

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nyvepria 6 mg injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje pegfilgrastimum* 6 mg v 0,6 ml injekčního roztoku. Koncentrace je 10 mg/ml založená pouze na bílkovinách**.

*Produkováný buňkami *Escherichia coli* rekombinantní DNA technologií a následně konjugací s polyethylenglykolem (PEG).

**Koncentrace je 20 mg/ml při zahrnutí podílu PEG.

Účinnost tohoto léčivého přípravku se nemá porovnávat s účinností jiné pegylované nebo nepegylované bílkoviny stejné terapeutické skupiny. Více informací viz bod 5.1.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 30 mg sorbitolu (E420) (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Čirý, bezbarvý injekční roztok bez viditelných částic.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Zkrácení doby trvání neutropenie a snížení incidence febrilní neutropenie u dospělých pacientů léčených cytotoxickou chemoterapií pro maligní nádorové onemocnění (s výjimkou chronické myeloidní leukémie a myelodysplastického syndromu).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Nyvepria má být zahájena a sledována lékaři se zkušenostmi v onkologii a/nebo hematologii.

Dávkování

Na jeden cyklus chemoterapie se doporučuje jedna dávka 6 mg přípravku Nyvepria (jedna předplněná injekční stříkačka) podaná nejdříve za 24 hodin po aplikaci cytostatik.

Speciální populace

Porucha funkce ledvin

Úprava dávky u pacientů s poruchou funkce ledvin, včetně pacientů s konečným stádiem onemocnění ledvin, není doporučena.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost pegfilgrastimu u dětí a dospívajících nebyly dosud stanoveny. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Nyvepria se podává podkožně.

Injekce má být aplikována do stehna, břicha nebo horní části paže.

Pro pokyny k zacházení s tímto léčivým přípravkem před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Na základě dosud dostupných klinických dat lze očekávat podobný účinek pegfilgrastimu a filgrastimu ve smyslu ovlivnění doby nutné k obnově počtu neutrofilů po těžké neutropenii u pacientů s *nově zjištěnou* akutní myeloidní leukémií (AML) (viz bod 5.1). Nicméně, dosud nejsou k dispozici dostatečné údaje o dlouhodobých účincích pegfilgrastimu u pacientů s AML. Proto má být u těchto pacientů přípravek Neulasta podáván se zvláštní opatrností.

Růstové faktory pro bílou krevní řadu (G-CSF) mohou podporovat dělení myeloidních buněk v podmínkách *in vitro* a podobný účinek může být ve stejných podmínkách pozorován i u některých ne-myeloidních buněk.

Bezpečnost a účinnost pegfilgrastimu dosud nebyly zkoumány u pacientů s myelodysplastickým syndromem, chronickou myeloidní leukémií a u pacientů se sekundární AML; proto se nemá u těchto pacientů používat. Zvláštní pozornost má být věnována rozlišení blastického zvratu u chronické myeloidní leukémie od AML.

Bezpečnost a účinnost podávání pegfilgrastimu pacientům s *nově zjištěnou* AML mladším 55 let s cytogenetickým nálezem t(15;17) nebyla stanovena.

Bezpečnost a účinnost pegfilgrastimu nebyla hodnocena u pacientů léčených vysokými dávkami chemoterapeutik. Tento léčivý přípravek se nemá používat ke zvýšení dávky cytotoxické chemoterapie nad stanovené režimy dávek.

Plicní nežádoucí příhody

Po podání G-CSF byly popsány plicní nežádoucí účinky, zejména případy intersticiální pneumonie. Pacienti, kteří v nedávné době před aplikací prodělali pneumonii nebo měli zjištěné plicní infiltráty, jsou pravděpodobně ve vyšším riziku (viz bod 4.8).

Výskyt příznaků plicního onemocnění jako je kašel, horečka a dyspnoe spolu s radiologickými známkami plicních infiltrátů, zhoršením plicních funkcí a zvýšením počtu neutrofilů může být předzvěstí syndromu akutní respirační tísně (ARDS). V těchto případech musí být léčba pegfilgrastimem ukončena podle rozhodnutí lékaře a musí být zahájena odpovídající terapie (viz bod 4.8).

