

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nyvepria 6 mg soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută conține 6 mg pegfilgrastim* 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 tehnologie ADN 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 pre-umplută conține 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, fără particule vizibile.

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 mieloid cronice și a sindroamelor mielodisplazice).

4.2 Doze și mod de administrare

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

Doze

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

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

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

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea pegfilgrastim 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.

Mod de administrare

Nyvepria se injectează subcutanat.

Injectiile 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 avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Datele clinice limitate sugerează un efect comparabil asupra timpului de recuperare al 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 pegfilgrastim nu au fost stabilite în LMA; prin urmare trebuie folosit cu atenție la acest grup de pacienți.

Factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (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 pegfilgrastim nu au fost studiate la pacienții cu sindroame mielodisplazice, leucemie mieloidă cronică și la cei cu LMA secundară; prin urmare, nu trebuie utilizată la astfel de pacienți. Trebuie acordată o atenție specială diagnosticului diferențial între transformarea blastică a leucemiei mieloide cronice și LMA.

Siguranța și eficacitatea administrării pegfilgrastim la bolnavii cu LMA *de novo* cu vârsta sub 55 de ani cu citogeneză t(15;17) nu au fost stabilite.

Siguranța și eficacitatea pegfilgrastim 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

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

Apariția unor semne respiratorii, cum sunt tusea, febra și dispneea, în asocieră 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, pegfilgrastim va fi întrerupt 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 retragerea acestora. Se recomandă monitorizarea sumarului de urină.

Sindromul de permeabilitate capilară

După administrarea G-CSF s-a raportat sindrom de permeabilitate capilară care este caracterizat prin hipotensiune arterială, hipoalbuminemie, edeme 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 întregi este menținută conform regimului prestabilit. Se recomandă monitorizarea regulată a numărului de trombocite și a hematocritului. Medicamente antineoplazice despre care se știe că produc trombocitopenie severă, în monoterapie sau în combinație, trebuie administrați cu precauție.

Sindrom mielodisplazic și leucemie mieloidă acută la pacienți cu cancer de sân și cancer pulmonar

În perioada studiului observațional de după punerea pe piață, pegfilgrastim 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 de sân și cancer pulmonar (vezi pct. 4.8). Pacienții cu cancer mamar și pulmonar trebuie monitorizați pentru semne și simptome ale SMD/LMA.

Siclemie

La pacienții cu siclemie sau cu siclemie în formă heterozigotă, au fost asociate crize de siclemie în legătură 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 să fie atenți la posibila asociere a acestui medicament cu splenomegalia și crizele vaso-ocluzive.

Leucocitoză

Un număr de leucocite (LEU) de $100 \times 10^9/l$ 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, număratoarea LEU trebuie efectuată la intervale regulate de-a lungul terapiei. Dacă numărul de leucocite depășește limita inferioară așteptată de $50 \times 10^9/l$, acest medicament trebuie întrerupt imediat.

Reacții de 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 întrerupe permanent 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

atență a pacientului timp de mai multe zile.

Sindromul Stevens-Johnson

Sindromul Stevens-Johnson (SJS), care poate pune viața în pericol sau poate fi letal, a fost raportat rar în asocieră cu tratamentul cu pegfilgrastim. În cazul în care un pacient a dezvoltat SJS în urma utilizării pegfilgrastim, pacientul respectiv nu trebuie să reînceapă tratamentul cu pegfilgrastim în niciun moment (vezi și pct. 4.8).

Potențial imunogenic

Similar tuturor proteinelor folosite în scop terapeutic există un potențial imunogenic. Ratele de generare a anticorpilor față de pegfilgrastim sunt în general scăzute. 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, durere la nivelul spatelui și creștere a valorilor markerilor inflamatori (de exemplu proteina C reactivă și numărul LEU). În majoritatea cazurilor, aortita a fost diagnosticată prin scanare de tomografie computerizată (CT) și s-a vindecat după întreruperea administrării de G-CSF (vezi și pct. 4.8).

Alte atenționări

Nu s-au evaluat în mod adecvat siguranța și eficacitatea pegfilgrastim în mobilizarea celulelor progenitoare din sânge 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.

Sorbitol

Nyvepria conține 30 mg de sorbitol în fiecare seringă preumplută, echivalentul a 50 mg/ml. Efectul aditiv al produselor care conțin sorbitol (sau fructoză) administrate concomitent și aportul alimentar de sorbitol (sau fructoză) trebuie să fie luate în considerare.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză de 6 mg, adică practic “nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Datorită sensibilității potențiale a celulelor mieloide cu diviziune rapidă la chimioterapia citotoxică, pegfilgrastim trebuie administrat cu cel puțin 24 de ore după administrarea chimioterapiei citotoxice. În studiile clinice, pegfilgrastim a fost administrat în condiții de siguranță cu 14 zile înaintea chimioterapiei. Folosirea simultană de pegfilgrastim cu orice medicament chimioterapic nu a fost evaluată la bolnavi. 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 specific posibilele interacțiuni cu alți factori de creștere hematopoietici și citokine.

Potențialul interacțiunii cu litiu, care promovează, de asemenea, eliberarea neutrofilelor, nu a fost

studiat specific. Nu există nici o dovadă că o asemenea interacțiune ar fi periculoasă.

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

Nu au fost efectuate studii de interacțiune specifică sau privind metabolizarea, totuși, studiile clinice nu au indicat nici o interacțiune a pegfilgrastim cu orice alte medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există sau sunt limitate datele privind utilizarea pegfilgrastimului la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Pegfilgrastim nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârstă fertilă care nu utilizează metode contraceptive.

Alăptarea

Informațiile referitoare la excreția pegfilgrastim/metaboliților acestuia în laptele uman sunt insuficiente, un risc asupra nou-născuților/sugarilor nu poate fi exclus. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea fie de a întrerupe/opri tratamentul cu pegfilgrastim ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru mamă.

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

Nyvepria 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 frecvent $\geq 1/10$) și durerea musculoscheletică (frecvent $\geq 1/100$, $< 1/10$) au fost reacțiile adverse cel mai frecvent raportate. Durerea osoasă a fost, în general, de gravitate 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 frecvent $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). La pacienții care primesc pegfilgrastim pot apărea reacții alergice grave, inclusiv anafilaxie (mai puțin frecvent) (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 ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) la pacienții neoplazici la care se utilizează chimioterapie după administrarea de G-CSF; vezi pct 4.4 și secțiunea de mai jos "Descrierea anumitor reacții adverse".

