

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Nyvepria 6 mg raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 6 mg pegfilgrastima* v 0,6 ml raztopine za injiciranje. Koncentracija je 10 mg/ml na podlagi beljakovine same **.

*Pegfilgrastim izdelujejo s tehnologijo rekombinantne DNA v celicah *Escherichia coli*, kateri sledi konjugacija s polietilenglikolom (PEG).

**Če je vključen še delež PEG, je koncentracija 20 mg/ml.

Učinkovitosti tega zdravila se ne sme primerjati z učinkovitostjo drugih pegiliranih ali nepegiliranih proteinov iz iste terapevtske skupine. Za podrobnosti glejte poglavje 5.1.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 30 mg sorbitola (E420) (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Bistra, brezbarvna raztopina za injiciranje brez vidnih delcev.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Skrajšanje trajanja nevtropenije in incidence febrilne nevtropenije pri odraslih bolnikih, zdravljenih s citotoksično kemoterapijo za maligne bolezni (z izjemo kronične mieloidne levkemije in mielodisplastičnih sindromov).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Nyvepria morajo uvesti in nadzorovati zdravniki, izkušeni v onkologiji in/ali hematologiji.

Odmerjanje

Za vsak cikel kemoterapije priporočajo en 6 miligramski odmerek (eno napolnjeno injekcijsko brizgo) zdravila Nyvepria, ki je dana vsaj 24 ur po citotoksični kemoterapiji.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba spreminjati; to velja tudi za bolnike s končno odpovedjo

ledvic.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost pegfilgrastima pri otrocih in mladostnikih še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Zdravilo Nyvepria se injicira subkutano.

Injekcije se morajo dati v stegno, trebuh ali zgornji del roke.

Za navodila glede ravnanja z zdravilom pred dajanjem injekcije glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Pri bolnikih z *de novo* akutno mieloično levkemijo (AML) omejeni klinični podatki kažejo primerljiv učinek pegfilgrastima in filgrastima na čas do okrevanja po hudi nevtropeniji (glejte poglavje 5.1). Vendar dolgoročni učinki pegfilgrastima pri AML niso ugotovljeni, zato ga je treba pri tej populaciji bolnikov uporabljati previdno.

Granulocitne kolonije spodbujajoči faktor (G-CSF - Granulocyte-Colony Stimulating Factor) lahko spodbudi rast mieloičnih celic *in vitro*; podobni učinki bi se lahko pojavili pri nekaterih nemieloičnih celicah *in vitro*.

Varnost in učinkovitost pegfilgrastima nista raziskani pri bolnikih z mielodisplastičnim sindromom, s kronično mielogeno levkemijo in s sekundarno AML, zato ga pri takšnih bolnikih ne smete uporabljati. Posebno pozornost je treba nameniti razlikovanju diagnoze blastne transformacije kronične mieloične levkemije od AML.

Varnost in učinkovitost uporabe pegfilgrastima pri bolnikih z *de novo* AML, mlajših od 55 let in s citogenetiko t(15;17), nista ugotovljeni.

Varnosti in učinkovitosti pegfilgrastima niso raziskovali pri bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo v velikih odmerkih. Tega zdravila ne smete uporabljati za zvečevanje odmerka citotoksične kemoterapije preko uveljavljenih shem odmerjanja.

Neželene reakcije na pljučih

Po uporabi G-CSF so poročali o neželenih reakcijah na pljučih, zlasti intersticijski pljučnici. Bolj ogroženi so lahko bolniki z nedavno anamnezo pljučnih infiltratov ali pljučnice (glejte poglavje 4.8).

Pojav pljučnih znakov, kot so kašelj, zvišana telesna temperatura in dispneja v povezavi z radiološkimi znaki pljučnih infiltratov, in poslabšanje pljučne funkcije skupaj z zvečanim številom nevtrofilcev utegnejo biti preliminarni znaki sindroma akutne dihalne stiske (ARDS - Acute Respiratory Distress Syndrome). V takih primerih je treba pegfilgrastim po presoji zdravnika prenehati dajati in poskrbeti za ustrezno zdravljenje (glejte poglavje 4.8).

Glomerulonefritis

Pri bolnikih, ki so dobivali filgrastim ali pegfilgrastim, so poročali o glomerulonefritisu. Na splošno so primeri glomerulonefritisa minili po zmanjšanju odmerka ali prenehanju uporabe filgrastima ali pegfilgrastima. Priporočljivo je spremljanje laboratorijskih izvidov urina.

Sindrom kapilarne prepustnosti

Po uporabi G-CSF so poročali o sindromu kapilarne prepustnosti, za katerega so značilni hipotenzija, hipoalbuminemija, edemi in hemokoncentracija. Bolnike, ki se jim pojavijo simptomi sindroma kapilarne prepustnosti, je treba natančno kontrolirati in deležni morajo biti standardnega simptomatskega zdravljenja, ki lahko vključuje potrebo po intenzivni negi (glejte poglavje 4.8).

Splenomegalija in ruptura vranice

Po uporabi pegfilgrastima so poročali o splošno asimptomatskih primerih splenomegalije, in o primerih rupture vranice, vključno z nekaterimi smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.8). Zato moramo skrbno spremljati velikost vranice (npr. s kliničnim pregledom, ultrazvokom). Na diagnozo rupture vranice moramo misliti pri bolnikih, ki poročajo o bolečini v zgornjem levem delu trebuha ali v predelu lopatice.

Trombocitopenija in anemija

Zdravljenje s samim pegfilgrastimom ne prepreči trombocitopenije in anemije, ker se hkrati vzdržuje mielosupresivna kemoterapija s polnimi odmerki po predpisani shemi. Priporočajo redno spremljanje števila trombocitov in hematokrita. Posebna previdnost je potrebna med uporabo posameznih kemoterapevtikov ali njihovih kombinacij, za katere je znano, da povzročajo hudo trombocitopenijo.

Mielodisplastični sindrom in akutna mieloična levkemija pri bolnikih z rakom dojke in pljučnim rakom

V opazovalni študiji v obdobju trženja zdravila je bila uporaba pegfilgrastima skupaj s kemoterapijo in/ali radioterapijo povezana s pojavom mielodisplastičnega sindroma (MDS) in akutne mieloične levkemije (AML) pri bolnikih z rakom dojke in pljučnim rakom (glejte poglavje 4.8). Bolnike z rakom dojke in pljučnim rakom spremljajte za znake in simptome MDS/AML.

Srpastocelična anemija

Pri bolnikih s srpastocelično dispozicijo ali s srpastocelično anemijo je bila uporaba pegfilgrastima povezana s srpastocelično krizo (glejte poglavje 4.8). Zato morajo biti zdravniki previdni, kadar predpisujejo pegfilgrastim bolnikom s srpastocelično dispozicijo ali s srpastocelično anemijo, spremljati morajo ustrezne klinične parametre in laboratorijski status in biti pozorni na morebitno povezavo tega zdravila z zvečanjem vranice in vazookluzivno krizo.

Levkocitoza

Pri manj kot 1 % bolnikov, ki dobivajo pegfilgrastim, so opazili število belih krvničk, ki je enako $100 \times 10^9/l$ ali večje. Ne poročajo o neželenih učinkih, ki bi jih bilo možno neposredno pripisati tej stopnji levkocitoze. Takšno zvišanje belih krvničk je prehodno, opazimo ga tipično 24 do 48 ur po uporabi zdravila in se sklada s farmakodinamskimi učinki tega zdravila. Zaradi kliničnih učinkov in zaradi možnosti levkocitoze je treba med zdravljenjem redno kontrolirati število belih krvničk. Če število levkocitov po pričakovanem najmanjšem številu preseže $50 \times 10^9/l$, je treba nemudoma prenehati z zdravljenjem s tem zdravilom.

Preobčutljivost

Pri bolnikih, ki se zdravijo s pegfilgrastimom, so poročali o preobčutljivosti, vključno z anafilaktičnimi reakcijami, ki se pojavijo med začetnim ali nadaljnjim zdravljenjem. Dokončno prenehajte z zdravljenjem s pegfilgrastimom pri bolnikih s klinično signifikantno preobčutljivostjo. Pegfilgrastima ne dajajte bolnikom z anamnezo preobčutljivosti na pegfilgrastim ali filgrastim. V primeru resne alergijske reakcije je treba poskrbeti za ustrezno zdravljenje in pazljivo spremljanje bolnika še nekaj dni.

Stevens-Johnsonov sindrom

V povezavi z zdravljenjem s pegfilgrastimom so redko poročali o Stevens-Johnsonovem sindromu (SJS), ki je lahko smrtno nevaren ali smrten. Če se je pri bolniku ob uporabi pegfilgrastima pojavil SJS, se pri tem bolniku nikoli več ne sme ponovno uvesti zdravljenja s pegfilgrastimom (glejte tudi poglavje 4.8).

