastim, concentrația serică maximă apare la 16-120 de ore după administrare, iar în timpul perioadei de neutropenie de după chimioterapia mielosupresivă, concentrațiile serice de pegfilgrastim sunt menținute. Eliminarea pegfilgrastimului este neliniară în raport cu doza; clearance-ul seric al pegfilgrastimului scade o dată cu creșterea dozei. Pegfilgrastimul pare a fi eliminat în mod principal prin clearance mediat de neutrofile, care se saturează la doze mari. Conform unui mecanism de clearance autoreglat, concentrația serică de pegfilgrastim scade repede la debutul revenirii neutrofilelor la valorile normale (vezi Figura 1).

Figura 1. Profilul valorii mediane a concentrației serice a pegfilgrastimului și numărul absolut de neutrofile (NAN) la pacienți tratați prin chimioterapie, după o singură injectare de 6 mg



Pe baza mecanismului de clearance mediat de neutrofile, nu se așteaptă ca farmacocinetica pegfilgrastimului să fie afectată de insuficiența renală sau hepatică. Într-un studiu în regim deschis cu o singură doză (n = 31), s-a constatat că diferite stadii ale insuficienței renale, inclusiv boala renală în stadiu terminal, nu au avut impact asupra farmacocineticii pegfilgrastimului.

Vârstnici

Date limitate arată că farmacocinetica pegfilgrastimului la subiecții vârstnici (>65 de ani) este similară cu cea de la adulți.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica pegfilgrastimului a fost studiată la 37 de pacienți copii și adolescenți cu sarcom, cărora li s-a administrat pegfilgrastim 100 µg/kg după încheierea chimioterapiei VAdriaC/IE. Cea mai tânără grupă de vârstă (0-5 ani) a avut o expunere medie mai mare la pegfilgrastim (ASC) (± abatere standard) (47,9 ± 22,5 µg x oră/ml) decât copiii mai mari cu vârsta cuprinsă între 6-11 ani și între 12-21 de ani (22,0 ± 13,1 µg x oră/ml, respectiv, 29,3 ± 23,2 µg x oră/ml) (vezi pct. 5.1). Cu excepția grupului mai tânăr (0-5 ani), media ASC la pacienții copii și adolescenți părea similară cu cea a pacienților adulți cu cancer mamar stadiul II-IV cu risc înalt, cărora li s-a administrat pegfilgrastim 100 µg/kg după încheierea tratamentului cu doxorubicină/docetaxel (vezi pct. 4.8 și 5.1).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice din studii convenționale privind toxicitatea după doze repetate au arătat efecte farmacologice așteptate, care includ creșterea numărului de leucocite, hiperplazie mieloidă în măduva osoasă, hematopoieză extramedulară și splenomegalie.

Nu au existat reacții adverse la puii șobolanilor cărora li s-a administrat pegfilgrastim subcutanat, dar la iepuri, pegfilgrastimul a determinat toxicitate embrio-fetală (pierdere embrionară), la doze cumulative de aproximativ 4 ori doza recomandată la om, și care nu s-a observat când femelele de iepure gestante au fost expuse la doza recomandată la om. În studii la șobolani, pegfilgrastimul poate traversa bariera placentară. Studiile la șobolani au arătat că performanța de reproducere, fertilitatea, ciclul estral, zilele dintre împerechere și coitus și supraviețuirea intrauterină nu au fost afectate de pegfilgrastimul administrat subcutanat. Nu se cunoaște relevanța acestor constatări la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid acetic glacial
Sorbitol (E420)
Polisorbat 20 (E432)
Hidroxid de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, în mod special cu soluții de clorură de sodiu.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8 °C).

Nylaspeg poate fi păstrat la temperatura camerei (fără a depăși 30 °C) pentru o perioadă unică de până la 72 de ore. Nylaspeg lăsat la temperatura camerei mai mult de 72 de ore trebuie aruncat.

A nu se congela. Expunerea accidentală la temperaturi de înghețare pentru o perioadă unică de mai puțin 24 de ore nu afectează advers stabilitatea Nylaspeg.

A se păstra seringa preumplută în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Seringă preumplută (din sticlă de tip I) etanșată cu un opritor de piston Fluorotec și asamblată cu dispozitiv pasiv de protecție a acului BD UltraSafe^{TM} și piston verde, ambalată într-o tavă blister sigilată cu folie superioară.

Fiecare seringă preumplută conține 0,6 ml soluție injectabilă.

Mărime de ambalaj cu o seringă preumplută ambalată într-un blister.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Înainte de utilizare, soluția de Nylaspeg trebuie inspectată vizual pentru a observa dacă există particule. Numai o soluție care este limpede și incoloră trebuie injectată.

Agitarea excesivă poate agrega pegfilgrastimul, făcându-l biologic inactiv.

Înainte de injectare, lăsați seringa preumplută să ajungă la temperatura camerei timp de 30 de minute.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2051/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente https://www.ema.europa.eu/.

ANEXA II

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

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

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:
- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III

ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU SERINGĂ PREUMPLUTĂ ÎN BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nylaspeg 6 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
pegfilgrastim

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține pegfilgrastim 6 mg în 0,6 ml (10 mg/ml) soluție injectabilă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acid acetic glacial, sorbitol (E420), polisorbat 20 (E432), apă pentru preparate injectabile.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 seringă preumplută de unică folosință cu dispozitiv de protecție a acului (0,6 ml).