Splenomegalia, în general asimptomatică, este mai puțin frecventă.

Ruptura splenică, inclusiv unele cazuri letale, este mai puțin frecvent raportată 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 SDR, care pot fi letale (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate cazuri izolate de criză siclemică la pacienții cu siclemie în formă heterozigotă sau cu siclemie (mai puțin frecvent la pacienții cu siclemie) (vezi pct. 4.4).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

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

Baza de date MedDra pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse			
	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100, <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1 000, <1/100)	Rare (≥1/10 000, <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 imun			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
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	Greață ¹			

Baza de date MedDra pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse			
	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100, <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1 000, <1/100)	Rare (≥1/10 000, <1/1 000)
gastrointestinale				
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat		Dermatită de contact ¹	Sindrom Sweet (dermatoză neutrofilică febrilă acută) ^{1, 2} ; Vasculită cutanată ^{1, 2}	Sindromul Stevens- Johnson
Tulburări musculoscheleti ce și ale țesutului conjunctiv	Durere osoasă	Durere musculoscheletică (mialgie, artralgie, dureri ale extremităților, dorsalgii, durere musculoscheletică , durere cervicală)		
Tulburări renale și ale căilor urinare			Glomerulonefrită ²	
Tulburări generale și la nivelul la locului de administrare		Durere la locul injectării ¹ Reacții la locul aplicării ¹ Durere toracică alta decât durerea cardiacă	Reacții la locul injectării ²	
Investigații diagnostice			Creșteri ale valorilor lactat dehidrogenazei și fosfatazei alcaline ¹ ; Creșteri pasagere ale valorilor testelor funcției hepatice pentru ALT sau AST ¹	

¹ A se vedea secțiunea de mai jos "Descrierea anumitor reacții adverse".

² Această reacție adversă a fost identificată prin supraveghere 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 care au primit pegfilgrastim în nouă studii clinice randomizate.

Descrierea anumitor reacții adverse

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

Au fost raportate, mai puțin frecvent evenimente adverse constând în vasculită cutanată la pacienți tratați cu pegfilgrastim. Mecanismul vasculitei la pacienții care primesc pegfilgrastim nu este cunoscut.

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

Au fost raportate cazuri frecvente de leucocitoză ($LEU > 100 \times 10^9/l$) (vezi pct. 4.4)

Creșteri reversibile ușoare până la moderate ale valorilor acidului uric și fosfatazei alcaline, fără efecte clinice asociate au fost mai puțin frecvente: creșteri 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 temporare 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 asupra pacienților cu cancer de sân și cancer pulmonar (vezi pct. 4.4).

Frecvent, au fost raportate cazuri de trombocitopenie.

În condițiile de utilizare a 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 (92%) la copiii mai mici cu vârste cuprinse între 0-5 ani 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 $\mu g/kg$ 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 mici de pegfilgrastim.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

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

G-CSF uman 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 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 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, dublu-orb la pacienți cu cancer de sân stadiul II-IV cu risc crescut, aflate sub terapie mielosupresivă constând în doxorubicină și docetaxel, folosirea 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 până la 7 zile și o incidență a neutropeniei febrile de 30-40%. Într-un studiu (n=157) care a folosit o doză fixă de 6 mg pegfilgrastim, 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 zile, ÎI 95% -0,15, 0,63). În întreg studiul, incidența neutropeniei febrile a fost de 13% la pacienții tratați cu pegfilgrastim față de 20% la cele cu filgrastim (diferență 7%, ÎI 95% -19%, 5%). În al doilea studiu (n=310), care a folosit o doză ajustată după 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, ÎI 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%, ÎI 95% -16,8%, -1,1%).

Într-un studiu placebo-controlat, dublu orb la pacienți cu cancer de sân, 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/m² la intervale de 3 săptămâni pentru 4 cicluri). Nouă sute douăzeci și opt de pacienți au fost randomizate pentru a primi fie 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 randomizate pentru a primi pegfilgrastim față de cele cărora li s-a administrat placebo (1% comparativ cu 17%, p < 0,001). Incidența spitalizărilor și a terapiei antiinfecțioase iv 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).

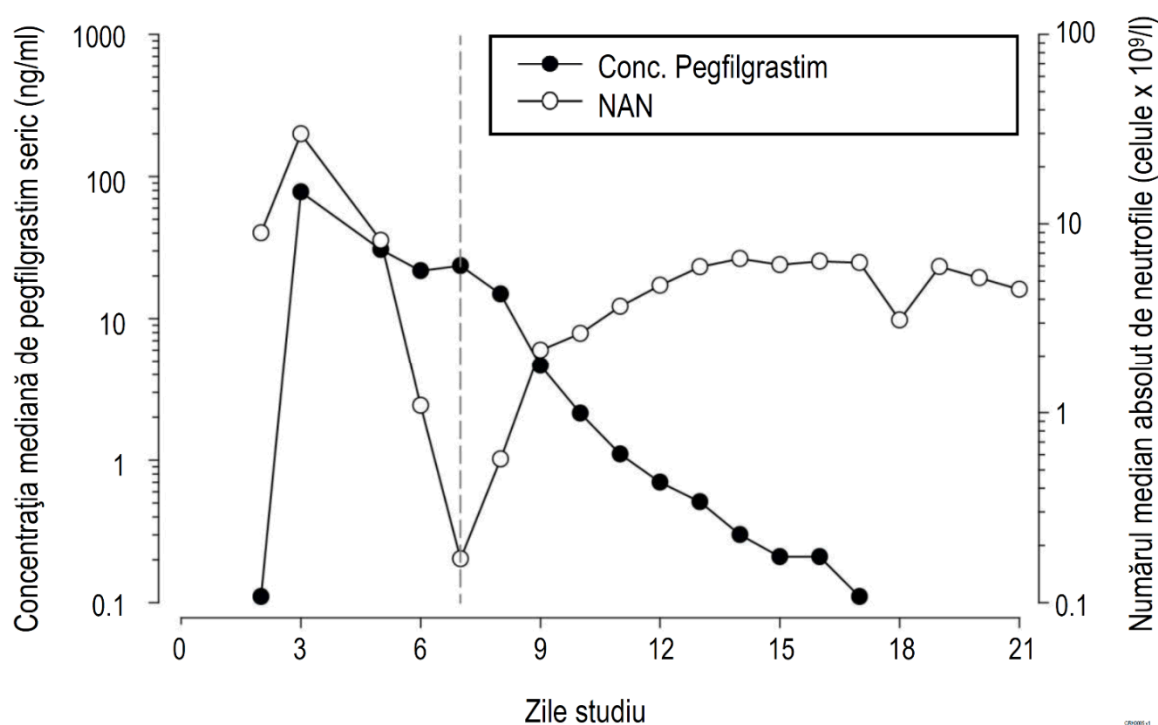
Un studiu mic (n=83), de fază II-a, randomizat, dublu-orb la pacienți cărora li s-a administrat chimioterapie pentru leucemie acută mieloidă *de novo*, a comparat pegfilgrastimul (doză unică de 6 mg) cu filgrastimul, administrat în timpul chimioterapiei de inducție. Timpul median de revenire din neutropenia severă a fost estimat la 22 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, deschis, la pacienții copii și adolescenți cu sarcom cărora li s-a administrat 100 µg/kg pegfilgrastim 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 <0,5×10⁹/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 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 ani (70%, respectiv 33%) și adulți (vezi pct 4.8 și 5.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După o singură doză subcutană de pegfilgrastim, concentrația serică maximă apare la 16-120 ore după administrare, iar în timpul perioadei de neutropenie de după chimioterapia mielosupresivă, concentrațiile serice de pegfilgrastim sunt menținute. Eliminarea pegfilgrastimului este neliniară față de doză; 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 autoreglat de clearance, concentrația serică de pegfilgrastim scade repede la apariția 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