Glomerulonefritida

Glomerulonefritida byla hlášena u pacientů dostávajících filgrastim a pegfilgrastim. Obecně se případy glomerulonefritidy upravily po snížení dávky nebo po vysazení filgrastimu a pegfilgrastimu. Je doporučeno vyšetřovat moč.

Syndrom zvýšené permeability kapilár

Po podání G-CSF byl hlášen syndrom zvýšené permeability kapilár, který se vyznačuje hypotenzí, hypoalbuminemií, edémem a hemokoncentrací. Pacienti, u kterých se vyskytnou příznaky syndromu zvýšené permeability kapilár, mají být pečlivě sledováni a mají dostávat standardní symptomatickou léčbu, která může zahrnovat i intenzivní péči (viz bod 4.8).

Splenomegalie a ruptura sleziny

Po podání pegfilgrastimu byly hlášeny obvykle bezpříznakové případy splenomegalie a případy ruptury sleziny, včetně několika fatálních případů (viz bod 4.8). Velikost sleziny má být proto pečlivě sledována (např. klinickým vyšetřením a/nebo ultrazvukem). Na diagnózu ruptury sleziny je třeba myslet v případě, že si pacient stěžuje na bolesti v levém horním břišním kvadrantu nebo v oblasti horních partií ramene.

Trombocytopenie a anémie

Léčba samotným pegfilgrastimem nezabrání trombocytopenii ani anémii, protože plnodávkovaná myelosupresivní chemoterapie je udržována v rámci předepsaného schématu. Doporučuje se pravidelné sledování počtu krevních destiček a hematokritu. Zvláštní opatrnosti je třeba při podávání chemoterapeutik v monoterapii nebo v kombinaci, pokud je o nich známo, že způsobují těžkou trombocytopenii.

Myelodysplastický syndrom a akutní myeloidní leukémie u pacientů s rakovinou prsu a plic

V rámci postmarketingové observační studie byl pegfilgrastim ve spojení s chemoterapií a/nebo radioterapií spojen s rozvojem myelodysplastického syndromu (MDS) a akutní myeloidní leukémie (AML) u pacientů s rakovinou prsu a plic (viz bod 4.8). U pacientů s rakovinou prsu a plic monitorujte známky a příznaky MDS/AML.

Srpkovitá anémie

S podáváním pegfilgrastimu přenašečům srpkovité anémie nebo pacientům se srpkovitou anémií byly spojeny krize srpkovité anémie (viz bod 4.8). Lékař má proto přenašečům srpkovité anémie nebo pacientům se srpkovitou anémií předepisovat pegfilgrastim s opatrností; má pravidelně kontrolovat příslušný klinický nález a laboratorní parametry a věnovat pozornost případnému zvětšení sleziny a výskytu vazo-okluzivní krize, jež by mohly souviset s terapií tímto léčivým přípravkem.

Leukocytóza

Počet leukocytů (WBC) $100 \times 10^9/l$ a vyšší byl zaznamenán u méně než 1 % pacientů léčených pegfilgrastimem. Žádné nežádoucí příhody přímo související s tímto stupněm leukocytózy nebyly hlášeny. Toto zvýšení WBC je přechodného rázu, nastupuje typicky za 24 až 48 hodin po podání a je odrazem farmakodynamických účinků tohoto léčivého přípravku. V souladu s klinickými účinky

tohoto přípravku a možnému riziku vzniku leukocytózy je třeba WBC během léčby kontrolovat v pravidelných intervalech. Pokud WBC překročí hodnotu $50 \times 10^9/l$ po dosažení očekávané nejnižší hodnoty, je třeba léčbu tímto léčivým přípravkem ihned přerušit.

Hypersenzitivita

U pacientů léčených pegfilgrastimem byla hlášena hypersenzitivita zahrnující anafylaktickou reakci, která se vyskytla při úvodní nebo následné léčbě. U pacientů s klinicky významnou hypersenzitivitou léčbu pegfilgrastimem trvale ukončete. Pegfilgrastim nepodávejte pacientům s hypersenzitivitou na pegfilgrastim nebo filgrastim v anamnéze. Při výskytu závažných alergických reakcí je třeba zahájit odpovídající léčbu s pečlivým sledováním pacienta po několik dní.