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare subcutanată.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Evitați agitarea puternică.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra seringa preumplută în ambalajul original pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2051/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Nylaspeg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER

AMBALAJ TIP BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nylaspeg 6 mg injecție
Pegfilgrastim
s.c.

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

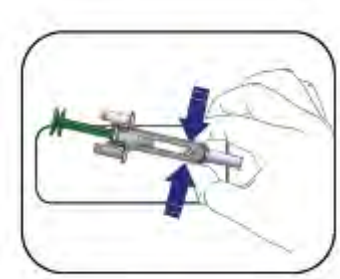
3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII



QILU
PHARMA SPAIN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA SERINGII

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Nylaspeg 6 mg
pegfilgrastim
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Nylaspeg 6 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
pegfilgrastim

▼Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.
- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Nylaspeg și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Nylaspeg
3. Cum să utilizați Nylaspeg
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Nylaspeg
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Nylaspeg și pentru ce se utilizează

Nylaspeg conține substanța activă pegfilgrastim. Pegfilgrastim este o proteină produsă prin biotehnologie pe o bacterie numită *E. coli*. Acesta aparține unui grup de proteine numite citokine și este foarte asemănătoare unei proteine naturale (factor de stimulare a coloniei de granulocite) produsă de propriul dumneavoastră corp.

Nylaspeg se utilizează pentru reducerea duratei neutropeniei (număr mic de celule albe din sânge) și a posibilității de apariție a neutropeniei febrile (număr mic de celule albe și febră) care poate fi determinată de utilizarea chimioterapiei citotoxice (medicamente care distrug celulele cu creștere rapidă). Celulele albe sunt importante pentru că vă ajută corpul în lupta împotriva infecțiilor. Aceste celule sunt foarte sensibile la efectele chimioterapiei, care le poate reduce semnificativ numărul. Dacă numărul lor scade sub un nivel-limită, acestea s-ar putea să nu mai fie suficiente pentru a lupta împotriva bacteriilor și poate apărea un risc crescut de infecție.

Medicul dumneavoastră v-a recomandat Nylaspeg pentru a încuraja producerea de celule albe de către măduva dumneavoastră osoasă (acea parte din os care produce celule albe), pentru a ajuta corpul să lupte împotriva infecțiilor.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Nylaspeg

Nu utilizați Nylaspeg
- dacă sunteți alergic la pegfilgrastim, filgrastim sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Nylaspeg, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă:

- prezentați o reacție alergică, inclusiv slăbiciune, scădere a tensiunii arteriale, dificultăți la respirație, umflare a feței (anafilaxie), înroșire a pielii și roșeață trecătoare la nivelul feței, erupții trecătoare pe piele și urticarie cu mâncărime.
- prezentați tuse, febră și dificultăți la respirație. Acestea pot fi semne ale sindromului de detresă respiratorie acută (SDRA).
- aveți oricare dintre următoarele reacții adverse sau combinații ale următoarelor reacții adverse:
  - umflături localizate sau generalizate care pot fi asociate cu urinări mai puțin frecvente, dificultăți la respirație, umflare a abdomenului și senzație de plenitudine și o senzație generală de oboseală.

  Acestea pot fi simptome ale unei afecțiuni numite „sindrom de permeabilitate capilară” care face ca sângele să iasă din vasele mici de sânge în corpul dumneavoastră. Vezi pct. 4.
- aveți dureri în partea stângă superioară a abdomenului sau dureri la nivelul vârfului umărului. Acesta poate fi un semn al unei probleme cu splina dumneavoastră (splenomegalie).
- ați avut recent o infecție pulmonară gravă (pneumonie), lichid în plămâni (edem pulmonar), inflamație a plămânilor (boală pulmonară interstițială) sau o radiografie pulmonară anormală (infiltrație pulmonară).
- aveți cunoștință despre modificarea oricărui număr al celulelor sanguine (de exemplu, creștere a numărului de globule albe sanguine sau anemie) sau scădere a numărului de plachete sanguine care determină reducerea capacității sângelui dumneavoastră de a se coagula (trombocitopenie). Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze îndeaproape.
- aveți anemie cu celule în formă de seceră (siclemie). Medicul dumneavoastră vă va monitoriza îndeaproape această afecțiune.
- dacă sunteți un pacient cu cancer mamar sau cancer pulmonar, Nylaspeg administrat în combinație cu chimioterapie și/sau radioterapie poate crește riscul de apariție a unei afecțiuni precanceroase a sângelui, numită sindrom mielodisplazic (SMD) sau a unui tip de cancer al sângelui, numit leucemie mieloidă acută (LMA). Simptomele pot include oboseală, febră și învinețire sau sângerare cu ușurință.
- aveți semne de alergie apărute brusc, cum sunt erupție trecătoare pe piele, mâncărime sau urticarie, umflare a feței, buzelor, limbii sau a altor părți ale corpului, scurtare a respirației, respirație șuierătoare sau tulburări de respirație; acestea pot fi semne ale unei reacții alergice severe.
- aveți simptome de inflamare a aortei (vasul mare de sânge care transportă sângele de la inimă în tot corpul); aceasta a fost raportată rar la pacienții cu cancer și la donatorii sănătoși. Simptomele pot include febră, durere abdominală, stare generală de rău, durere de spate și creștere a valorilor markerilor inflamatori. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă apar aceste simptome.