Datorită mecanismului de clearance mediat de neutrofile, nu se așteaptă ca farmacocinetica pegfilgrastimului să fie afectată de insuficiența renală sau hepatică. Într-un studiu deschis unidoză (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 în vârstă (> 65 de ani) este similară cu cea de la adulți.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica pegfilgrastimului a fost studiată la 37 pacienți copii și adolescenți cu sarcom, cărora li s-au administrat 100 μg/kg pegfilgrastim după încheierea chimioterapiei VAdriaC/IE. Cel mai tânăr grup de vârstă (0-5 ani) a avut o expunere medie mai mare la pegfilgrastim (ASC) (± Deviație Standard) ($47,9 \pm 22,5 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$) decât copiii mai mari cu vârsta cuprinsă între 6-11 ani și între 12-21 ani ($22,0 \pm 13,1 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$, respectiv, $29,3 \pm 23,2 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$) (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 de sân stadiul II-IV cu risc crescut, cărora li s-au administrat 100 μg/kg pegfilgrastim 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 embrion-fetală (pierdere embrionară) la doze cumulative de aproximativ 4 ori doza recomandată la om și care nu s-au observat când iepurii gestați au fost expuși 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. La om, relevanța acestor date nu este cunoscută.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acetat de sodiu trihidrat
Acid acetic glacial
Sorbitol (E420)
Polisorbat 20
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).

Nyvepria poate fi păstrat la temperatura camerei (nu peste 25°C) pentru o perioadă unică de până la 15 zile. Nyvepria lăsat la temperatura camerei peste 15 zile 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 Nyvepria.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Seringă preumplută (din sticlă de tip I) cu un piston din cauciuc, ac din oțel inoxidabil și cu un capac pentru ac cu protecție automată a acului. Opritorul pistonului seringii cu Nyvepria și capacul acului nu sunt fabricate din latex de cauciuc natural.

Fiecare seringă preumplută pentru administrare manuală conține 0,6 ml soluție injectabilă.

Cutie cu o seringă preumplută.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Înainte de utilizare, soluția de Nyvepria trebuie inspectată vizual pentru evidențierea de particule. Numai o soluție care este limpede și incoloră trebuie injectată.

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

Permiteți seringii preumplute să ajungă la temperatura camerei timp de 30 de minute înainte de injectare.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1486/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 18 noiembrie 2020

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 SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL 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 SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

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 acestora 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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nyvepria 6 mg soluție injectabilă
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: acetat de sodiu trihidrat, acid acetic glacial, sorbitol (E420), polisorbat 20, apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMĂ FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 seringă preumplută de unică folosință cu protecție automată a acului.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Important: citiți prospectul înainte de utilizarea seringii preumplute.

Pentru administrare subcutanată.

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 în ambalajul original pentru a fi protejat 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

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1486/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

Ridicați aici pentru a deschide.

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Nyvepria

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

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE CUTIA UNITĂȚII SERINGII

CUTIE UNITATE SERINGĂ PENTRU SERINGĂ CU DISPOZITIV AUTOMAT DE PROTECȚIE A ACULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nyvepria 6 mg soluție injectabilă
pegfilgrastim

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Important: citiți prospectul înainte de utilizarea seringii preumplute.
Pentru administrare subcutanată.

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 agitatea puternică.

8. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

Ridicați aici pentru a deschide.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE SERINGĂ CONȚINUTĂ

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

Nyvepria 6 mg injecție
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

0,6 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Pfizer Europe MA EEIG

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Nyvepria 6 mg soluție injectabilă pegfilgrastim

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 nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

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

1. Ce este Nyvepria și pentru ce se utilizează

Nyvepria conține substanța activă pegfilgrastim. Acesta se utilizează la pacienții tratați prin chimioterapie citotoxică (medicamente care distrug celulele cu creștere rapidă), pentru reducerea duratei neutropeniei (număr mic de neutrofile, un tip de celule albe din sânge) și pentru reducerea neutropeniei febrile (număr mic de celule albe din sânge și febră). Nyvepria se utilizează la pacienți cu vârsta de 18 ani și peste.