Imunogenost

Kot pri vseh terapevtskih beljakovinah obstaja možnost imunogenosti. Stopnja nastajanja protiteles proti pegfilgrastimu je na splošno nizka. Vezavna protitelesa se pojavijo po pričakovanjih pri vseh bioloških zdravilih, vendar jih doslej niso povezali z nevtralizacijskim delovanjem.

Aortitis

Po dajanju G-CSF zdravim osebam in bolnikom z rakom so poročali o aortitisu. Simptomi, ki so se pojavili, vključujejo povišano telesno temperaturo, bolečine v trebuhu, slabo počutje, bolečine v hrbtu in povišane vrednosti vnetnih označevalcev (npr. C-reaktivnega proteina in števila belih krvnih celic). Aortitis so v večini primerov diagnosticirali s slikanjem z računalniško tomografijo (CT - Computed Tomography), na splošno pa je minil po ukinitvi G-CSF (glejte tudi poglavje 4.8).

Ostala opozorila

Varnosti in učinkovitosti pegfilgrastima za mobilizacijo matičnih krvotvornih celic pri bolnikih ali zdravih dajalcih niso primerno ovrednotili.

Povečana hemopoetična aktivnost kostnega mozga zaradi zdravljenja z rastnimi dejavniki je bila povezana s prehodnimi pozitivnimi izvidi pri slikanju kosti, kar je treba upoštevati pri interpretaciji izvidov na podlagi slikanja kosti.

Sorbitol

Zdravilo Nyvepria vsebuje 30 mg sorbitola v eni napolnjeni injekcijski brizgi, kar je enako 50 mg/ml. Upoštevati je treba aditivni učinek sočasne uporabe zdravil, ki vsebujejo sorbitol (ali fruktozo), in sorbitola (ali fruktoze), ki ga vnesemo s hrano.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na 6 mg odmerka, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaradi možne občutljivosti hitro se delečih mieloidnih celic za citotoksično kemoterapijo je treba pegfilgrastim dati vsaj 24 ur po aplikaciji citotoksične kemoterapije. V kliničnih študijah so pegfilgrastim varno dajali 14 dni pred kemoterapijo. Sočasne uporabe pegfilgrastima s katerimkoli kemoterapevtskim zdravilom pri bolnikih niso ovrednotili. Pokazali so, da v živalskih modelih

sočasna uporaba pegfilgrastima in 5-fluorouracila (5-FU) ali drugih antimetabolitov okrepi mielosupresijo.

Možnih interakcij z drugimi hemopoetičnimi rastnimi faktorji in citokini v kliničnih študijah niso posebej raziskovali.

Potenciala za medsebojno delovanje z litijem, ki tudi pospešuje sproščanje nevtrofilcev, niso posebej raziskali. Ni dokazov, da bi bilo takšno medsebojno delovanje škodljivo.

Pri bolnikih, ki dobivajo kemoterapijo, povezano z odloženo mielosupresijo, na primer nitrozouree, varnosti in učinkovitosti pegfilgrastima niso ovrednotili.

Posebnih študij medsebojnega delovanja ali presnove niso izvedli, vendar klinične študije niso pokazale medsebojnega delovanja pegfilgrastima s kakšnimi drugimi zdravili.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi pegfilgrastima pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Pegfilgrastima ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Dojenje

Ni dovolj podatkov o izločanju pegfilgrastima/presnovkov v materino mleko; tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja s pegfilgrastimom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Pegfilgrastim ni vplival na sposobnost razmnoževanja ali plodnost podganjih samcev ali samic pri kumulativnih tedenskih odmerkih, ki so približno 6- do 9-krat višji od priporočenega odmerka za človeka (na podlagi telesne površine) (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Nyvepria nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Neželena učinka, o katerih so najpogosteje poročali, sta bila bolečina v kosteh (zelo pogosto $\geq 1/10$) in mišičnoskeletna bolečina (pogosto $\geq 1/100$ do $< 1/10$). Bolečina v kosteh je bila na splošno blage do zmerne stopnje, prehodna in jo je bilo pri večini bolnikov mogoče obvladati s standardnimi analgetiki.

Med začetnim ali nadaljnjim zdravljenjem s pegfilgrastimom so se pojavile reakcije preobčutljivostne vrste, vključno z izpuščajem na koži, urtikarijo, angioedemom, dispnejo, eritemom, zardevanjem in hipotenzijo (občasno $\geq 1/1000$ do $< 1/100$). Bolnikom, ki prejemajo pegfilgrastim, se lahko pojavijo resne alergijske reakcije, vključno z anafilaksijo (občasno) (glejte poglavje 4.4).

Občasno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) so pri bolnikih z rakom, ki so prejemali kemoterapijo po uporabi G-CSF, poročali o sindromu kapilarne prepustnosti, ki je lahko smrtno nevaren, če ni zdravljen takoj; glejte poglavje 4.4 in poglavje »Opis izbranih neželenih učinkov« spodaj.

Občasen neželen učinek je splenomegalija, praviloma asimptomatska.

Občasno je bila po uporabi pegfilgrastima opisana ruptura vranice, vključno z nekaj smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.4).

Občasno so poročali o pljučnih neželenih reakcijah, vključno z intersticijsko pljučnico, pljučnim edenom, pljučnimi infiltrati in pljučno fibrozo. Občasno so ti primeri povzročili respiratorno insuficienco ali ARDS, ki sta lahko smrtno nevarna (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih s srpastocelično dispozicijo ali s srpastocelično anemijo so v posameznih primerih poročali o srpastocelični krizi (občasno pri bolnikih s srpastocelično anemijo) (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Podatki v spodnji preglednici opisujejo neželene učinke, zabeležene v kliničnih študijah in med spontanim poročanjem. Znotraj posamezne skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki			
	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$)
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)			mielodisplastični sindrom ¹ ; akutna mieloična levkemija ¹	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		trombocitopenija ¹ , levkocitoza ¹	srpastocelična anemija s krizo ² , splenomegalija ² , ruptura vranice ²	
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivostne reakcije, anafilaksija	
Presnovne in prehranske motnje			zvišanje sečne kisline	
Bolezni živčevja	glavobol ¹			
Žilne bolezni			sindrom kapilarne prepustnosti ¹	aortitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			sindrom akutne dihalne stiske ² , pljučne neželene reakcije (intersticijska pljučnica, pljučni edem, pljučni infiltrati in pljučna fibroza) hemoptiza	pljučna hemoragija
Bolezni prebavil	navzea ¹			
Bolezni kože in podkožja			Sweetov sindrom (akutna febrilna nevtrofilna dermatitoza) ^{1,2} ; kožni vaskulitis ^{1,2}	Stevens-Johnsonov sindrom
Bolezni mišično-skeletnega sistema in	bolečina v kosteh	mišično-skeletna bolečina (mialgija,		

vezivnega tkiva		artralgija, bolečina v okončini, bolečina v hrbtu, mišično-skeletna bolečina, bolečina v vratu)		
Bolezni sečil			glomerulonefritis ²	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		bolečina na mestu injiciranja ¹ , bolečina v prsni, ki ne izvira od srca	reakcije na mestu injiciranja ²	
Preiskave			zvišanje laktat-dehidrogenaze in alkalne fosfataze ¹ , prehodno zvišanje jetrnih funkcijskih testov za ALT ali AST ¹	

¹ Glejte poglavje »Opis izbranih neželenih učinkov« spodaj.

² Ti neželeni učinki so bili ugotovljeni med spremljanjem v obdobju trženja zdravila, niso pa jih opazili v randomiziranih, kontroliranih kliničnih študijah pri odraslih. Kategorija pogostnosti je ocenjena s statističnim izračunom na podlagi podatkov o 1576 bolnikih, ki so prejeli pegfilgrastim v devetih randomiziranih kliničnih študijah.

Opis izbranih neželenih učinkov

Občasno so poročali o primerih Sweetovega sindroma, vendar ima v nekaterih primerih lahko pri tem vlogo osnovna maligna hematološka bolezen.

Občasno so pri bolnikih, zdravljenih s pegfilgrastimom, poročali o dogodkih kožnega vaskulitisa. Mehanizem vaskulitisa pri bolnikih, ki prejema pegfilgrastim, ni znan.

Med začetnim ali nadaljnjim zdravljenjem s pegfilgrastimom so se pojavile reakcije na mestu injiciranja, vključno z eritemom na mestu injiciranja (občasno) kot tudi bolečino na mestu injiciranja (pogosto).

Pogosto so poročali o primerih levkocitoze (število belih krvničk $> 100 \times 10^9/l$) (glejte poglavje 4.4).