Medicul dumneavoastră vă va verifica în mod regulat sângele și urina, deoarece Nylaspeg poate dăuna filtrelor subțiri din interiorul rinichilor (glomerulonefrită).

Au fost raportate reacții severe la nivelul pielii (sindrom Stevens-Johnson) în asociere cu utilizarea pegfilgrastimului. Opriți utilizarea Nylaspeg și solicitați imediat îngrijiri medicale dacă observați oricare dintre simptomele descrise la pct. 4.

Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră despre riscurile de a dezvolta cancere de sânge. Dacă dezvoltați sau este posibil să dezvoltați cancere de sânge, nu trebuie să utilizați Nylaspeg decât dacă vă recomandă medicul dumneavoastră.

Lipsa răspunsului la pegfilgrastim

În cazul în care constatați lipsa de răspuns sau eșec în a menține răspunsul la tratamentul cu pegfilgrastim, medicul dumneavoastră va investiga motivele, incluzând dezvoltarea de anticorpi care

neutralizează activitatea pegfilgrastimului.

Nylaspeg împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament. Nylaspeg nu a fost testat la femei gravide. Este important să spuneți medicului dacă:
- sunteți gravidă;
- credeți că puteți fi gravidă; sau
- intenționați să rămâneți gravidă.

Dacă medicul dumneavoastră nu vă recomandă altfel, trebuie să opriți alăptarea dacă utilizați Nylaspeg.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nylaspeg nu are niciun efect sau are un efect neglijabil asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Nylaspeg conține sorbitol (E420)

Acest medicament conține 30 mg sorbitol per fiecare seringă preumplută, care este echivalent cu 50 mg/ml.

Nylaspeg conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per fiecare seringă preumplută, adică practic „nu conține sodiu”.

Nylaspeg conține polisorbat 20 (E432)

Acest medicament conține 0,024 mg de polisorbat 20 (E432) per fiecare seringă preumplută, echivalent cu 0,04 mg/ml. Polisorbații pot determina reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți orice fel de alergii cunoscute.

3. Cum să utilizați Nylaspeg

Nylaspeg se administrează la adulți cu vârsta de 18 ani și peste.

Utilizați întotdeauna Nylaspeg exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza uzuală este o injecție subcutanată (injectare sub piele) de 6 mg și trebuie administrată la cel puțin 24 de ore după ultima doză de chimioterapie de la sfârșitul fiecărui ciclu de chimioterapie.

Autoinjectarea Nylaspeg

Medicul va decide dacă este mai bine pentru dumneavoastră să vă injectați Nylaspeg singur. Medicul sau asistenta medicală vă vor arăta cum se efectuează injecția. Nu încercați să vă injectați singur dacă nu ați fost în prealabil instruit pentru aceasta.

Pentru alte instrucțiuni despre modul de autoinjectare a Nylaspeg, vă rugăm să citiți punctul de la sfârșitul acestui prospect.

Nu agitați puternic Nylaspeg, deoarece acest lucru îi poate afecta activitatea.

Dacă utilizați mai mult Nylaspeg decât trebuie

Dacă ați utilizat mai mult Nylaspeg decât era necesar, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Dacă uitați să injectați Nylaspeg

Dacă vă efectuați singur injecția și ați uitat să vă administrați doza de Nylaspeg, trebuie vă adresați medicului dumneavoastră pentru a discuta când va trebui să vă injectați următoarea doză.

Dacă aveți întrebări suplimentare despre cum se utilizează acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Vă rugăm să spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse sau combinații ale următoarelor reacții adverse:
- umflături localizate sau generalizate care pot fi asociate cu urinări mai puțin frecvente, dificultăți respiratorii, umflături la nivelul abdomenului și senzație de plenitudine și o stare generală de oboseală. Aceste simptome se dezvoltă, în general, într-un mod rapid.

Acestea pot fi simptome ale unei afecțiuni mai puțin frecvente numite sindrom de permeabilitate capilară (poate afecta până la 1 din 100 de persoane), care face ca sângele să iasă din vasele mici de sânge în corpul dumneavoastră și care necesită îngrijiri medicale urgente.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):
- durere osoasă. Medicul dumneavoastră vă va spune ce să luați pentru a ameliora această durere.
- greață și dureri de cap.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):
- durere la locul injectării.
- dureri generale la nivelul articulațiilor și mușchilor.
- pot apărea anumite modificări ale sângelui, dar ele vor fi detectate la testele de rutină. Numărul de globule albe poate crește pentru o scurtă perioadă de timp. Numărul de plachete sanguine poate scădea, ceea ce poate duce la apariția de vânătăi.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):
- reacții de tip alergic, cum sunt și înroșire a pielii și roșeață trecătoare la nivelul feței, erupții trecătoare pe piele și urticarie cu mâncărimi.
- reacții alergice grave, inclusiv anafilaxie (slăbiciune, scădere a tensiunii arteriale, dificultăți la respirație, umflare a feței).
- creștere a dimensiunilor splinei.
- ruptură splenică. Unele cazuri de ruptură splenică au fost letale. Este important să vă contactați medicul imediat dacă apare durere în partea superioară stângă a abdomenului sau în umărul stâng, deoarece aceasta poate indica apariția unei probleme legate de splină.
- probleme respiratorii. Dacă tușiți, aveți febră sau dificultăți la respirație, spuneți medicului dumneavoastră.
- a apărut sindrom Sweet (leziuni de culoare violet, în relief, dureroase la nivelul membrelor și câteodată la nivelul feței și gâtului, însoțite de febră), dar și alți factori pot juca un anumit rol.