Celulele albe din sânge sunt importante în lupta împotriva infecțiilor. Dacă numărul celulelor albe din sânge scade prea mult din cauza chimioterapiei citotoxice care vi se administrează, corpul dumneavoastră este posibil să nu poată lupta împotriva microorganismelor, și acest lucru determină șanse crescute de infecție. Pegfilgrastim este foarte asemănător unei proteine naturale din corp, denumită factor de stimulare a coloniei de granulocite, și acționează încurajând producerea mai multor celule albe de către măduva dumneavoastră osoasă, celule care ajută corpul să lupte împotriva infecțiilor.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Nyvepria

Nu utilizați Nyvepria

- 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 Nyvepria, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- dacă ați avut recent o infecție pulmonară gravă (pneumonie), lichid în plămâni (edem pulmonar), inflamație a plămânilor (boală pulmonară interstițială) sau o radiografie pulmonară anormală (infiltetrație pulmonară).
- dacă aveți cunoștință despre modificarea oricărui număr al celulelor sanguine (de exemplu creșterea numărului de globule albe sanguine sau anemie) sau scăderea numărului de plachete

sanguine (trombocitopenie), care determină reducerea capacității sângelui dumneavoastră de a se coagula. Doctorul dumneavoastră poate dori să vă monitorizeze îndeaproape.

- dacă aveți anemie cu celule în formă de seceră (siclemie). Doctorul dumneavoastră vă va monitoriza îndeaproape această afecțiune.

În timp ce utilizați Nyvepria, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- dacă sunteți un pacient cu cancer de sân sau cancer pulmonar, pegfilgrastim 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 ușoară.
- dacă prezentați o reacție alergică, inclusiv slăbiciune, scăderea tensiunii arteriale, dificultăți de respirație, umflarea feței, buzelor, limbii sau a altor părți ale corpului (anafilaxie), roșeață și înroșirea feței, erupții trecătoare pe piele și porțiuni ale pielii care prezintă mâncărimi.
- dacă prezentați tuse sau febră și dificultăți de respirație. Acestea pot fi semne ale sindromului de detresă respiratorie acută (SDRA).
- dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse:
 - umflături localizate sau generalizate, urinări mai puțin frecvente, dificultăți de respirație, umflare a abdomenului (burții) însoțită de o senzație de plenitudine și 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.
- dacă 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).
- dacă prezentați febră, durere abdominală, stare generală de rău și durere de spate, întrucât acestea pot fi simptome ale inflamării aortei (vasul mare de sânge care transportă sângele de la inimă în tot corpul). Această afecțiune poate apărea rar la pacienții cu cancer și la donatorii sănătoși.

Medicul dumneavoastră vă va verifica în mod regulat sângele și urina deoarece Nyvepria poate vătăma rinichii dumneavoastră (glomerulonefrită).

Au fost raportate reacții severe la nivelul pielii (sindromul Stevens-Johnson, o afecțiune a pielii care cauzează vezicule dureroase și ulcerații la nivelul pielii și al membranelor mucoase, în special în interiorul gurii) în asociere cu utilizarea pegfilgrastim. Opriti utilizarea Nyvepria și obțineți imediat îngrijiri medicale dacă observați oricare dintre aceste simptome: pete roșii în formă de țintă sau circulare, adesea cu bășici centrale pe trunchi, exfolierea pielii, ulcerații la nivelul gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor, care pot fi precedate de febră și simptome asemănătoare gripei. Vezi pct. 4.

Trebuie să vorbiți cu doctorul dumneavoastră despre riscurile de a dezvolta cancer de sânge. Dacă aveți un cancer al sângelui sau medicul dumneavoastră v-a spus că este posibil să dezvoltați un astfel de cancer, nu trebuie să utilizați Nyvepria decât dacă vă recomandă medicul dumneavoastră.

Lipsa răspunsului la pegfilgrastim

În cazul în care tratamentul cu pegfilgrastim nu funcționează, doctorul dumneavoastră va investiga motivele pentru care s-a întâmplat acest lucru, inclusiv dacă ați dezvoltat anticorpi care neutralizează activitatea pegfilgrastimului.

Copii și adolescenți

Utilizarea Nyvepria nu este recomandată la copii și adolescenți, întrucât nu există date suficiente privind siguranța și eficacitatea acestuia.

Nyvepria 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

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nyvepria nu a fost studiat la femei gravide. Drept urmare, este posibil ca medicul să decidă că nu trebuie să utilizați acest medicament.

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Nyvepria.

Dacă medicul dumneavoastră nu vă spune altfel, trebuie să opriți alăptarea dacă folosiți Nyvepria.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nyvepria nu are nici un efect sau are un efect neglijabil asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Nyvepria conține sorbitol (E420) și sodiu

Acest medicament conține 30 mg sorbitol per fiecare seringă preumplută, care este echivalent cu 50 mg/ml. Efectul aditiv al medicamentelor administrate concomitent care conțin sorbitol (sau fructoză) și aportul alimentar de sorbitol (sau fructoză) trebuie să fie luate în considerare.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol de (23 mg) per doză de 6 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Nyvepria

Nyvepria se folosește la adulți cu vârsta de 18 ani și peste.

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

Doza recomandată este de o injecție subcutană (injecție sub piele) de 6 mg utilizând o seringă preumplută și trebuie administrată la cel puțin 24 ore după ultima doză de chimioterapie de la sfârșitul fiecărui ciclu de chimioterapie.

Auto-injectarea Nyvepria

Medicul dumneavoastră poate decide că este mai bine pentru dumneavoastră să vă injectați Nyvepria singur. Medicul sau asistenta medicală vă vor arăta cum să îl injectați singur. Nu încercați să îl injectați singur dacă nu ați fost în prealabil instruit pentru aceasta.

Pentru instrucțiuni despre modul de injectare al Nyvepria, citiți secțiunea de la sfârșitul acestui prospect.

Nu agitați puternic Nyvepria deoarece aceasta îi poate afecta activitatea.

Dacă utilizați Nyvepria mai mult decât trebuie

Dacă utilizați mai mult Nyvepria decât trebuie, contactați medicul, farmacistul sau asistenta medicală pentru recomandări.

Dacă uitați să utilizați Nyvepria

Dacă ați uitat să vă administrați doza de Nyvepria, contactați medicul pentru a discuta când va trebui să vă injectați următoarea doză.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la 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.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse:

- umflături localizate sau generalizate, urinări mai puțin frecvente, dificultăți respiratorii, umflături la nivelul abdomenului (burții) 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 (poate afecta până la 1 din 100 de persoane) numită sindrom de permeabilitate capilară, care face ca sângele să iasă din vasele mici de sânge în corpul dumneavoastră și care necesită tratament de urgență.