Reverzibilno, blago do zmerno zvišanje sečne kisline in alkalne fosfataze brez pridruženih kliničnih učinkov se je pojavilo občasno; reverzibilno, blago do zmerno zvišanje laktatne dehidrogenaze brez pridruženih kliničnih učinkov se je pojavilo občasno pri bolnikih, ki so dobivali pegfilgrastim po citotoksični kemoterapiji.

Navzeo in glavobole so zelo pogosto opazili pri bolnikih, ki so dobivali kemoterapijo.

Občasno so se bolnikom, ki so po citotoksični kemoterapiji dobili pegfilgrastim, pojavila zvišanja jetrnih funkcijskih testov za alanin-aminotransferaze (ALT) ali aspartat-aminotransferaze (AST). Ta zvišanja so prehodna in vrednosti se vrnejo na izhodiščne.

V epidemiološki študiji pri bolnikih z rakom dojke in pljučnim rakom so opazili večje tveganje za pojav MDS/AML po zdravljenju s pegfilgrastimom skupaj s kemoterapijo in /ali radioterapijo (glejte poglavje 4.4).

Pogosto so poročali o primerih trombocitopenije.

V obdobju trženja zdravila so poročali o primerih sindroma kapilarne prepustnosti med uporabo G-CSF. Ti primeri so se na splošno pojavili pri bolnikih z napredovalimi malignimi boleznimi, sepsa, uporabo več zdravil za kemoterapijo ali zdravljenih z aferezo (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Izkušnje pri otrocih so omejene. Pri mlajših otrocih, starih od 0 do 5 let, so ugotovili večjo pogostnost resnih neželenih reakcij (92 %) kot pri starejših otrocih, starih od 6 do 11 (80 %) in 12 do 21 let (67 %) ter pri odraslih. Najpogostejše poročan neželen učinek je bil bolečina v kosteh (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Omejeno število zdravih prostovoljcev in bolnikov z nedrobnoceličnim pljučnim rakom je prejelo subkutane posamične odmerke 300 µg/kg brez resnih neželenih reakcij. Neželeni učinki so bili podobni tistim pri preiskovancih, ki so prejeli nižje odmerke pegfilgrastima.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti, Kolonije spodbujajoči faktorji, oznaka ATC: L03AA13.

Zdravilo Nyvepria je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>.

Človeški G-CSF je glikoprotein, ki uravnava nastajanje nevtrofilcev in njihovo sproščanje iz kostnega mozga. Pegfilgrastim je kovalenten konjugat rekombinantnega metionil človeškega G-CSF (r-metHuG-CSF) z eno samo molekulo 20kd PEG. Pegfilgrastim je dolgo trajajoča oblika filgrastima zaradi zmanjšane ledvične očistke. Dokazali so, da imata pegfilgrastim in filgrastim enak način delovanja, v 24 urah povzročita izrazito zvišanje števila nevtrofilcev v periferni krvi, medtem ko je zvišanje monocitov in/ali limfocitov manjše. Podobno kot pri filgrastimu nevtrofilci, ki nastanejo pri odgovoru na pegfilgrastim, kažejo normalno ali zvečano delovanje, kot kažejo testi kemotaktične in fagocitne funkcije. Tako kot pri drugih hematopoetičnih rastnih faktorjih so tudi pri G-CSF pokazali, da *in vitro* spodbuja človeške endotelijske celice. G-CSF lahko pospešuje rast mieloidnih celic, z malignimi celicami vred, *in vitro*, podobne učinke pa lahko vidimo na nekaterih nemieloidnih celicah *in vitro*.

V dveh randomiziranih, dvojno slepih ključnih študijah pri bolnicah z visoko tveganim rakom na dojki v II. do IV. stadiju na mielosupresivni kemoterapiji z doksorubicinom in docetakselom je uporaba pegfilgrastima v obliki enega samega odmerka na cikel skrajšala trajanje nevtropenije in incidenco febrilne nevtropenije, podobno kot so opazili pri vsakodnevni uporabi filgrastima (mediana števila dnevni aplikacij je bila 11). Poročajo, da je ta odmerna shema v odsotnosti podpore s strani ravnega faktorja povzročila nevtropenijo 4. stopnje, ki je povprečno trajala 5 do 7 dni, in 30 - 40 % incidenco febrilne nevtropenije. V eni študiji (n = 157), v kateri so uporabili stalni odmerek 6 mg pegfilgrastima, je bilo srednje trajanje nevtropenije 4. stopnje v skupini s pegfilgrastimom 1,8 dni, v skupini s filgrastimom pa 1,6 dni (razlika 0,23 dneva, 95 % IZ je -0,15, 0,63). V celotni študiji je bila pogostost febrilne nevtropenije pri bolnikih, zdravljenih s pegfilgrastimom, 13 %, pri bolnikih, zdravljenih s filgrastimom, pa 20 % (razlika 7 %, 95 % IZ je -19 %, 5 %). V drugi študiji (n = 310), v kateri so uporabljali za telesno maso popravljen odmerek (100 µg/kg), je bilo srednje trajanje nevtropenije 4. stopnje v skupini s pegfilgrastimom 1,7 dni, v skupini s filgrastimom pa 1,8 dni (razlika 0,03 dneva,

95 % IZ je -0,36, 0,30). Celotna pogostost febrilne nevtropenije je bila pri bolnikih, zdravljenih s pegfilgrastimom, 9 %, pri bolnikih, zdravljenih s filgrastimom, pa 18 % (razlika 9 %, 95 % IZ je -16,8 %, -1,1 %).

V dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri bolnicah z rakom na dojki so ocenili učinek pegfilgrastima na incidenco febrilne nevtropenije po uporabi takšne sheme kemoterapije, ki je povezana z 10 - 20 % deležem febrilne nevtropenije (docetaksel 100 mg/m² vsake 3 tedne za 4 cikle). 928 bolnic so randomizirali na en odmerek pegfilgrastima ali placeba, uporabljen približno 24 ur (2. dan) po kemoterapiji v vsakem ciklusu. Incidenca febrilne nevtropenije je bila nižja pri bolnicah, ki so dobivale pegfilgrastim, kot pri tistih, ki so dobivale placebo (1 % v primerjavi s 17 %, $p < 0,001$). Med prejemnicami pegfilgrastima je bila tudi manjša incidenca hospitalizacij in intravensko uporabljene antiinfektivne terapije, povezanih s klinično diagnozo febrilne nevtropenije, kot med prejemnicami placeba (1 % v primerjavi s 14 %, $p < 0,001$, ter 2 % v primerjavi s 10 %, $p < 0,001$).

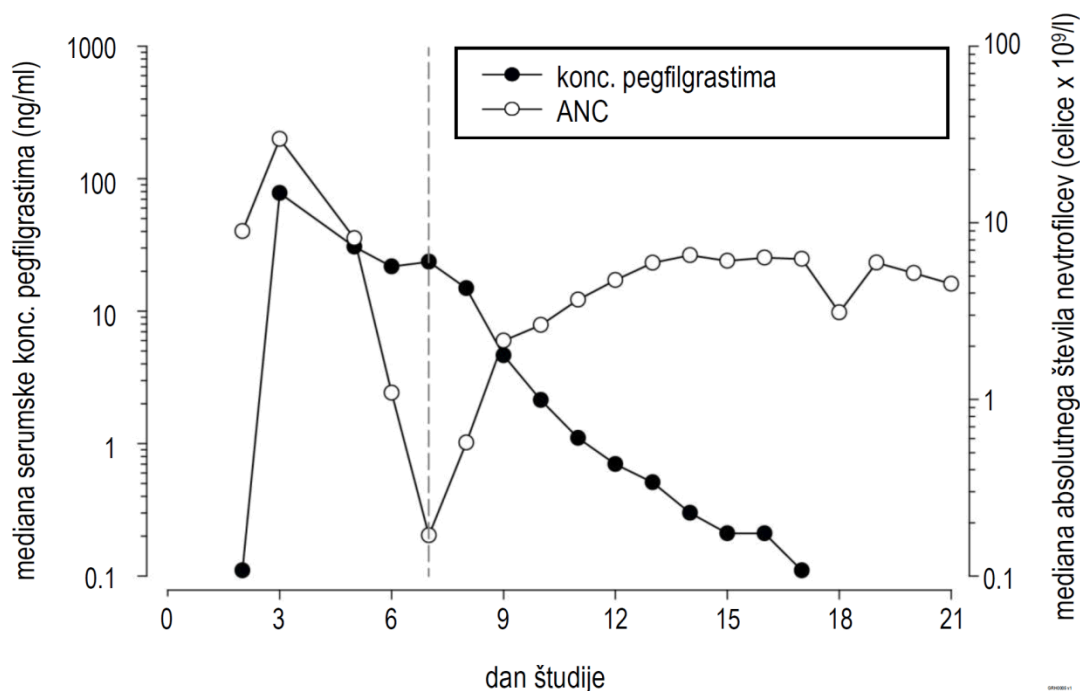
Majhna ($n = 83$) randomizirana, dvojno slepa študija II. faze pri bolnikih, ki so dobivali kemoterapijo zaradi *de novo* akutne mieloične levkemije, je primerjala pegfilgrastim (enkratni odmerek 6 mg) s filgrastimom ob aplikaciji med indukcijsko kemoterapijo. Ocenjeni mediani čas do okrevanja po hudi nevtropeniji je bil v obeh obravnavanih skupinah 22 dni. Dolgoročnega izida niso raziskali (glejte poglavje 4.4).