- vasculită cutanată (inflamare a vaselor de sânge din piele).
- modificări ale filtrelor subțiri din rinichi (glomerulonefrită).
- roșeață la locul injectării.
- tuse cu sânge (hemoptizie).
- tulburări ale sângelui (sindrom mielodisplazic [SMD] sau leucemie mieloidă acută [LMA]).

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1 000 de persoane):
- inflamare a aortei (vasul mare de sânge care transportă sângele de la inimă în tot corpul), vezi pct. 2.
- sângerare la nivelul plămânului (sângerare pulmonară).
- sindrom Stevens-Johnson, care se poate manifesta sub formă de pete roșii pe trunchi în formă de țintă sau circulare, adesea cu băşici centrale, cu exfoliere a pielii, ulcerații la nivelul gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor și poate fi precedat de febră și simptome asemănătoare gripei. Opriți utilizarea Nylaspeg dacă dezvoltați aceste simptome și contactați-vă medicul sau solicitați imediat îngrijiri medicale. Vezi pct. 2.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Nylaspeg

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta seringii după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8 °C).

Puteți scoate Nylaspeg din frigider și să îl țineți la temperatura camerei (fără a depăși 30 °C) pentru cel mult 72 de ore. Odată scoasă din frigider și ținută la temperatura camerei (fără a depăși 30 °C), o seringă trebuie fie utilizată în interval de 72 de ore, fie aruncată.

A nu se congela. Nylaspeg poate fi utilizat dacă a fost congelat întâmplător pentru o singură perioadă de mai puțin de 24 de ore.

A se păstra seringa preumplută în ambalajul original, pentru a fi protejată de lumină.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că soluția este tulbure sau că prezintă particule.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Nylaspeg

- Substanța activă este pegfilgrastim. Fiecare seringă preumplută conține pegfilgrastim 6 mg în 0,6 ml soluție.

Celelalte componente sunt acid acetic glacial, sorbitol (E420), polisorbat 20 (E432), hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile. Vezi pct. 2.

Cum arată Nylaspeg și conținutul ambalajului

Nylaspeg este o soluție injectabilă limpede și incoloră, în seringă preumplută (6 mg/0,6 ml).

Seringă preumplută (din sticlă de tip I) etanșată cu un opritor de piston Fluorotec și asamblată cu dispozitiv pasiv de protecție a acului BD UltraSafe^{TM} și piston verde, ambalată într-o tavă blister sigilată cu folie superioară.

Deținătorul autorizației de punere pe piață
QILU PHARMA SPAIN S.L.
Paseo de la Castellana 40,
Planta 8, 28046 Madrid,
Spania

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

España

Polska

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

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

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: https://www.ema.europa.eu.

Informații privind injectarea cu seringa preumplută de Nylaspeg

Această secțiune conține informații legate de modul în care vă puteți administra o injecție de Nylaspeg. Este important să nu încercați să vă administrați singur injecția dacă nu ați fost instruit în mod special de către medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacist. Dacă aveți întrebări despre modul cum trebuie să administrați injecția, vă rugăm să cereți ajutorul medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.

Cum utilizați dumneavoastră sau persoana care vă administrează injecția seringa preumplută de Nylaspeg?

Va trebui să vă administrați injecția în țesutul situat imediat sub piele. Acest lucru este cunoscut sub numele de injectare subcutanată.

Echipamentele de care aveți nevoie

Pentru a vă administra singur o injecție subcutanată, veți avea nevoie de:

- o seringă preumplută de Nylaspeg; și
- tampoane cu alcool medicinal sau ceva asemănător.

Ce trebuie să fac înainte de autoinjectarea subcutanată cu Nylaspeg?

1. Scoateți seringa preumplută din frigider.

2. Nu agitați seringa preumplută.

3. **Nu** scoateți capacul acului de pe seringă până când nu sunteți gata de injectare.

4. Verificați data de expirare de pe eticheta seringii (EXP). Nu utilizați seringa dacă data a depășit ultima zi a lunii menționate.

5. Verificați aspectul Nylaspeg. Trebuie să fie un lichid limpede și incolor. Dacă există particule în el, nu trebuie să-l utilizați.

6. Pentru o injectare cât mai confortabilă, lăsați seringa preumplută circa 30 minute la temperatura camerei sau țineți ușor seringa în mână câteva minute. Nylaspeg **nu trebuie** încălzit în niciun alt mod (de exemplu, nu se încălzește la microunde sau în apă clocotită).