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- durere osoasă. Medicul vă va spune ce să luați pentru a ușura această durere.
- greață și dureri de cap.

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 de 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.
- durere în piept neasociată cu afecțiuni ale inimii.

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane

- reacții de tip alergic, cum sunt roșeață și înroșirea feței, erupții trecătoare pe piele și urticarie cu mâncărimi.
- reacții alergice grave, inclusiv anafilaxie (slăbiciune, scăderea tensiunii arteriale, greutate în respirație, umflarea feței).
- mărire în dimensiuni a splinei (splina este un organ situat în abdomen, în partea stângă față de stomac, care este implicată în producerea și eliminarea celulelor sângelui și face parte din sistemul imunitar). Spuneți medicului dumneavoastră dacă prezentați o creștere a volumului din partea superioară stângă a abdomenului.
- ruptură splenică, care poate fi letală. Este important să vă contactați medicul imediat dacă prezentați 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 respiratorii, spuneți medicului.
- sindromul Sweet (leziuni colorate, reliefate, dureroase la nivelul membrelor și câteodată la nivelul feței și gâtului, cu febră).
- vasculită cutanată (inflamarea vaselor de sânge din piele).
- vătămare a rinichilor (numită glomerulonefrită).
- roșeață la locul de injectării.
- expectorație cu sânge (hemoptizie).
- tulburări ale sângelui (sindrom mielodisplazic [SMD] sau leucemie mieloidă acută [LMA]).

Rare: pot afecta până la 1 din 1 000 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).
- sindromul Stevens-Johnson se poate manifesta sub formă de pete roșii în formă de țintă sau circulare, adesea cu bășici centrale pe trunchi, cu exfolierea pielii, ulceratii la nivelul gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor, care pot fi precedate de febră și simptome asemănătoare gripei. Opriți utilizarea Nyvepria dacă dezvoltați aceste simptome și contactați

medicul sau obțineți 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 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 Nyvepria

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

Puteți scoate Nyvepria din frigider și să îl țineți la temperatura camerei (nu peste 25°C) pentru cel mult 15 zile. Odată scoasă din frigider și ținută la temperatura camerei (nu peste 25°C), o seringă trebuie fie folosită în interval de 15 zile, fie aruncată.

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

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

Nu utilizați acest medicament dacă observați că soluția este tulbure sau dacă există particule în ea.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere 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 Nyvepria

- Substanța activă este pegfilgrastim. Fiecare seringă preumplută conține pegfilgrastim 6 mg în 0,6 ml soluție.
- Celelalte componente sunt acetat de sodiu trihidrat, acid acetic glacial, sorbitol (E420), polisorbitat 20 și apă pentru preparate injectabile (vezi pct. 2, „Nyvepria conține sorbitol (E420) și acetat de sodiu”).

Cum arată Nyvepria și conținutul ambalajului

Nyvepria este o soluție injectabilă limpede incoloră, fără particule vizibile, în seringă preumplută (6 mg/0,6 ml).

Fiecare cutie conține o seringă preumplută din sticlă de tip I cu un ac din oțel inoxidabil atașat, capac pentru ac și un dispozitiv automat de protecție a acului.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles
Belgia

Fabricantul

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

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

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

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

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

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

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

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

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

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

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

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

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

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

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

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

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

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

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

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

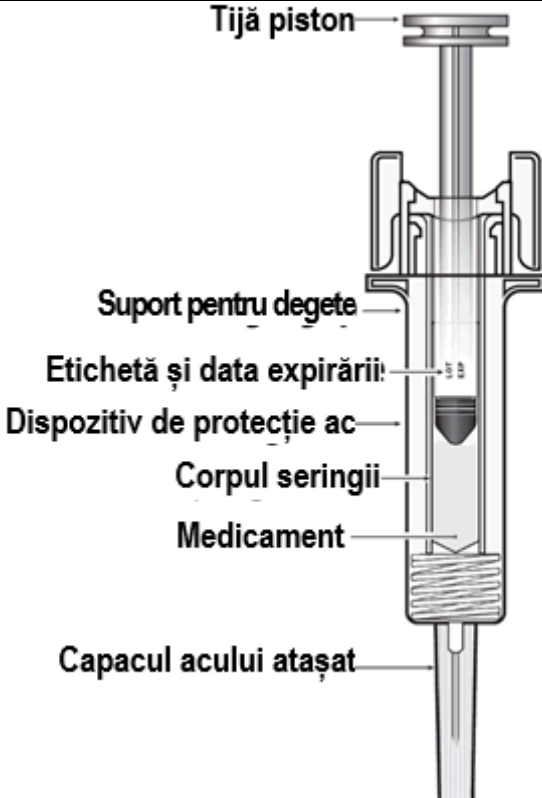
Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