V multicentrični, randomizirani, odprti študiji II. faze pri pediatričnih bolnikih s sarkomom ($n = 37$), ki so dobili 100 µg/kg pegfilgrastima po 1. ciklusu kemoterapije z vinkristinom, doksorubicinom in ciklofosfamidom (VAdriaC/IE), so pri mlajših otrocih, starih od 0 do 5 let, ugotovili dolgotrajnejšo hudo nevtropenijo (nevtrofilci $< 0,5 \times 10^9/l$) (8,9 dni) kot pri starejših otrocih, starih od 6 do 11 let (6 dni) in 12 do 21 let (3,7 dni) in pri odraslih. Poleg tega so pri mlajših otrocih, starih od 0 do 5 let, ugotovili večjo incidenco febrilne nevtropenije (75 %) kot pri starejših otrocih, starih od 6 do 11 (70 %) in 12 do 21 let (33 %) ter pri odraslih (glejte poglavji 4.8 in 5.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po enem samem subkutanem odmerku pegfilgrastima se najvišja serumska koncentracija pegfilgrastima pojavi 16 do 120 ur po odmerku, serumske koncentracije pegfilgrastima se vzdržujejo v obdobju nevtropenije po mielosupresivni kemoterapiji. Izločanje pegfilgrastima iz telesa je glede na odmerek nelinearno; serumski očistek pegfilgrastima se z naraščajočim odmerkom zmanjšuje. Zdi se, da se pegfilgrastim izloča iz telesa v glavnem z očiščkom, ki ga sprožijo nevtrofilci in ki se pri večjih odmerkih nasiti. V skladu z avtoregulacijskim mehanizmom očiščka se serumska koncentracija pegfilgrastima ob nastopu okrevanja nevtrofilcev hitro zniža (glejte sliko 1).

Slika 1. Profil mediane serumske koncentracije pegfilgrastima in absolutnega števila nevtrofilcev (ANC - Absolute Neutrophil Count) pri bolnikih, zdravljenih s kemoterapijo, po eni sami 6 miligramski injekciji



Zaradi mehanizma očistka, ki ga sprožijo nevtrofilci, ne pričakujemo, da bi na farmakokinetiko pegfilgrastima vplivala ledvična ali jetrna okvara. Različne stopnje okvare ledvic, vključno s končno odpovedjo ledvic, v odprti študiji posamičnega odmerka ($n = 31$) niso vplivale na farmakokinetiko pegfilgrastima.

Starejši

Omejeni podatki kažejo, da je farmakokinetika pegfilgrastima pri starejših osebah (> 65 let) podobna kot pri odraslih.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko pegfilgrastima so raziskali pri 37 pediatričnih bolnikih s sarkomom, ki so po dokončanju kemoterapije z VAdriaC/IE dobili 100 $\mu\text{g/kg}$ pegfilgrastima. V najmlajši starostni skupini (od 0 do 5 let) je bila povprečna izpostavljenost pegfilgrastimu (AUC) ($\pm$ standardni odklon) večja ($47,9 \pm 22,5 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) kot med otroci, starimi od 6 do 11 ($22,0 \pm 13,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) in od 12 do 21 let ($29,3 \pm 23,2 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) (glejte poglavje 5.1). Razen v najmlajši starostni skupini (od 0 do 5 let) je bila povprečna AUC pri pediatričnih bolnikih podobna kot pri odraslih bolnicah z visoko tveganim rakom na dojki v II. do IV. stadiju, ki so dobile 100 $\mu\text{g/kg}$ pegfilgrastima po dokončanju doksorubicina/docetaksela (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih so razkrili pričakovane farmakološke učinke, ki so zajemali zvišanje števila levkocitov, mieloidno hiperplazijo v kostnem mozgu, ekstramedularno hematopoezo in zvečanje vranice.

Pri potomcih brejih podgan, ki so jim subkutano dali pegfilgrastim, niso opazili neželenih učinkov, pri kunčih pa so pokazali, da pegfilgrastim v kumulativnih odmerkih, ki so približno 4-krat višji od priporočenega odmerka za človeka, povzroča toksičnost za zarodek/plod (izgubo zarodka), česar pa niso videli, ko so breje kunčje samice izpostavili priporočenemu odmerku za človeka. V študijah na

podganah so pokazali, da utegne pegfilgrastim prehajati posteljico. Študije na podganah so pokazale, da subkutano dajanje pegfilgrastima ne vpliva na sposobnost razmnoževanja, plodnost, obdobje estrusa, dneve med parjenjem in koitusom ter intrauterino preživetje. Pomen teh ugotovitev za ljudi ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev acetat trihidrat
ledocetna kislina
sorbitol (E420)
polisorbat 20
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, predvsem pa ne z raztopinami natrijevega klorida.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Zdravilo Nyvepria sme biti izpostavljeno sobni temperaturi (ne nad 25 °C) za enkratno obdobje, ki ne sme preseči 15 dni. Zdravilo Nyvepria, ki je bilo na sobni temperaturi več kot 15 dni, je treba zavreči.

Ne zamrzujte. Če je zdravilo Nyvepria pomotoma izpostavljeno temperaturam pod lediščem za enkratno obdobje, ki ne preseže 24 ur, to ne škoduje njegovi stabilnosti.

Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Napolnjena injekcijska brizga (iz stekla tipa I) z gumijastim zamaškom, nerjavečo jekleno iglo in pokrovčkom igle z avtomatskim ščitnikom igle. Bat injekcijske brizge z zdravilom Nyvepria in pokrovček igle nista izdelana iz gume iz naravnega lateksa.

Vsaka napolnjena injekcijska brizga za ročno injiciranje vsebuje 0,6 ml raztopine za injiciranje.

Pakiranje z 1 napolnjeno injekcijsko brizgo v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pred uporabo morate raztopino zdravila Nyvepria pregledati glede vidnih delcev. Injicirati smete samo raztopino, ki je bistra in brezbarvna.

Zaradi čezmernega stresa se lahko pegfilgrastim agregira, s čimer postane biološko neaktiven.

Pred uporabo dajte napolnjeni injekcijski brizgi 30 minut, da pred injiciranjem doseže sobno temperaturo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/20/1486/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. november 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN
PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO
UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Nyvepria 6 mg raztopina za injiciranje
pegfilgrastim

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Vsaka napolnjena injekcijska brizga vsebuje 6 mg pegfilgrastima v 0,6 ml (10 mg/ml) raztopine za injiciranje.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev acetat trihidrat, ledocetna kislina, sorbitol (E420), polisorbit 20, voda za injekcije. Za nadaljne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

Ena napolnjena injekcijska brizga z avtomatskim ščitnikom igle za enkratno uporabo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Pomembno: Pred rokovanjem z napolnjeno injekcijsko brizgo preberite priloženo navodilo za subkutano uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Izogibajte se močnemu stresanju.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte!

Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1486/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

Za odprtje privzdignite tukaj.

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Nyvepria

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAVEDENI NA ŠKATLI ZA POSAMEZNO
INJEKCIJSKO BRIZGO**

**ŠKATLA ZA POSAMEZNO INJEKCIJSKO BRIZGO ZA BRIZGO Z AVTOMATIČNIM
ŠČITNIKOM IGLE**

1. IME ZDRAVILA

Nyvepria 6 mg raztopina za injiciranje
pegfilgrastim

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Europe MA EEIG

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Pomembno: Pred rokovanjem z napolnjeno injekcijsko brizgo preberite priloženo navodilo.
za subkutano uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Izogibajte se močnemu stresanju.

8. NAVODILA ZA UPORABO

Za odprtje privzdignite tukaj.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte!

Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

OZNAKA BRIZGE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Nyvepria 6 mg injekcija
pegfilgrastim
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,6 ml

6. DRUGI PODATKI

Pfizer Europe MA EEIG

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Nyvepria 6 mg raztopina za injiciranje pegfilgrastim

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o kateremkoli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Nyvepria in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Nyvepria
3. Kako uporabljati zdravilo Nyvepria
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Nyvepria
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Nyvepria in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Nyvepria vsebuje učinkovino pegfilgrastim. To zdravilo uporabljamo pri bolnikih, ki se zdravijo s citotoksično kemoterapijo (zdravili, ki uničujejo hitro rastoče celice), za skrajšanje trajanja nevtropenije (zmanjšano število nevtrofilcev, vrste belih krvničk) in kot pomoč pri preprečevanju febrilne nevtropenije (zmanjšano število belih krvničk z vročino). Zdravilo Nyvepria je namenjeno uporabi pri odraslih, starih 18 let ali več.