Stevensův-Johnsonův syndrom

V souvislosti s léčbou pegfilgrastimem byl vzácně hlášen Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), který může být život ohrožující nebo fatální. Pokud se u pacienta při používání pegfilgrastimu rozvinul SJS, nesmí být léčba pegfilgrastimem u tohoto pacienta již nikdy znovu zahájena (viz také bod 4.8).

Imunogenita

Může dojít k imunogenitě jako u všech bílkovinných léčivých přípravků. Rychlost tvorby protilátek proti pegfilgrastimu je obecně nízká. Vazebné protilátky se objevují stejně jako u všech biologických přípravků, momentálně však nevykazují neutralizační aktivitu.

Aortitida

Aortitida byla hlášena po podání G-CSF zdravým osobám i pacientům trpícím nádorovým onemocněním. Mezi pozorované příznaky patřila horečka, bolest břicha, malátnost, bolest zad a zvýšené zánětlivé markery (např. C-reaktivní protein a počet WBC). Ve většině případů byla aortitida diagnostikována počítačovou tomografií (CT) a po vysazení G-CSF obvykle odezněla (viz také bod 4.8).

Další upozornění

Bezpečnost a účinnost pegfilgrastimu při mobilizaci krevních progenitorových buněk krve u pacientů nebo u zdravých dárců nebyla dostatečně zhodnocena.

Zvýšená hematopoetická aktivita kostní dřeně jako odpověď na léčbu růstovým faktorem byla spojena s přechodně pozitivními nálezy při vyšetřeních kostí zobrazovacími metodami. To je třeba brát v úvahu při interpretaci těchto vyšetření.

Sorbitol

Přípravek Nyvepria obsahuje 30 mg sorbitolu v jedné předplněné injekční stříkačce, což odpovídá 50 mg/ml. Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných léčivých přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v dávce 6 mg, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Z důvodu potenciální sensitivity rychle se dělících myeloidních buněk na cytotoxickou chemoterapii má být pegfilgrastim podán nejdříve za 24 hodin po aplikaci cytostatik. V klinických studiích byl

pegfilgrastim bezpečně podáván 14 dní před chemoterapií. Současné podávání pegfilgrastimu s jakýmkoliv chemoterapeutikem nebylo u pacientů hodnoceno. Současné podání pegfilgrastimu a fluoruracilu (5-FU) nebo jiných antimetabolitů během testů na zvířecím modelu mělo za následek potenciální myelosuprese.

Možné interakce s ostatními hematopoetickými růstovými faktory a cytokiny nebyly v klinických studiích specificky testovány.

Potenciální interakce s lithiem, jež rovněž podporuje uvolňování neutrofilů, nebyly specificky hodnoceny. Neexistuje však žádný důkaz toho, že by tato interakce měla nepříznivé účinky.

Bezpečnost a účinnost pegfilgrastimu nebyla hodnocena u pacientů léčených chemoterapeutiky, jejichž podávání je doprovázeno pozdní myelosupresí, jako jsou například nitrosomočoviny.

Studie zaměřené specificky na interakce či metabolismus nebyly provedeny; výsledky klinických studií však nenaznačují existenci interakcí pegfilgrastimu s jakýmkoliv jiným léčivým přípravkem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání pegfilgrastimu těhotným ženám nejsou k dispozici nebo jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání pegfilgrastimu se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se pegfilgrastim/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání pegfilgrastimu.

Fertilita

Pegfilgrastim neovlivnil reprodukční schopnost ani fertilitu potkaních samců nebo samic při kumulativních týdenních dávkách přibližně 6-9krát vyšších, než je doporučená dávka u lidí (na základě plochy povrchu těla) (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Nyvepria nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem byla bolest kostí (velmi časté $\geq 1/10$) a muskuloskeletální bolest (časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$). Bolest kostí byla obecně mírná až středně těžká, přechodná a byla u většiny pacientů zvládnutelná standardními analgetiky.