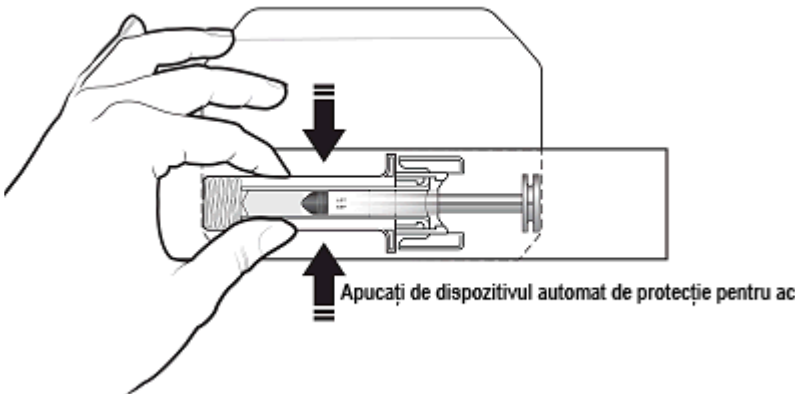
Acest prospect a fost revizuit în

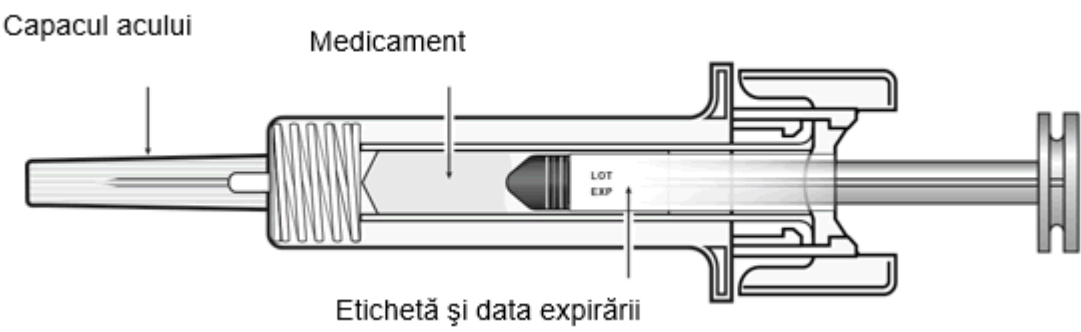
Alte surse de informații

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

Instrucțiuni pentru utilizarea Nyvepria:	
Prezentarea componentelor:	
Înainte de utilizare	După utilizare
 Tijă piston Suport pentru degete Etichetă și data expirării Dispozitiv de protecție ac Corpul seringii Medicament Capacul acului atașat	 Tijă piston folosit Dispozitiv de protecție ac extins Capacul acului detașat

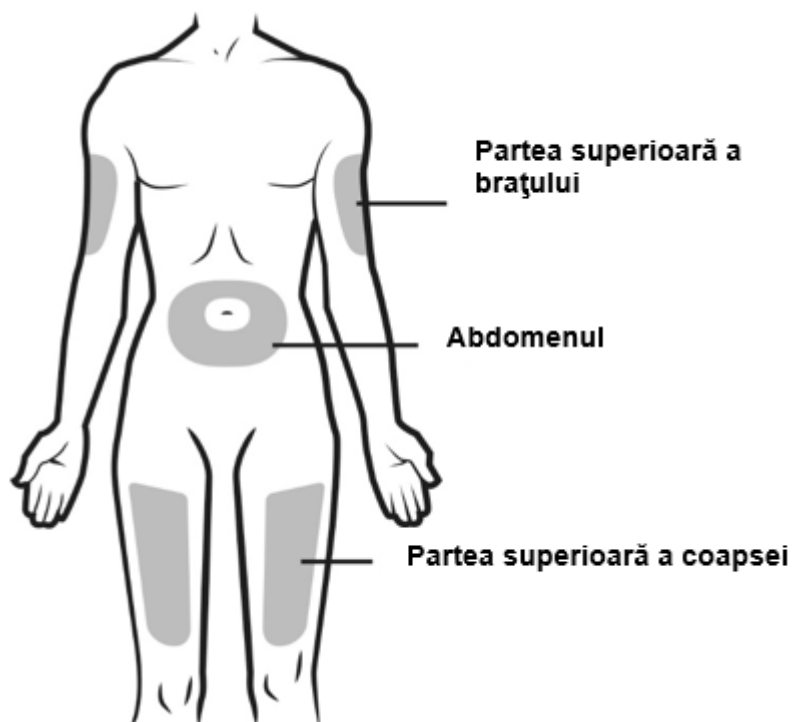
Important
Înainte de a utiliza Nyvepria seringă preumplută cu dispozitiv automat de protecție a acului, citiți aceste informații importante: • Este important să nu vă administrați singur injecția decât dacă ați fost instruit de către medicul sau de cadrul medical care se ocupă de dumneavoastră. Dacă aveți întrebări privind modalitatea de injectare, cereți ajutorul medicului sau cadrului medical care se ocupă de dumneavoastră. • Asigurați-vă că denumirea Nyvepria apare pe cutie și pe eticheta seringii preumplute. • Verificați cutia și eticheta seringii preumplute pentru a vă asigura că doza are concentrația 6 mg (6 mg/0,6 ml). • Nyvepria se administrează ca injecție la nivelul țesutului aflat imediat sub piele (injecție subcutanată). ✗ Nu utilizați seringă preumplută dacă data a depășit ultima zi a lunii indicate. ✗ Nu scoateți capacul acului de pe seringă preumplută decât în momentul în care sunteți pregătit pentru injectare. ✗ Nu utilizați seringă preumplută dacă a fost scăpată pe o suprafață dură. Utilizați o altă seringă preumplută și luați legătura cu medicul sau cadrul medical care se ocupă de dumneavoastră. ✗ Nu activați seringă preumplută înainte de injectare. ✗ Nu scoateți dispozitivul automat transparent de protecție a acului de pe seringă preumplută. ✗ Nu dezlipiți eticheta adezivă de pe corpul seringii preumplute înainte de injectarea medicamentului. Luați legătura cu medicul sau cadrul medical care se ocupă de dumneavoastră dacă aveți întrebări.

Etapa 1: Pregătire	
A	Scoateți cutia cu seringă preumplută din frigider. Scoateți cutia interioară cu seringă preumplută din cutia exterioară dezlipind folia și adunați materialele care vă sunt necesare pentru administrarea injecției: tampone 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 seringă preumplută la temperatura camerei (nu peste 25°C) timp de aproximativ 30 de minute înainte de injectare. Spălați-vă bine pe mâini cu apă și săpun. Puneți seringă preumplută scoasă din ambalaj și celelalte materiale pe o suprafață de lucru curată, bine iluminată. ✗ Nu încălziți seringă folosind o sursă de căldură cum ar fi apă fierbinte sau cuptorul cu microunde. ✗ Nu lăsați seringă preumplută sub acțiunea directă a luminii solare. ✗ Nu agitați seringă preumplută. • Nu lăsați seringile preumplute la vederea și îndemâna copiilor.
B	Deschideți cutia interioară cu seringă dezlipind folia. Apucați seringă preumplută de dispozitivul automat de protecție pentru ac pentru a o scoate din cutie.  Din motive de siguranță: ✗ Nu prindeți de tija pistonului. ✗ Nu apucați de capacul acului.

C	Inspectați medicamentul și seringă preumplută.
	
X	Nu utilizați seringă 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 perioada de valabilitate indicată pe etichetă (produsul este valabil până în ultima zi a lunii respective). Indiferent de situație, luați legătura cu medicul sau cadrul medical care se ocupă de dumneavoastră.