Bele krvničke so pomembne za boj proti okužbam. Če se število belih krvničk zaradi citotoksične kemoterapije preveč zmanjša, se vaše telo morda ne bo moglo boriti proti mikroorganizmom, kar bo povečalo verjetnost za okužbe. Pegfilgrastim je zelo podoben naravni beljakovini v telesu, imenovani granulocitne kolonije stimulirajoči faktor, in deluje tako, da spodbuja vaš kostni mozeg k izdelavi več belih krvničk, ki pomagajo vašemu telesu boriti se proti okužbam.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Nyvepria

Ne uporabljajte zdravila Nyvepria

- če ste alergični na pegfilgrastim, filgrastim, ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Nyvepria se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če ste nedavno imeli hudo okužbo pljuč (pljučnico), tekočino v pljučih (pljučni edem), vnetje pljuč (intersticijsko pljučno bolezen) ali nenormalen izvid rentgenskega slikanja pljuč (pljučne infiltrate).

- če ste seznanjeni z morebitnimi spremembami števila krvnih celic (npr. s povečanjem števila belih krvničk ali anemijo) ali z zmanjšanim številom krvnih ploščic v krvi (trombocitopenija), kar zmanjša sposobnost strjevanja krvi. Zdravnik vas bo morda moral natančneje kontrolirati.
- če imate srpastocelično anemijo. Zdravnik bo lahko natančneje kontroliral vaše stanje.

Med uporabo zdravila Nyvepria se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če imate raka dojke ali pljučnega raka, lahko pegfilgrastim v kombinaciji s kemoterapijo in/ali zdravljenjem z obsevanjem poveča vaše tveganje za predrakavo krvno bolezen, imenovano mielodisplastični sindrom (MDS), ali krvnega raka, imenovanega akutna mieloična levkemija (AML). Simptomi lahko vključujejo utrujenost, vročino in nagnjenost k podplutbam ali krvavenju.
- če se vam pojavi alergijska reakcija, vključno z oslabelostjo, padcem krvnega tlaka, težkim dihanjem, otekanjem obraza, ustnic, jezika ali drugih delov telesa (anafilaksa), rdečino in vročinskimi oblivi, kožnim izpuščajem ali koprivnico na koži ter srbečimi predeli kože.
- če se vam pojavi kašelj ali vročina in težko dihate. To je lahko znak sindroma akutne dihalne stiske (ARDS - Acute Respiratory Distress Syndrome).
- če se vam pojavi katerikoli od naslednjih neželenih učinkov:
 - oteklost ali zabuhlost, manj pogosto odvajanje urina, težko dihanje, otekanje trebuha in občutek polnosti ter splošen občutek utrujenosti.
- To so lahko simptomi stanja, imenovanega sindrom kapilarne prepustnosti, ki povzroča puščanje krvi iz drobnih krvnih žilic v telesu. Glejte poglavje 4.
- če začutite bolečino levo zgoraj v trebuhu ali v predelu lopatice. To je lahko znak, da imate težave z vranico (splenomegalija).
- če se vam pojavi vročina, bolečine v trebuhu, slabo počutje in bolečine v hrbtu, saj so to lahko simptomi vnetja aorte (velike žile, ki prenaša kri od srca po telesu). Ta bolezen se lahko redko pojavi pri bolnikih z rakom in zdravih darovalcih.

Zdravnik vam bo redno kontroliral kri in urin, kajti zdravilo Nyvepria lahko poškoduje ledvice (povzroči glomerulonefritis).

Ob uporabi pegfilgrastima so poročali o hudih kožnih reakcijah (Stevens-Johnsonov sindrom, kožna bolezen, ki povzroča boleče mehurčke in razjede na koži in sluznicah, zlasti v ustih). Če opazite katerega od teh simptomov, prenehajte uporabljati zdravilo Nyvepria in nemudoma poiščite zdravniško pomoč: rdečkaste lise v obliki tarče ali krožne lise na trupu, pogosto z mehurčki na sredini, luščenje kože, razjede v ustih, grlu, nosu, genitalijah in očeh z možno predhodno vročino in gripi podobnimi simptomi. Glejte poglavje 4.

S svojim zdravnikom se posvetujte o tveganjih za nastanek krvnega raka. Če imate krvnega raka ali vam je zdravnik povedal, da pri vas obstaja tveganje zanj, ne smete uporabljati zdravila Nyvepria, razen, če vam to naroči zdravnik.

Izguba odziva na pegfilgrastim

Če zdravljenje s pegfilgrastimom ne učinkuje ali preneha učinkovati, bo zdravnik preučil, zakaj je prišlo do tega, vključno s tem ali so se vam pojavila protitelesa, ki nevtralizirajo delovanje pegfilgrastima.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Nyvepria ni priporočljivo za uporabo pri otrocih in mladostnikih, ker ni dovolj informacij o njegovi varnosti in učinkovitosti.

Druga zdravila in zdravilo Nyvepria

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z

zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravila Nyvepria pri nosečnicah niso preučili. Zato se vaš zdravnik lahko odloči, da tega zdravila ne smete uporabljati.

Če med zdravljenjem z zdravilom Nyvepria zanosite, se pogovorite s svojim zdravnikom.

Če uporabljate zdravilo Nyvepria, morate prenehati dojit, razen če vam zdravnik ne naroči drugače.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Nyvepria nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Nyvepria vsebuje sorbitol (E420) in natrij

To zdravilo vsebuje 30 mg sorbitola v eni napolnjeni injekcijski brizgi, kar je enako 50 mg/ml.

Upoštevati je treba aditivni učinek sočasnega jemanja zdravil, ki vsebujejo sorbitol (ali fruktozo), in sorbitola (ali fruktoze), ki ga vnesemo s hrano.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na 6 mg odmerka, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo Nyvepria

Zdravilo Nyvepria je namenjeno uporabi pri odraslih, starih 18 let ali več.

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je ena 6 miligramska subkutana injekcija (podkožna injekcija) z uporabo napolnjene injekcijske brizge, ki jo morate prejeti vsaj 24 ur po zadnjem odmerku kemoterapije na koncu vsakega cikla kemoterapije.

Samoinjiciranje zdravila Nyvepria

Mogoče se bo zdravnik odločil, da si zdravilo Nyvepria lahko injicirate sami. Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta pokazala, kako si ga boste injicirali sami. Če vas samoinjiciranja še niso naučili, si ga ne poskušajte injicirati sami.

Navodila za injiciranje zdravila Nyvepria si preberite v poglavju na koncu tega Navodila za uporabo.

Zdravila Nyvepria ne smete močno stresati, ker to lahko vpliva na njegovo delovanje.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Nyvepria, kot bi smeli

Če uporabite več zdravila Nyvepria, kot bi smeli, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Če ste si pozabili injicirati zdravilo Nyvepria

Če si zdravilo injicirate sami in ste pozabili uporabiti odmerek zdravila Nyvepria, se posvetujte z zdravnikom, da se bosta dogovorila, kdaj si morate injicirati naslednji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravniku morate nemudoma povedati, če se vam pojavi kateri od naslednjih neželenih učinkov:

- oteklost ali zabuhlost, manj pogosto odvajanje urina, težko dihanje, oteklost trebuha in občutek polnosti ter splošen občutek utrujenosti. Ti simptomi se na splošno pojavijo hitro.

To so lahko simptomi občasne motnje (pojavi se lahko pri do 1 od 100 oseb), imenovane sindrom kapilarne prepustnosti, ki povzroči puščanje krvi iz drobnih krvnih žilic v telesu, ki zahteva nujno zdravljenje.

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- bolečine v kosteh. Zdravnik vam bo povedal, kaj lahko vzamete za lajšanje bolečin v kosteh.
- slabost in glavoboli.

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- bolečina na mestu injiciranja.
- splošne bolečine ter bolečine v sklepih in mišicah.
- pojavijo se lahko nekatere spremembe v krvi, vendar jih zaznamo z rutinskimi krvnimi preiskavami. Število belih krvničk se vam lahko za krajše obdobje poveča. Število krvnih ploščic se vam lahko zmanjša, kar lahko povzroči nastajanje podplutb.
- bolečina v prsih, ki ni povezana s srčnimi boleznimi.