Při zahájení nebo opakované léčbě pegfilgrastimem se objevily reakce z přecitlivělosti včetně vyrážky, kopřivky, angioedému, dyspnoe, erytému, zrudnutí a hypotenze, (méně časté $\geq 1/1000$ až $< 1/100$). U pacientů dostávajících pegfilgrastim se mohou vyskytnout závažné alergické reakce včetně anafylaxe (méně časté) (viz bod 4.4).

Syndrom zvýšené permeability kapilár, který může být život ohrožující v případě opožděné léčby, byl hlášen méně často ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) u pacientů s nádorem podstupujících chemoterapii po podání

G-CSF; viz bod 4.4. a část „Popis vybraných nežádoucích účinků“ níže.

Splenomegalie, obvykle bezpříznaková, je méně častá (viz bod 4.4).

Ruptura sleziny včetně několika fatálních případů je méně často hlášena po podání pegfilgrastimu (viz bod 4.4).

Byly popsány méně časté plicní nežádoucí účinky včetně intersticiální pneumonie, plicního edému, plicních infiltrátů či plicní fibrózy. Méně často vedly některé případy k dechovému selhání nebo k ARDS, který může mít i fatální průběh (viz bod 4.4).

U přenašečů srpkovité anémie nebo pacientů se srpkovitou anémií byly hlášeny ojedinělé případy krizí srpkovité anémie (méně časté u pacientů se srpkovitou anémií) (viz bod 4.4).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V tabulce níže jsou popsány nežádoucí účinky hlášené z klinických studií a spontánních hlášení. V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Nežádoucí účinky			
	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10000 až <1/1000)
Novotvary benigní, maligní a bližší neurčené (zahrnující cysty a polypy)			Myelodysplastický syndrom ¹ ; Akutní myeloidní leukémie ¹	
Poruchy krve a lymfatického systému		Trombocytopenie ¹ Leukocytóza ¹	Krize u srpkovité anémie ² ; Splenomegalie ² ; Ruptura sleziny ³	
Poruchy imunitního systému			Reakce přecitlivělosti; Anafylaxe	
Poruchy metabolismu a výživy			Vzestup hladiny kyseliny močové	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy ¹			
Cévní poruchy			Syndrom zvýšené permeability kapilár ¹	Aortitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Syndrom akutní respirační tísně ² ; Plicní nežádoucí účinky (intersticiální pneumonie, plicní edém, plicní infiltráty, plicní fibróza); Hemoptýza	Pulmonální hemoragie
Gastrointestinální poruchy	Nauzea ¹			
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Sweetův syndrom (akutní febrilní neutrofilní dermatóza) ^{1,2} ; Kožní	Stevensův-Johnsonův syndrom

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Nežádoucí účinky			
	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10000 až <1/1000)
			vaskulitida ^{1, 2}	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest kostí	Muskuloskeletální bolest (myalgie, artralgie, bolest končetin, bolest zad, muskuloskeletální bolest, bolest krku)		
Poruchy ledvin a močových cest			Glomerulonefritida ²	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Bolest v místě injekce ¹ , Někardiální bolest na hrudi	Různé typy reakcí v místě injekce ²	
Vyšetření			Vzestup hladiny laktát dehydrogenázy a alkalické fosfatázy ¹ ; Přechodný vzestup hladiny funkčních jaterních testů u ALT nebo AST ¹	

¹ viz část „Popis vybraných nežádoucích účinků“ níže.

² Tento nežádoucí účinek byl zaznamenán po uvedení přípravku na trh, nebyl však pozorován v randomizovaných, kontrolovaných, klinických studiích u dospělých. Kategorie četnosti byla odhadována ze statistického výpočtu na základě 1576 pacientů léčených pegfilgrastimem v devíti randomizovaných klinických studiích.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Byly popsány méně časté případy Sweetova syndromu, ačkoli v některých těchto případech může hrát roli základní choroba - maligní onemocnění krve nebo krvetvorných orgánů.

U pacientů léčených pegfilgrastimem byly popsány méně časté případy kožní vaskulitidy. Mechanismus vzniku vaskulitidy u pacientů léčených pegfilgrastimem není znám.