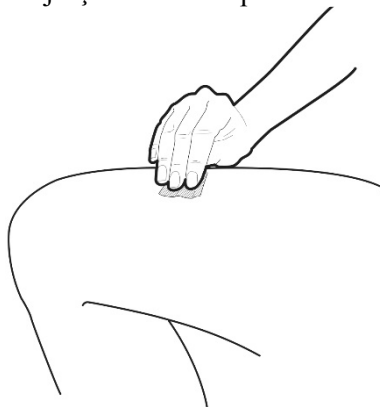
Etapa 2: Pregătiți-vă

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).
- Dezinfectați locul de administrare a injecției cu un tampon cu alcool. Lăsați pielea să se usuce.

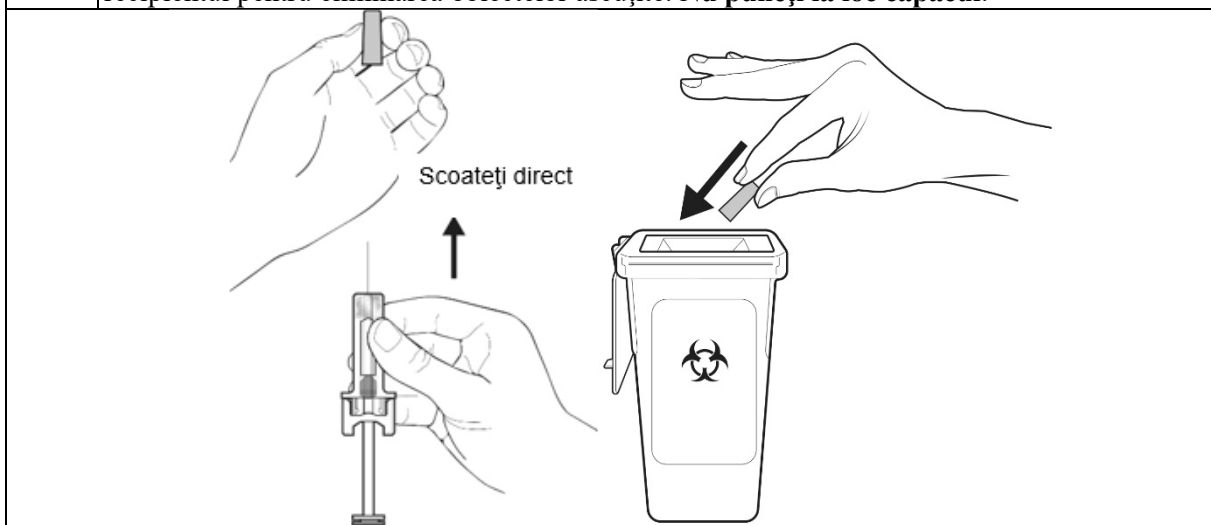


Nu atingeți locul de administrare a injecției înainte de injectare.

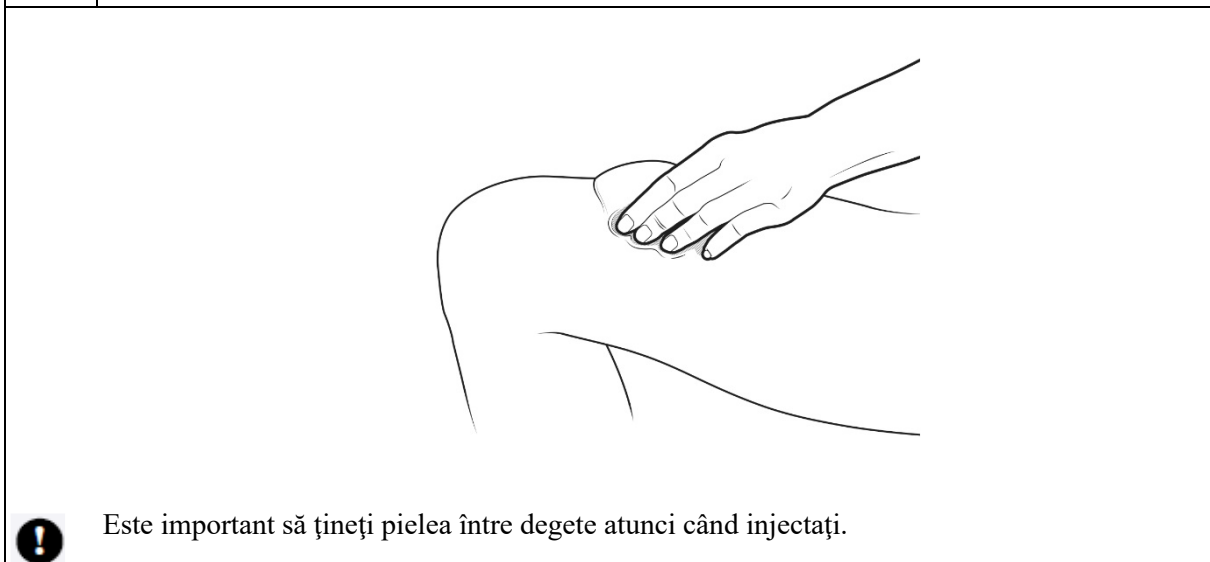


Nu injectați în zonele în care pielea prezintă sensibilitate, echimoze, roșeață sau unde este întărită. Evitați injectarea în zonele în care sunt prezente cicatrice sau vergeturi.

B Țineți seringă preumplută de dispozitivul automat de protecție a acului. Trageți cu atenție de capacul acului dintr-o mișcare, în direcția opusă corpului. Aruncați capacul acului în recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite. **Nu puneți la loc capacul.**