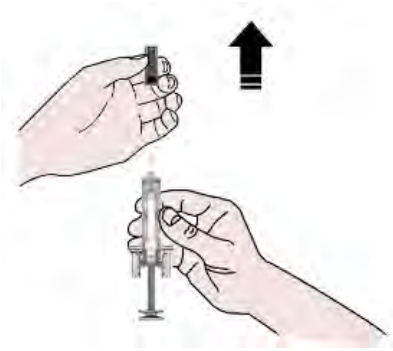
7. **Spălați-vă bine pe mâini.**

8. Găsiți un loc confortabil, bine luminat, curățați suprafața și așezați la îndemână toate cele necesare.

Cum trebuie să pregătesc injecția de Nylaspeg?

Înainte să vă injectați Nylaspeg, trebuie să faceți următoarele:

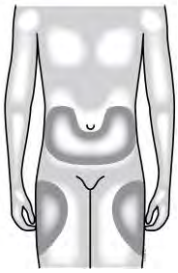
1. Apucați corpul seringii și scoateți încet capacul acului, fără a răsuci. Trageți drept, conform imaginii de mai jos. Nu atingeți acul și nu împingeți pistonul.



2. S-ar putea să observați o mică bulă de aer în seringa preumplută. Nu trebuie să îndepărtați bula de aer înainte de injectare. Injectarea soluției cu bula de aer nu este dăunătoare.

3. Acum puteți utiliza seringa preumplută.

Unde trebuie să îmi administrez injecția?



Cele mai potrivite locuri pentru autoinjectare sunt:

- partea superioară a coapselor; și
- abdomenul, cu excepția suprafeței din jurul ombilicului.

Dacă vă face injecția altcineva, poate folosi și partea din spate a brațelor.

Cum îmi administrez injecția?

1. Dezinfectați pielea folosind un tampon cu alcool medicinal.

2. Prindeți ușor (fără să strângeți) pielea între degetul mare și arătător. Introduceți acul in piele.

3. Împingeți pistonul, sub presiune lentă și constantă. Împingeți complet pistonul ținându-l apăsat, până ce întreaga cantitate de soluție va fi injectată.
4. După injectarea lichidului, scoateți acul și eliberați pielea.

5. Dacă observați o pată de sânge la locul injectării, ștergeți cu un tampon de vată sau un șervețel. Nu frecați locul injecției. Dacă este nevoie, acoperiți locul injecției cu un plasture.

6. Nu trebuie să utilizați soluția de Nylaspeg rămasă în seringă.

Nu uitați

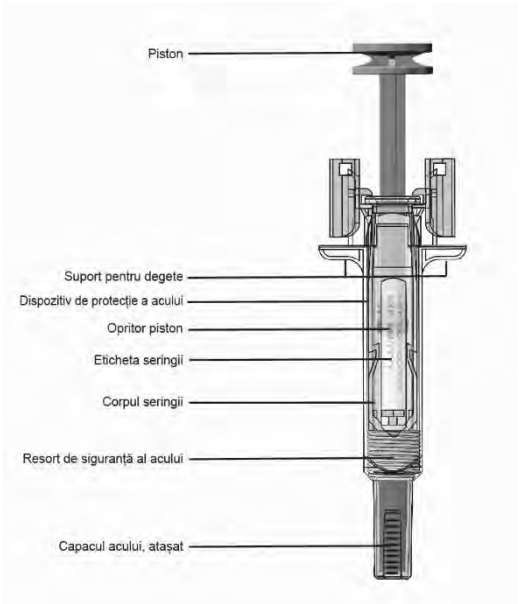
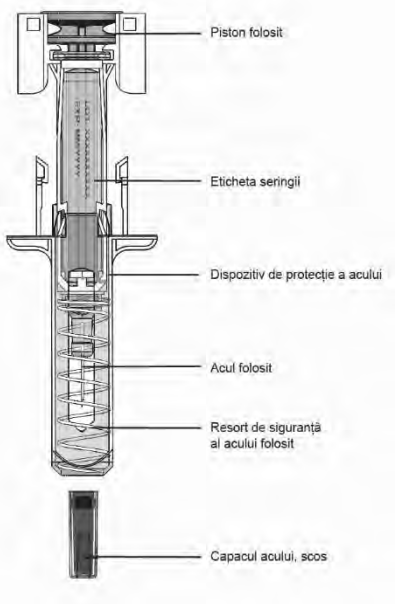
Utilizați fiecare seringă pentru o singură administrare. Dacă aveți orice problemă, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră sau asistentei medicale pentru ajutor sau sfaturi.

Aruncarea seringilor folosite

- Nu puneți capacul acului la loc pe acele folosite.
- Nu lăsați seringile folosite la vederea și îndemâna copiilor.
- Seringile preumplute folosite trebuie eliminate în conformitate cu reglementările locale. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

Instrucțiuni de utilizare:

Prezentarea componentelor

Înainte de utilizare	**După utilizare**
	

Important

Înainte de a utiliza o seringă preumplută de Nylaspeg cu dispozitiv automat de protecție a acului, citiți aceste informații importante:

- Este important să nu vă administrați singur injecția decât dacă ați fost instruit de către medicul dumneavoastră sau de profesionistul din domeniul sănătății.
- Nylaspeg se administrează ca injecție la nivelul țesutului aflat imediat sub piele (injecție subcutanată).