Při počáteční nebo následné léčbě pegfilgrastimem se objevily reakce v místě injekce, včetně erytému (méně časté) a rovněž bolesti v místě injekce (časté).

Byly zaznamenány časté případy leukocytózy (WBC >100 x 10⁹/l) (viz bod 4.4).

U pacientů, kteří dostávali pegfilgrastim následně po cytotoxické chemoterapii, byly méně často zaznamenány reverzibilní lehké až středně těžké vzestupy hladin kyseliny močové a alkalické fosfatázy, a méně často reverzibilní lehké až středně těžké vzestupy hladin laktátdehydrogenázy. Tyto vzestupy neměly žádný klinický korelát.

Nausea a bolest hlavy byly zaznamenány velmi často u pacientů dostávajících chemoterapii.

U pacientů po podání pegfilgrastimu následně po cytotoxické chemoterapii byly pozorovány méně časté elevace funkčních jaterních testů jako alaninaminotranferáza (ALT) nebo

aspartátaminotransferáza (AST). Tato zvýšení byla přechodná s návratem k původním hodnotám.

V epidemiologické studii u pacientů s rakovinou prsu a plic bylo pozorováno zvýšené riziko MDS/AML po léčbě pegfilgrastimem ve spojení s chemoterapií a/nebo radioterapií (viz bod 4.4).

Byly hlášeny časté případy trombocytopenie.

V postmarketingovém sledování byly hlášeny případy syndromu zvýšené permeability kapilár při použití G-CSF. Obecně se vyskytly u pacientů s pokročilým stádiem zhoubného onemocnění, se sepsí, užívajících vícesložkovou chemoterapii nebo podstupujících aferézu (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Zkušenosti s použitím u dětí jsou omezené. U mladších dětí ve věku 0-5 let (92 %) byl pozorován ve srovnání se staršími dětmi ve věku 6-11 let (80 %) a 12-21 let (67 %) a dospělými vyšší výskyt závažných nežádoucích účinků. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem byla bolest kostí (viz body 5.1 a 5.2).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

Omezenému počtu zdravých dobrovolníků a pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic byly subkutánně podávány jednorázové dávky 300 µg/kg bez závažných nežádoucích účinků. Nežádoucí příhody byly podobné těm, které se vyskytly u jedinců dostávajících nižší dávky pegfilgrastimu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina; imunostimulancia, faktory stimulující kolonie hematopoetických buněk (CSF), ATC kód: L03AA13

Přípravek Nyvepria je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Humánní G-CSF je glykoprotein, který reguluje tvorbu a uvolňování neutrofilů z kostní dřeně. Pegfilgrastim je kovalentním konjugátem rekombinantního humánního G-CSF (r-metHuG-CSF) s jednou molekulou 20 kd PEG. Pegfilgrastim je formou filgrastimu s prodlouženou dobou účinku díky snížené renální clearance. Bylo prokázáno, že pegfilgrastim a filgrastim mají identický mechanismus účinku a navozují výrazné zvýšení počtu neutrofilů v periferní krvi během 24 hodin s malým zvýšením počtu monocytů a/nebo lymfocytů. Podobně jako u filgrastimu, neutrofilové vytvořené jako odpověď na působení pegfilgrastimu mají normální nebo zlepšenou funkci, jak bylo demonstrováno během testů chemotaxe a fagocytózy. Stejně jako jiné hematopoetické růstové faktory, má i G-CSF stimulační účinky na humánní endoteliální buňky *in vitro*. G-CSF je schopen podněcovat růst myeloidních buněk včetně maligních buněk *in vitro* a podobný efekt lze pozorovat rovněž u některých non-myeloidních buněk *in vitro*.

Ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených pilotních studiích u pacientů s vysoce rizikovou rakovinou prsu ve stádiu II-IV léčených myelosupresivní chemoterapií zahrnující doxorubicin a

docetaxel, použití pegfilgrastimu v jedné dávce na jeden cyklus snížilo trvání neutropenie a incidenci febrilní neutropenie podobně, jak bylo pozorováno po denním podávání filgrastimu (střední délka podávání byla 11 dní). Uvádí se, že v nepřítomnosti podpory růstovým faktorem má tento režim za následek průměrné trvání neutropenie 4. stupně 5 až 7 dní a incidenci febrilní neutropenie 30-40 %. V jedné studii (n = 157), ve které byla aplikována fixní dávka 6 mg pegfilgrastimu, bylo průměrné trvání neutropenie 4. stupně ve skupině na pegfilgrastimu 1,8 dne ve srovnání s 1,6 dne ve skupině na filgrastimu (rozdíl 0,23 dne, 95 % CI [interval spolehlivosti] -0,15; 0,63). Za celou studii dosáhl výskyt febrilní neutropenie 13 % u pacientů léčených pegfilgrastimem ve srovnání s 20 % u pacientů léčených filgrastimem (rozdíl 7 %, 95% CI -19 %; 5 %). Ve druhé studii (n = 310), ve které byla aplikována dávka upravená podle tělesné hmotnosti (100 µg/kg), bylo průměrné trvání neutropenie 4. stupně ve skupině na pegfilgrastimu 1,7 dne ve srovnání s 1,8 dne ve skupině na filgrastimu (rozdíl 0,03 dne, 95% CI -0,36; 0,30). Celkový výskyt febrilní neutropenie byl 9 % u pacientů léčených pegfilgrastimem ve srovnání s 18 % u pacientů léčených filgrastimem (rozdíl 9 %, 95% CI -16,8 %; -1,1 %).

Účinnost pegfilgrastimu na ovlivnění incidence febrilní neutropenie byla hodnocena ve dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii u pacientek s karcinomem prsu, léčených chemoterapeutickým režimem s 10-20 % rizikem vzniku febrilní neutropenie (docetaxel 100 mg/m² každé 3 týdny celkem v trvání čtyř cyklů). 928 pacientkám byl na základě randomizace jednorázově aplikován v každém cyklu chemoterapie buď pegfilgrastim nebo placebo, a to přibližně za 24 hodin (den 2) po podané chemoterapii. Incidence febrilní neutropenie byla nižší u pacientek randomizovaných k aplikaci pegfilgrastimu ve srovnání se skupinou, které bylo aplikováno placebo (1 % versus 17 %, p <0,001). Nutnost hospitalizace a podání intravenózních antiinfektiv v souvislosti s klinicky diagnostikovanou febrilní neutropenií byly nižší ve skupině léčené pegfilgrastimem ve srovnání se skupinou placebovou (1 % versus 14 %, p <0,001; a 2 % versus 10 %, p <0,001).

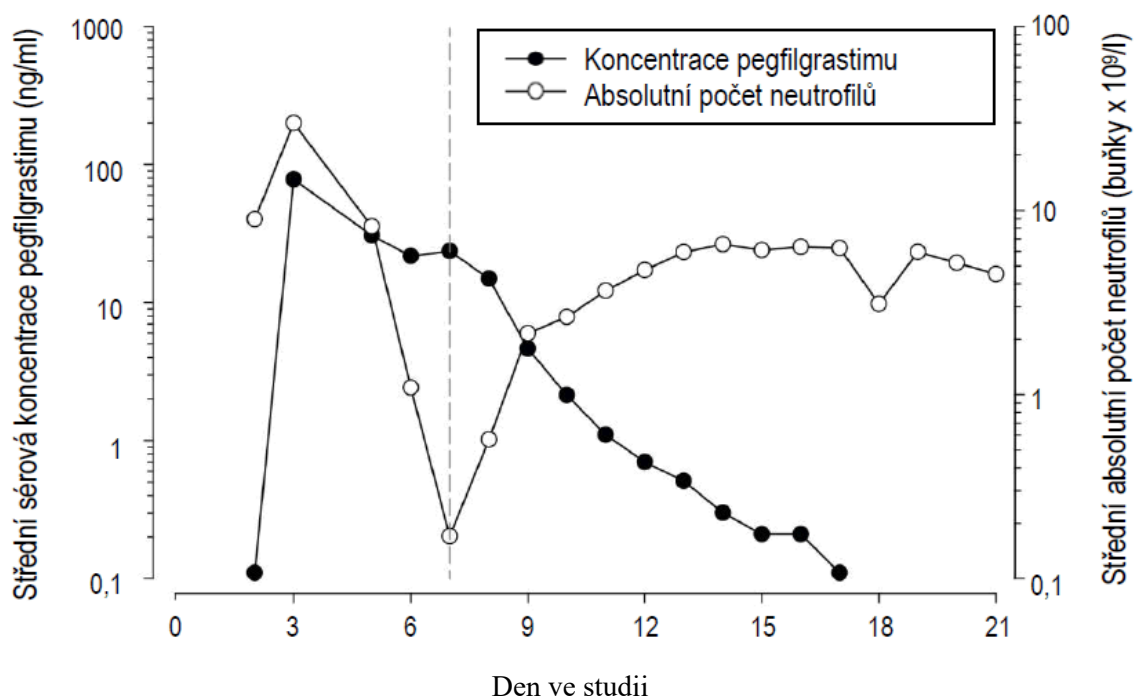
Malá (n = 83), randomizovaná, dvojité zaslepená studie fáze II porovnávala účinnost pegfilgrastimu (jednorázová aplikace dávky 6 mg) a filgrastimu podávaných během indukční fáze chemoterapie u pacientů s *nově zjištěnou* akutní myeloidní leukémií. Střední doba do obnovy počtu neutrofilů po těžké neutropenii byla v obou sledovaných skupinách 22 dnů. Dlouhodobé výsledky léčby nebyly hodnoceny (viz bod 4.4).