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- reakcije alergijske vrste, vključno s pordelostjo in zardevanjem, izpuščajem na koži in dvignjenimi predeli kože, ki srbijo.
- resne alergijske reakcije, vključno z anafilaksijo (oslabelost, padec krvnega tlaka, težave z dihanjem, otekanje obraza).
- povečana vranica (vranica je organ v trebuhu, levo od želodca, ki sodeluje pri proizvodnji in odstranjevanju krvnih celic ter je del imunskega sistema). Posvetujte se z zdravnikom, če se vam je prostornina zgornjega levega dela trebuha povečala.
- ruptura vranice, ki je lahko usodna. Pomembno je, da nemudoma pokličete svojega zdravnika, če se pojavi bolečina v zgornjem levem delu trebuha ali v predelu leve rame, saj je lahko povezana s težavami z vašo vranico.
- težave pri dihanju. Če kašljate, imate vročino in težko dihate, o tem obvestite svojega zdravnika.
- Sweetov sindrom (izbočena, boleča poškodba slivove barve na okončinah in včasih tudi na obrazu in vratu s povišano telesno temperaturo).
- kožni vaskulitis (vnetje krvnih žil v koži).
- okvara ledvic (imenovana glomerulonefritis).
- pordelost na mestu injiciranja.
- izkašljevanje krvi (hemoptiza).
- bolezni krvi (mielodisplastični sindrom [MDS] ali akutna mieloična levkemija [AML]).

Redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov

- vnetje aorte (velike žile, ki prenaša kri od srca po telesu), glejte poglavje 2.
- krvavitev iz pljuč (pljučna hemoragija).
- Stevens-Johnsonov sindrom, ki se lahko pojavi kot rdečkaste lise v obliki tarče ali krožne lise na trupu, pogosto z mehurčki na sredini, luščenje kože, razjede v ustih, grlu, nosu, genitalijah in očeh z možno predhodno vročino in gripi podobnimi simptomi. Če se vam pojavijo ti simptomi, prenehajte uporabljati zdravilo Nyvepria in se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali poiščite zdravniško pomoč. Glejte tudi poglavje 2.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Nyvepria

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na nalepki injekcijske brizge poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Zdravilo Nyvepria smete vzeti iz hladilnika in ga hraniti pri sobni temperaturi (pod 25 °C) do največ 15 dni. Ko injekcijsko brizgo vzamete iz hladilnika in le-ta doseže sobno temperaturo (pod 25 °C), jo morate bodisi v 15 dneh porabiti ali pa zavreči.

Ne zamrzujte. Zdravilo Nyvepria smete uporabiti, če je bilo pomotoma zamrznjeno eno samo obdobje, krajše od 24 ur.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je zdravilo motno ali da v njem plavajo delci.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Nyvepria

- Učinkovina je pegfilgrastim. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 6 mg pegfilgrastima v 0,6 ml raztopine.
- Pomožne snovi so natrijev acetat trihidrat, ledocetna kislina, sorbitol (E420), polisorbitat 20 in voda za injekcije (glejte poglavje 2 "Zdravilo Nyvepria vsebuje sorbitol (E420) in natrijev acetat").

Izgled zdravila Nyvepria in vsebina pakiranja

Zdravilo Nyvepria je bistra, brezbarvna raztopina za injiciranje brez vidnih delcev v napolnjeni injekcijski brizgi (6 mg/0,6 ml).

Vsaka škatla vsebuje 1 stekleno napolnjeno injekcijsko brizgo s pričvrščeno iglo iz nerjavečega jekla, pokrovčkom igle in avtomatičnim ščitnikom igle.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

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

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

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

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

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

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

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

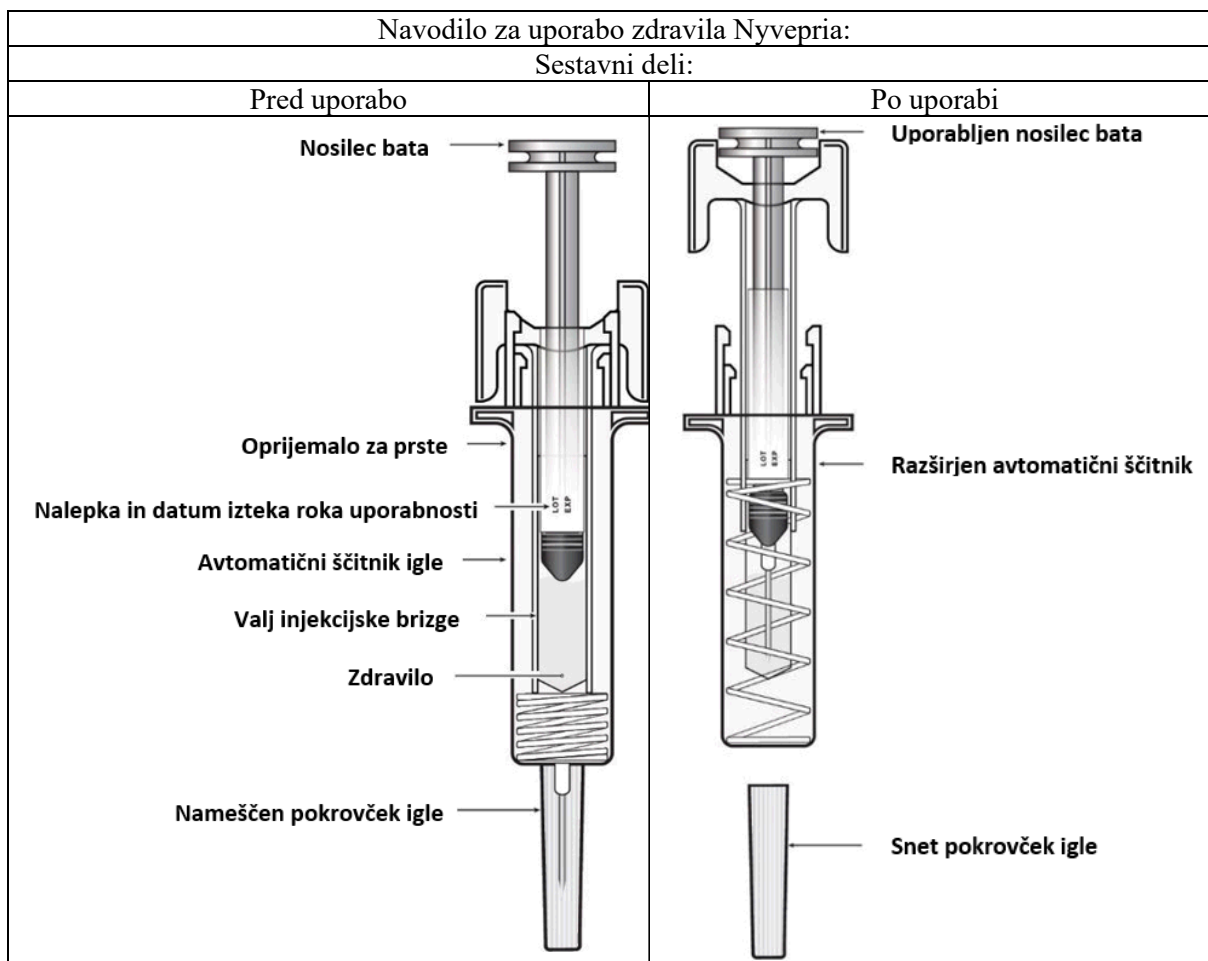
Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

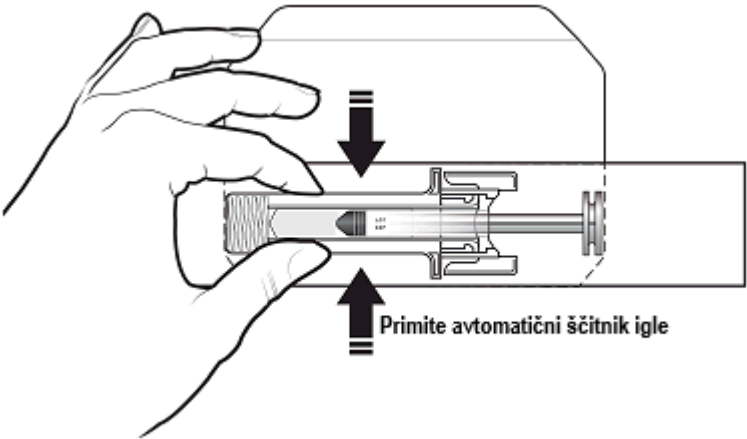
Drugi viri informacij

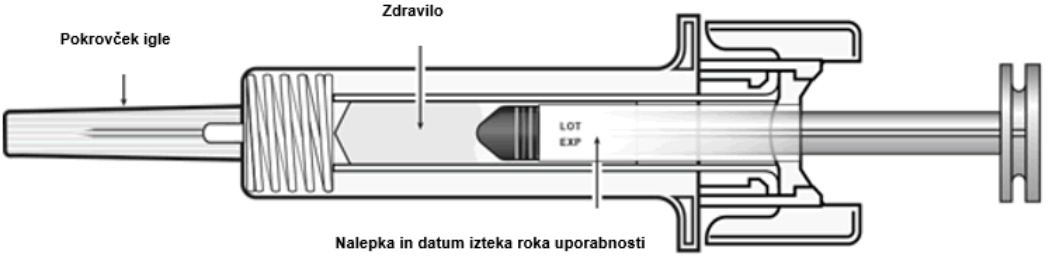
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.