❌ **Nu** scoateți capacul acului de pe seringa preumplută decât în momentul în care sunteți pregătit pentru injectare.

❌ **Nu** utilizați seringa preumplută dacă a fost scăpată pe o suprafață dură. Utilizați o altă seringă preumplută și luați legătura cu medicul dumneavoastră sau cu profesionistul din domeniul sănătății.

❌ **Nu** încercați să activați seringa preumplută înainte de injectare.

❌ **Nu** încercați să scoateți dispozitivul de siguranță transparent de protecție a seringii preumplute de pe aceasta.

Luați legătura cu medicul sau profesionistul dumneavoastră din domeniul sănătății dacă aveți întrebări.

Etapa 1: Pregătire	
A	Scoateți tăvița cu seringa preumplută din cutie și adunați materialele care vă sunt necesare pentru administrarea injecției: tampoane cu alcool, un tampon de vată sau comprese de tifon, un plasture și un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite (nu sunt incluse).

Pentru administrarea mai confortabilă a injecției, lăsați seringa preumplută la temperatura camerei timp de aproximativ 30 de minute înainte de injectare. Spălați-vă bine pe mâini cu apă și săpun.

Puneți seringa preumplută scoasă din ambalaj și celelalte materiale pe o suprafață de lucru curată, bine iluminată.

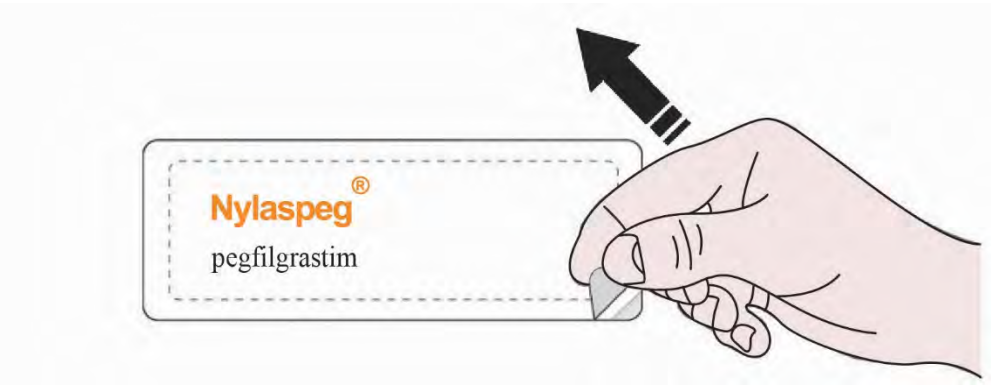
✗ Nu încercați să încălziți seringa folosind o sursă de căldură cum ar fi apă fierbinte sau cuptorul cu microunde.

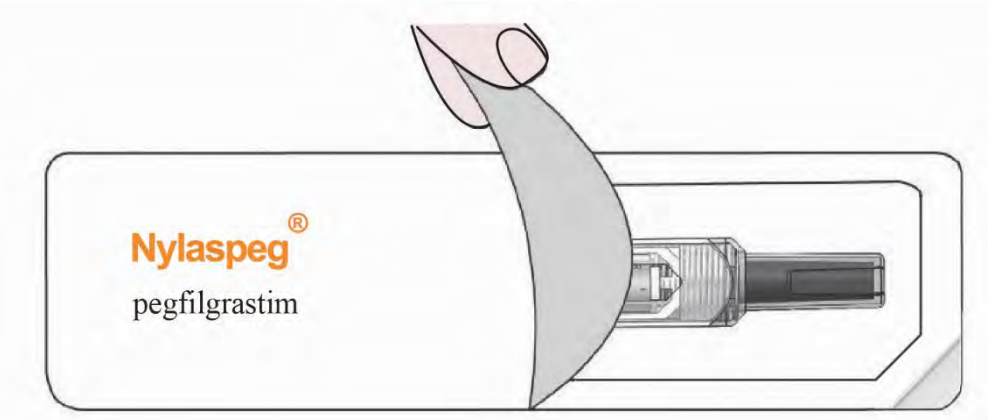
✗ Nu lăsați seringa preumplută sub acțiunea directă a luminii solare.

✗ Nu agitați seringa preumplută.

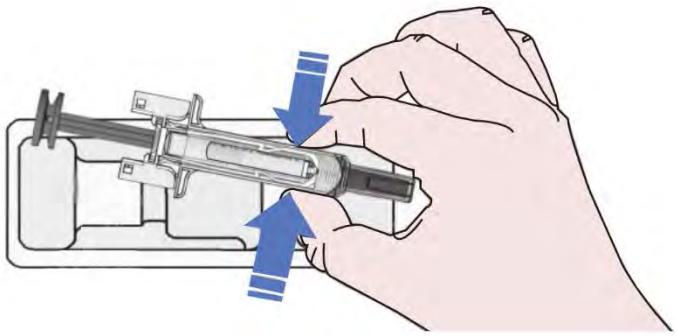
- **Nu lăsați seringile preumplute la vederea și îndemâna copiilor.**

B	Deschideți tăvița, dezlipind folia.





C	Apucați seringa preumplută de dispozitivul automat de protecție a acului, pentru a o scoate din tăviță.