V multicentrické, randomizované, otevřené studii fáze II (n = 37) s dětskými pacienty se sarkomem, kteří dostali 100 µg/kg pegfilgrastimu po 1. cyklu chemoterapie s vinkristinem, doxorubicinem a cyklofosfamidem (VAdriaC/IE), bylo pozorováno delší trvání těžkého stupně neutropenie (neutrofily <0,5 x 10⁹/l) u mladších dětí ve věku 0-5 let (8,9 dne) ve srovnání se staršími dětmi ve věku 6-11 let (6 dnů) a ve věku 12-21 let (3,7 dne) a s dospělými. Rovněž byla pozorována vyšší incidence febrilní neutropenie u mladších dětí ve věku 0-5 let (75 %) ve srovnání se staršími dětmi ve věku 6-11 let (70 %) a ve věku 12-21 let (33 %) a s dospělými (viz bod 4.8 a 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po jednorázové subkutánní aplikaci pegfilgrastimu je vrcholových hladin léčiva v séru dosaženo za 16 až 120 hodin po podání a sérové koncentrace pegfilgrastimu jsou dále udržovány během období neutropenie po myelosupresivní chemoterapii. Eliminace pegfilgrastimu je nelineární s ohledem na dávku; sérová clearance pegfilgrastimu klesá se stoupající dávkou. Zdá se, že pegfilgrastim je převážně eliminován clearancí zprostředkovanou neutrofily, jež je při vyšších dávkách již saturována. Ve shodě s mechanismem samo-regulační clearance, sérové koncentrace pegfilgrastimu rychle klesají v okamžiku obnovy neutrofilů (viz obrázek 1).

Obrázek 1. Profil střední sérové koncentrace pegfilgrastimu a absolutního počtu neutrofilů u pacientů léčených chemoterapií po jednorázovém injekčním podání dávky 6 mg



Vzhledem k mechanismu clearance zprostředkované neutrofily se neočekává, že by farmakokinetika pegfilgrastimu byla ovlivněna poruchou funkce ledvin nebo jater. V nezaslepené studii (n = 31) s použitím jednorázové dávky pegfilgrastimu neměl různý stupeň poškození ledvin, včetně konečného stádia onemocnění ledvin, žádný vliv na farmakokinetiku pegfilgrastimu.

Starší pacienti

Omezený soubor dat naznačuje, že farmakokinetika pegfilgrastimu u starších osob (> 65 let) je obdobná jako u dospělých.