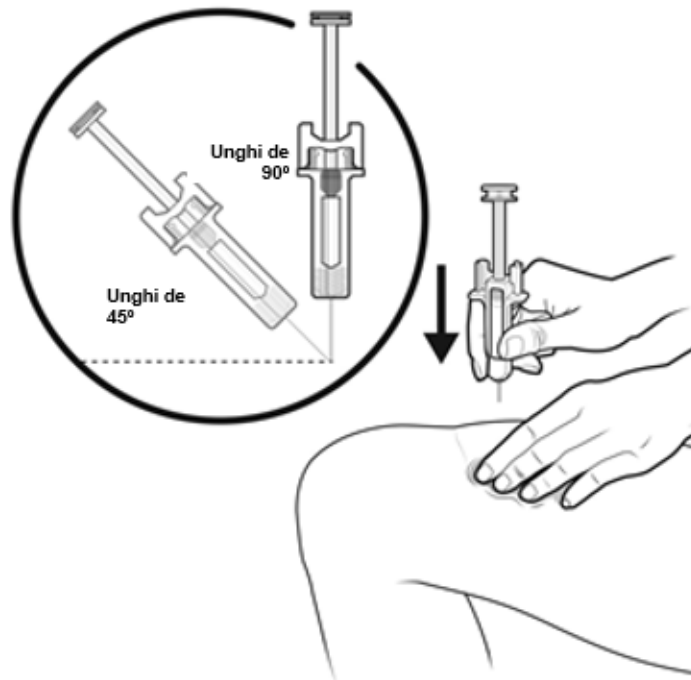
C Prindeți între degete locul de administrare a injecției pentru a genera o suprafață imobilă.



Este important să țineți pielea între degete atunci când injectați.

Etapa 3: Injectați

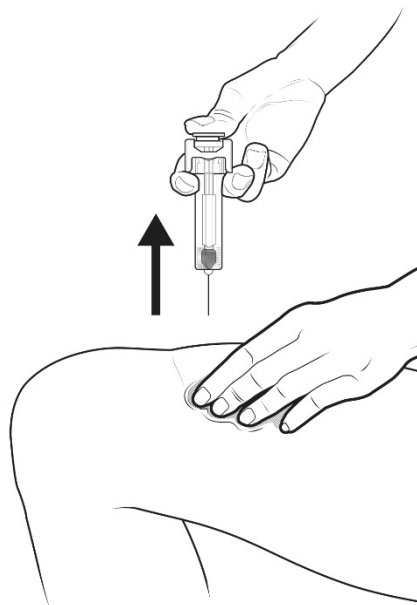
- A Țineți în continuare pielea între degete. INTRODUCETI acul în piele la un unghi de 45 până la 90 de grade.



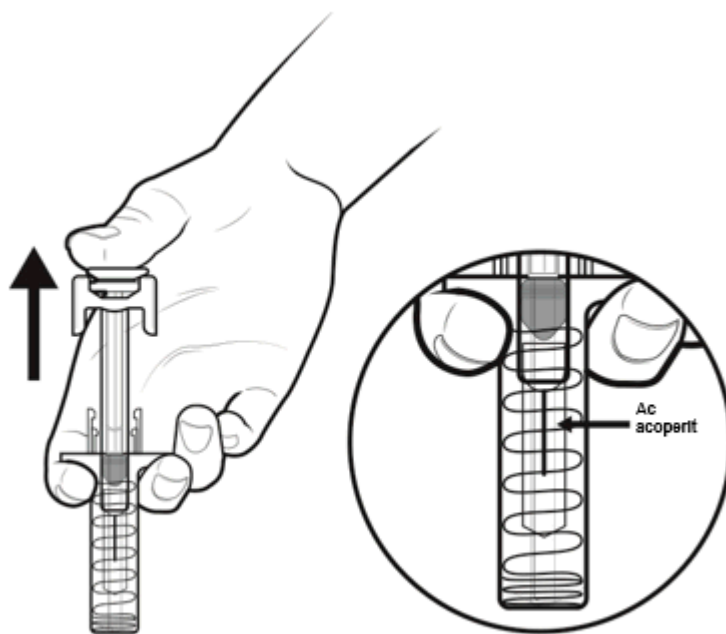
✗ Nu atingeți zona de piele dezinfectată.

- B APĂSAȚI tija pistonului aplicând lent și constant presiune până când ajunge la bază.





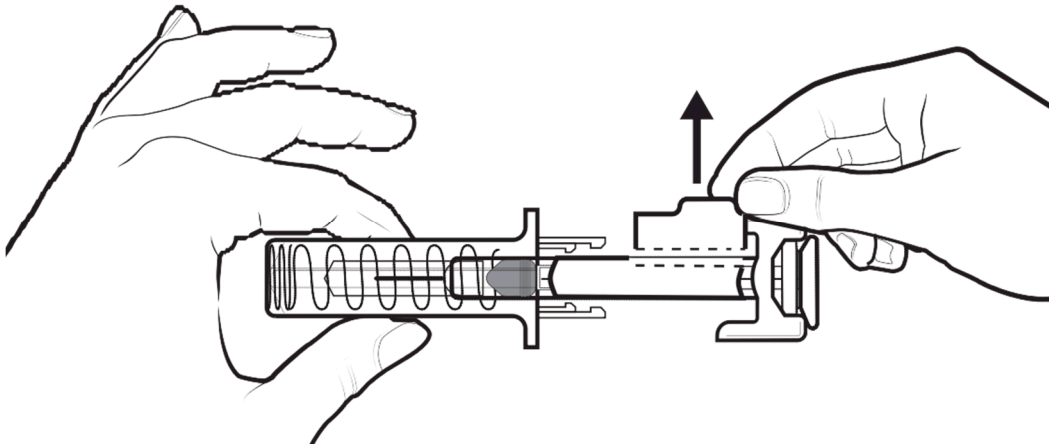
După ce ați luat degetul de pe tija pistonului, dispozitivul automat de protecție a acului cu care este prevăzută seringă preumplută va acoperi acul.



✗ Nu puneți la loc capacul acului pe seringile preumplute utilizate.



Când scoateți seringă, dacă medicamentul pare să fie în continuare în corpul seringii, înseamnă că nu ați primit o doză completă. Sunați imediat medicul sau cadrul medical.

Doar pentru cadrele medicale Denumirea comercială și numărul lotului ale medicamentului administrat trebuie în mod clar înregistrate în fișa pacientului.	
Îndepărtați și păstrați eticheta seringii preumplute.  Rotiți tija pistonului pentru a putea muta eticheta într-o poziție în care să o puteți îndepărta.	

Etapa 4: Finalizare	
A	Aruncați seringă preumplută utilizată și restul materialelor utilizate 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 seringă și recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite la vederea și îndemâna copiilor. ✗ Nu reutilizați seringă preumplută. ✗ Nu reciclați seringile preumplute; nu le aruncați pe calea reziduurilor menajere.

B	Verificați 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.
---	--