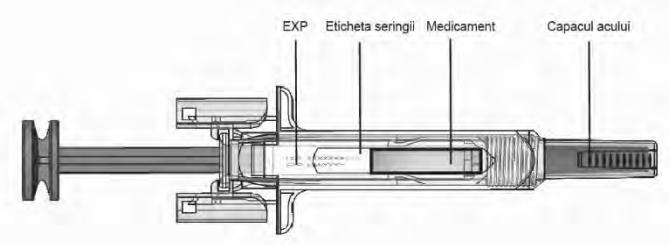
Apucați de aici

Din motive de siguranță:

❌ **Nu** prindeți de piston.

❌ **Nu** apucați de capacul acului.

D	Inspectați medicamentul și seringa preumplută.

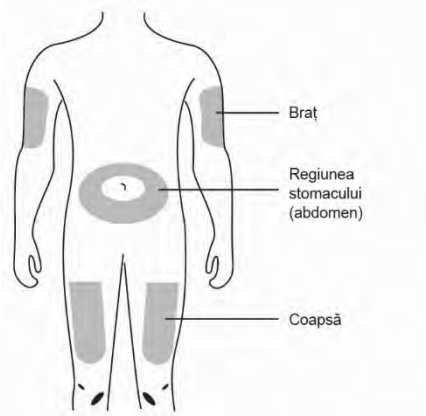


Nu utilizați seringa preumplută în cazul în care:

- Medicamentul este tulbure sau prezintă particule. Acesta trebuie să se prezinte ca lichid limpede și incolor.
- Oricare dintre componente prezintă fisuri sau este spartă.
- Capacul acului nu este prezent sau nu este bine fixat.
- Este depășită data de expirare indicată pe etichetă (medicamentul este valabil până în ultima zi a lunii respective).

În orice situație, luați legătura cu medicul dumneavoastră sau cu profesionistul din domeniul sănătății.

Etapa 2: Pregătiți-vă	
A	Spălați bine mâinile. Pregătiți și dezinfectați locul pentru injectare.



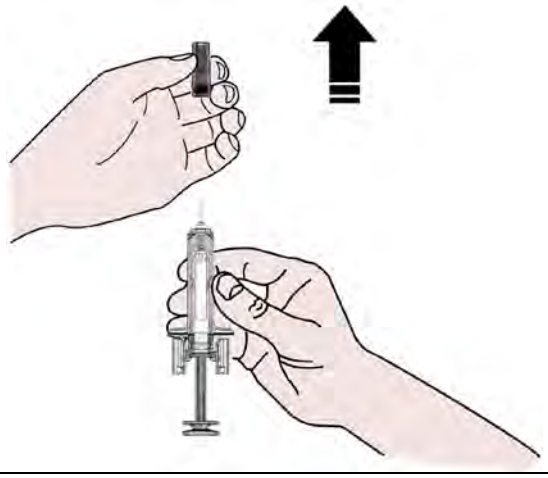
Puteți utiliza pentru injectare:

- Partea superioară a coapsei.
- Abdomenul, mai puțin zona de 5 cm din jurul ombilicului.
- Regiunea exterioară a brațului (numai în cazul în care o altă persoană vă administrează injecția).

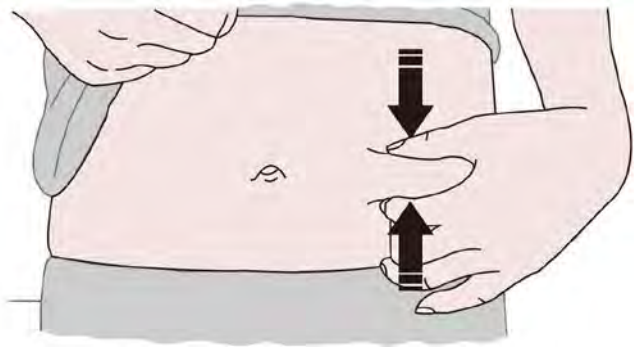
Nu atingeți locul de administrare a injecției înainte de injectare.

Nu injectați în zonele în care pielea prezintă sensibilitate, vânătăi, roșeață sau unde este întărită. Evitați injectarea în zonele în care sunt prezente cicatrice sau vergeturi.

B	Trageți cu atenție de capacul acului dintr-o mișcare, în direcția opusă corpului.

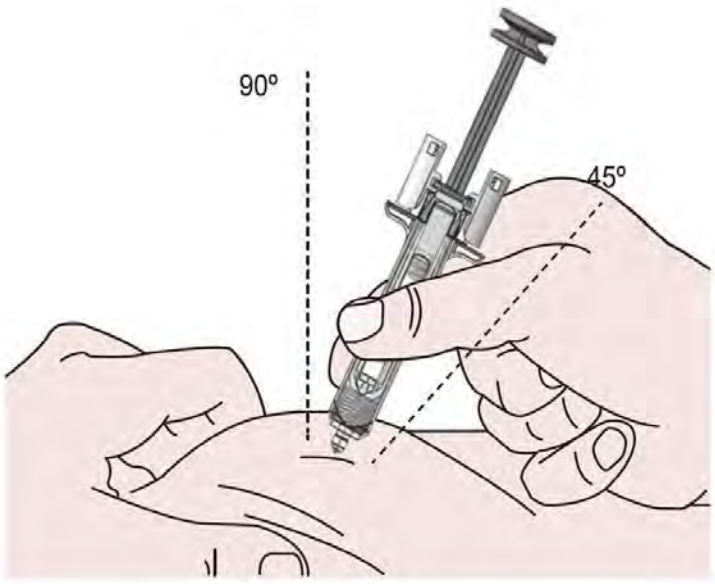


C	Prindeți între degete locul de administrare a injecției pentru a genera o suprafață fermă.