Pomembno
Pred uporabo zdravila Nyvepria v napolnjeni injekcijski brizgi z avtomatskim ščitnikom igle preberite te pomembne informacije: • Pomembno je, da si injekcij ne dajete sami, dokler vas tega ne nauči zdravnik ali zdravstveni delavec. Če imate vprašanja o načinu injiciranja, prosite zdravnika ali zdravstvenega delavca za pomoč. • Prepričajte se, da je na škatli in nalepki napolnjene injekcijske igle navedeno ime Nyvepria. • Preverite škatlo in nalepko napolnjene injekcijske brizge in se prepričajte, da je jakost odmerka 6 mg (6 mg/0,6 ml). • Zdravilo Nyvepria se daje kot injekcija v tkivo tik pod kožo (subkutano injiciranje). ✗ Ne uporabite napolnjene injekcijske brizge, če je že pretekel zadnji dan navedenega meseca. ✗ Ne odstranite pokrovčka igle z napolnjene injekcijske brizge, dokler niste pripravljeni za injiciranje. ✗ Ne uporabite napolnjene injekcijske brizge, če je ta pred tem padla na trdo površino. Uporabite novo napolnjeno injekcijsko brizgo in se posvetujte s svojim zdravnikom ali zdravstvenim delavcem. ✗ Ne aktivirajte napolnjene injekcijske brizge pred injiciranjem. ✗ Ne odstranjujte prozornega avtomatičnega ščitnika igle z napolnjene injekcijske brizge. ✗ Ne odstranjujte nalepke z valja napolnjene injekcijske brizge pred injiciranjem zdravila. Če imate kakšna vprašanja, se obrnite na svojega zdravnika ali zdravstvenega delavca.

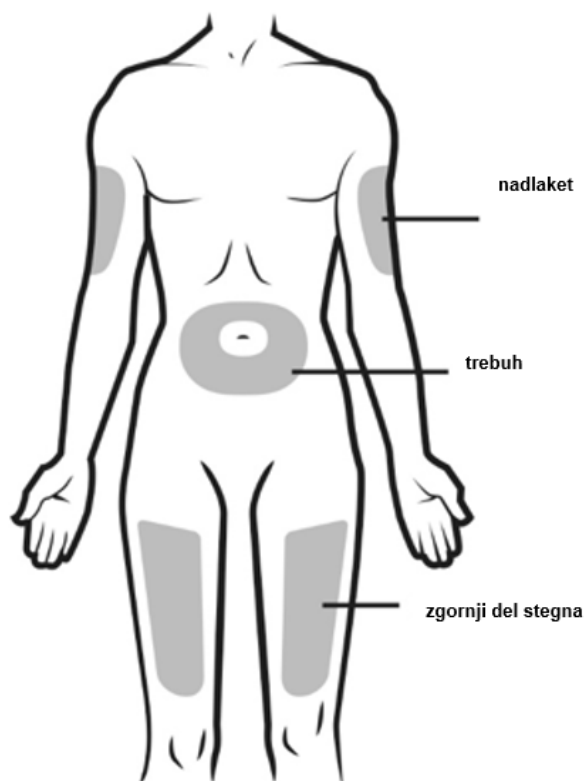
1. korak: Priprava	
A	Vzemite škatlo z napolnjeno injekcijsko brizgo iz hladilnika. Vzemite notranjo škatlo z napolnjeno injekcijsko brizgo iz zunanje škatle, tako da z nje odlepите pokrivno folijo, in pripravite opremo, potrebno za injiciranje: alkoholne zložence, kosem vate ali zloženeč gaze, obliž in vsebnik za ostre odpadke (ni priloženo). Da injiciranje ne bo neprijetno, pustite napolnjeno injekcijsko brizgo približno 30 minut pred injiciranjem na sobni temperaturi (ne nad 25 °C). Skrbno si umijte roke z milom in vodo. Novo napolnjeno injekcijsko brizgo in ostalo opremo položite na čisto, dobro osvetljeno delovno površino. ✗ Ne ogrevajte brizge z viri toplote kot sta vroča voda ali mikrovalovna pečica. ✗ Napolnjene injekcijske brizge ne puščajte izpostavljene neposredni sončni svetlobi. ✗ Napolnjene injekcijske brizge ne stresajte. • Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte nedosegljivo otrokom!

B	Odprite notranjo škatlo z injekcijsko brizgo, tako da z nje odlepите pokrivno folijo. Napolnjeno injekcijsko brizgo vzemite iz škatle tako, da jo primete za avtomatični ščitnik igle.  Primate avtomatični ščitnik igle Zaradi varnosti: ✗ Ne primite brizge za nosilec bata. ✗ Ne primite brizge za pokrovček igle.
---	--

C	Preglejte zdravilo in napolnjeno injekcijsko brizgo.  ✗ Napolnjene injekcijske brizge ne uporabite, če: • je zdravilo motno ali so v njem delci. Biti mora bistra in brezbarvna tekočina. • se katerikoli del zdi počen ali zlomljen. • pokrovček igle manjka ali ni trdno nameščen. • je že pretekel zadnji dan meseca, navedenega v datumu izteka roka uporabnosti, ki je natisnjen na nalepki. V vsakem od teh primerov se posvetujte s svojim zdravnikom ali zdravstvenim delavcem.
---	--

2. korak: Pripravite se

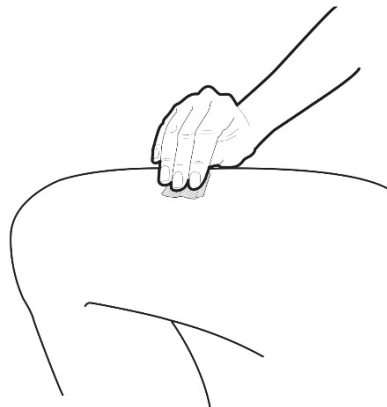
A Temeljito si umijte roke. Pripravite in očistite mesto za injiciranje.



Zdravilo lahko injicirate v:

- zgornji del stegna.
- trebuh (razen v predelu 5 cm okrog popka).
- zunanji del nadlakta (le v primeru, če vam injekcijo da kdo drug).

Mesto injiciranja očistite z alkoholnim zložencem. Pustite, da se koža posuši.

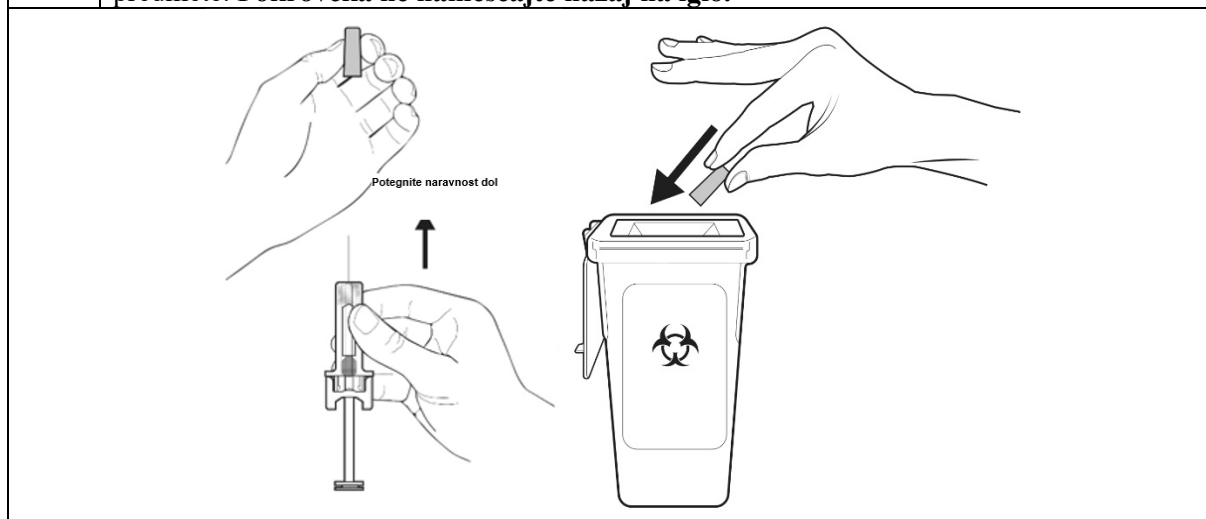


✗ Pred injiciranjem se **ne dotikajte** mesta injiciranja.