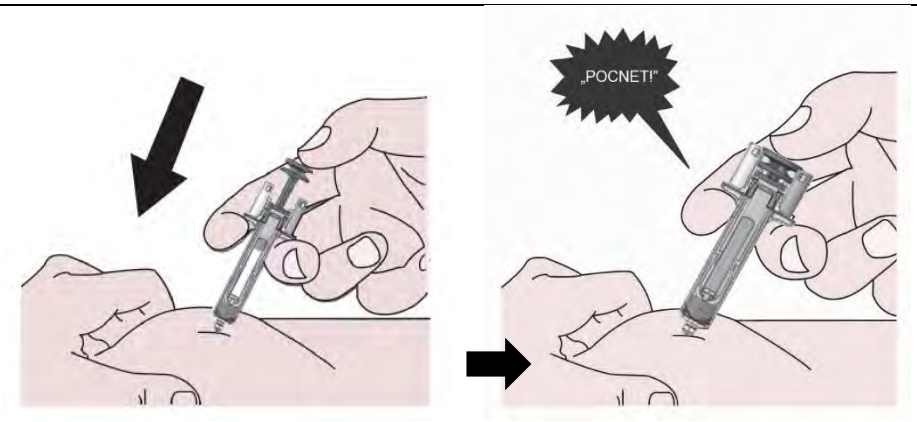
Este important să țineți pielea între degete atunci când injectați.

Etapa 3: Injectați	
A	Țineți în continuare pielea între degete. INTRODUCEȚI acul în piele.



Nu atingeți zona de piele dezinfectată.

B	APĂSAȚI pistonul, aplicând lent și constant presiune, până când simțiți sau auziți un sunet ca un „pocnet”. Împingeți până la capăt și după ce se aude pocnetul.



Este important să împingeți și după ce se aude pocnetul pentru a vă administra doza completă.

C	RIDICAȚI degetul. Apoi SCOATEȚI printr-o mișcare de ridicare seringa din piele.



După ce ați luat degetul de pe piston, dispozitivul de protecție a acului cu care este prevăzută seringa preumplută va acoperi acul.

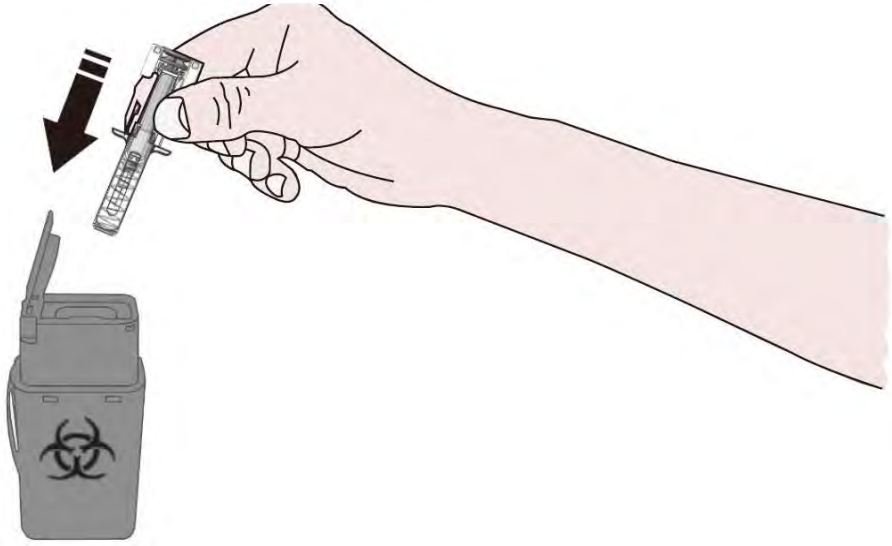
Nu puneți la loc capacul acului pe seringile preumplute utilizate.

Doar pentru profesioniștii din domeniul sănătății

Denumirea comercială a medicamentului administrat trebuie în mod clar înregistrată în fișa pacientului.

Etapa 4: Finalizare

A	Aruncați seringa preumplută folosită și restul materialelor folosite în recipientul special pentru eliminarea obiectelor ascuțite.



Medicamentele trebuie aruncate în conformitate cu reglementările locale. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

Nu lăsați seringa și recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite la vederea și îndemâna copiilor.

❌ **Nu** reutilizați seringa preumplută.

❌ **Nu** reciclați seringile preumplute; nu le aruncați pe calea reziduurilor menajere.

B	Examinați locul de administrare a injecției.

Dacă vedeți sânge, țineți apăsat un tampon de vată sau o compresă sterilă pe locul respectiv. **Nu** frecați locul de administrare a injecției. Puneți un plasture dacă este necesar.