Ne injicirajte v predele, kjer je koža občutljiva, podpluta, pordela ali trda. Izognite se injiciranju v predele, kjer so brazgotine ali strije.

B	Napolnjeno injekcijsko brizgo držite za avtomatični ščitnik igle. Skrbno potegnite pokrovček igle naravnost z nje in proč od vašega telesa. Zavržite pokrovček igle v vsebnik za ostre predmete. Pokrovčka ne nameščajte nazaj na iglo.
---	--

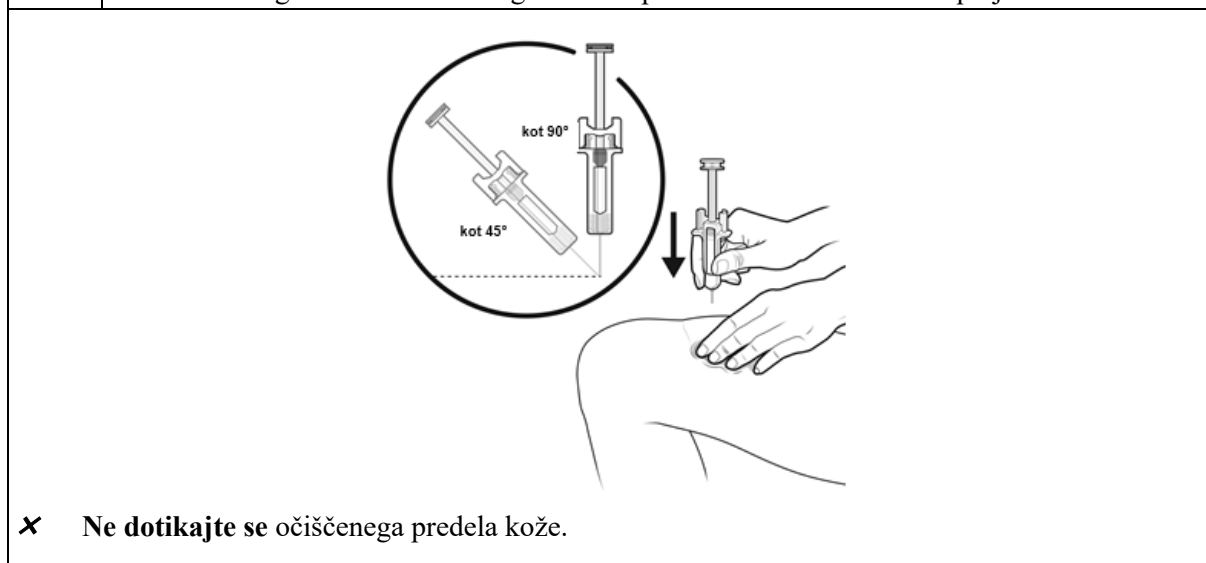


C	Stisnite mesto injiciranja, da boste ustvarili trdno površino.
---	--



3. korak: Injiciranje

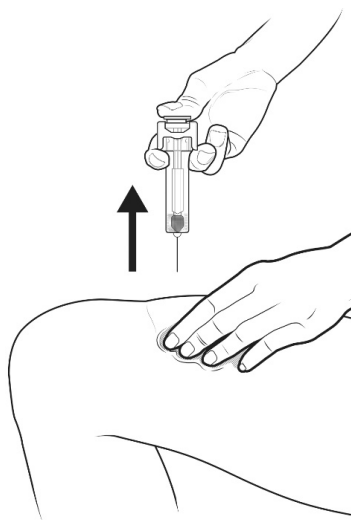
A	Držite kožno gubo. ZABODITE iglo v kožo pod kotom od 45 do 90 stopinj.
---	--



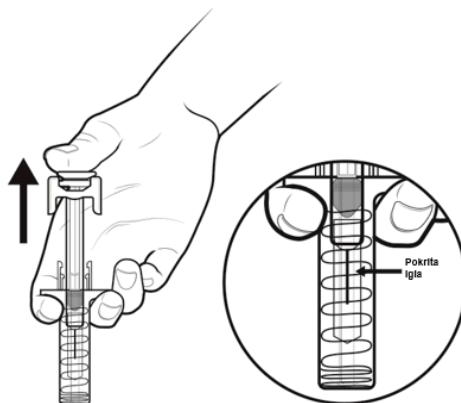
B POTISKAJTE nosilec bata počasi in s stalnim pritiskom, dokler ne doseže dna.



C Ko je injekcijska brizga prazna, brizgo ODMAKNITE s kože.



Ko boste nosilec bata spustili, bo avtomatični ščitnik igle injekcijske brizge varno pokril injekcijsko iglo.



✗ Pokrovčka igle **ne nameščajte** nazaj na uporabljeno injekcijsko brizgo.

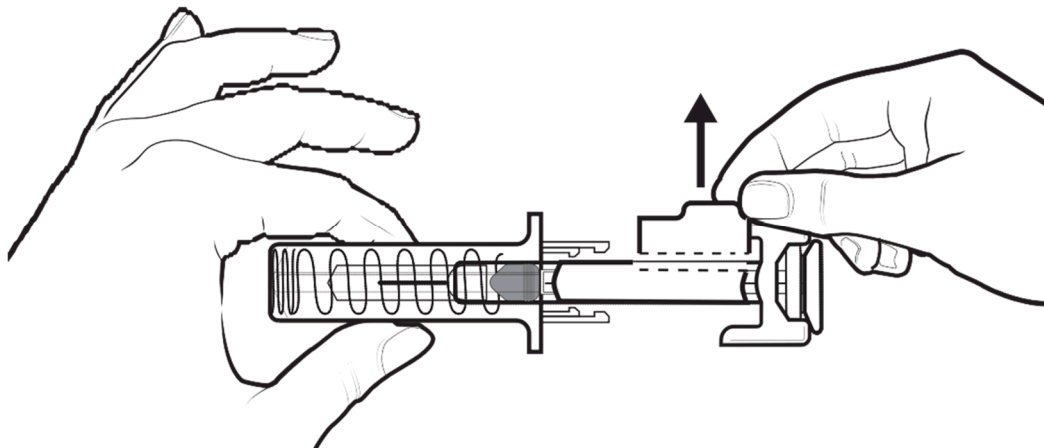


Ko odstranite injekcijsko brizgo in če je videti, kot da je zdravilo še vedno v valju brizge, to pomeni, da niste prejeli celotnega odmerka. Takoj pokličite svojega zdravnika ali zdravstvenega delavca.

Samo za zdravstveno osebje

Zaščiteno ime in številko serije uporabljenega zdravila je treba jasno zabeležiti v bolnikovi dokumentaciji.

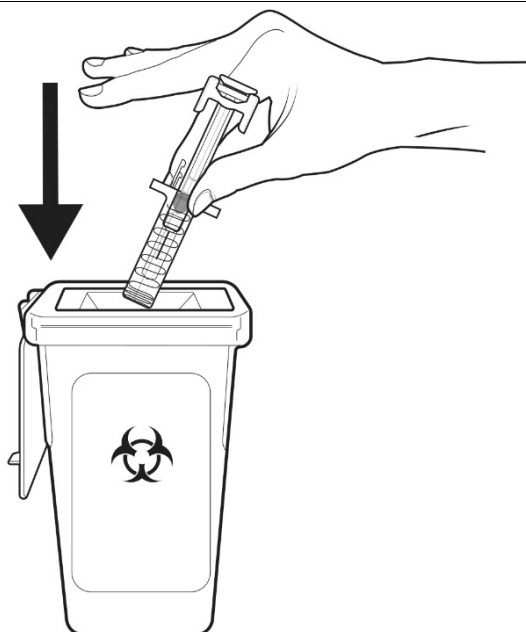
Odstranite in shranite nalepko z napolnjene injekcijske brizge.



Obrnite nosilec bata tako, da nalepko premaknete na mesto, s katerega jo boste lahko odstranili.

4. korak: Zaključek

A | Zavrzite uporabljeno injekcijsko brizgo in drugo opremo v vsebnik za ostre odpadke.



Zdravila morate zavreči v skladu z lokalnimi predpisi. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

Brizgo in vsebnik za ostre odpadke shranjujte nedosegljivo otrokom!

- × Napolnjene injekcijske brizge **ne smete** uporabiti znova.
- × Napolnjenih injekcijskih brizg **ne smete** reciklirati ali jih zavreči med gospodinjske odpadke.

B | Preverite mesto injiciranja.

Če opazite kri, na mesto injiciranja pritisnite s kosmom vate ali zložencem gaze. Mesta injiciranja **ne drgnite**. Če je potrebno, namestite obliž.