Pediatrická populace

Farmakokinetické vlastnosti pegfilgrastimu byly hodnoceny u 37 pediatrických pacientů se sarkomem, kteří dostali 100 µg/kg pegfilgrastimu po ukončení chemoterapie VAdriaC/IE. Nejmladší věková skupina (0-5 let) měla vyšší průměrnou expozici pegfilgrastimu (AUC ± standardní odchylka) (47,9 ± 22,5 µg·h/ml) než starší děti ve věku 6-11 let (22,0 ± 13,1 µg·h/ml) a 12-21 let (29,3 ± 23,2 µg·h/ml) (viz bod 5.1). S výjimkou nejmladší věkové skupiny (0-5 let) byl u pediatrických pacientů průměrná expozice pegfilgrastimu (AUC) podobná té, která byla zjištěna u dospělých s vysoce rizikovým karcinomem prsu ve stádiu II-IV léčených pegfilgrastimem v dávce 100 µg/kg po ukončení terapie kombinací doxorubicin/docetaxel (viz body 4.8 a 5.1).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podávání odhalily očekávaný farmakologický účinek včetně zvýšeného počtu leukocytů, myeloidní hyperplazie v kostní dřeni, extramedulární hematopoezy a zvětšení sleziny.

U potomků březích samic potkanů, které dostávaly subkutánně pegfilgrastim, nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky. U králíků byla však po podávání kumulativních dávek, přibližně 4násobných než je doporučená dávka pro člověka, zjištěna embryo/fetální toxicita (ztráta embryí), která nebyla pozorována, když byly březí samice králíka vystaveny dávce doporučené pro člověka. Ve studiích na

potkanech bylo zjištěno, že pegfilgrastim může prostupovat placentou. Studie u potkanů naznačují, že subkutánně podaný pegfilgrastim neovlivňuje reprodukční výkonnost, fertilitu, estrální cyklus, dny mezi pářením a pohlavním stykem a intrauterinní přežití. Význam těchto zjištění pro člověka není znám.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Trihydrát natrium-acetátu
Ledová kyselina octová
Sorbitol (E420)
Polysorbát 20
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky, obzvláště ne s roztoky chloridu sodného.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Přípravek Nyvepria může být vystaven pokojové teplotě (do 25 °C) na maximálně jedno období ne delší než 15 dnů. Přípravek Nyvepria ponechaný při pokojové teplotě po dobu delší než 15 dnů musí být zlikvidován.

Chraňte před mrazem. Náhodné vystavení přípravku Nyvepria teplotám pod bodem mrazu na jedno období kratší než 24 hodin neovlivní nepříznivě stabilitu přípravku Nyvepria.

Uchovávejte vnitřní obal v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Předplněná injekční stříkačka (sklo třídy I) s pryžovým uzávěrem, jehlou z nerezové oceli a krytem jehly s automatickým chráničem jehly. Zarážka pístu injekční stříkačky a kryt jehly přípravku Nyvepria nejsou vyrobeny z přírodního kaučuku.

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,6 ml injekčního roztoku.

Balení s jednou předplněnou injekční stříkačkou v krabici.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před použitím roztok přípravku Nyvepria zkontrolujte, zda v něm nejsou viditelné částice. Podán může být pouze čirý a bezbarvý roztok.

Excesivní třepání může vést k agregaci pegfilgrastimu a způsobit, že bude biologicky inaktivní.

Před podáním ponechte předplněnou injekční stříkačku na 30 min mimo chladničku pro dosažení pokojové teploty (do 25 °C).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/20/1486/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. listopad 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A
ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nyvepria 6 mg injekční roztok
pegfilgrastimum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje pegfilgrastimum 6 mg v 0,6 ml (10 mg/ml) injekčního roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: Trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová, sorbitol (E420), polysorbát 20, voda pro injekci. Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 předplněná injekční stříkačka na jednorázové použití s automatickým chráničem jehly.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Důležité: než začnete používat předplněnou injekční stříkačku, přečtěte si příbalovou informaci. Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Zabraňte prudkému třepání.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte vnitřní obal v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1486/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

Otevřete zde.

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nyvepria

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA KRABÍČCE PRO INJEKČNÍ STRÍKAČKU

KRABÍČKA PRO INJEKČNÍ STRÍKAČKU S AUTOMATICKÝM CHRÁNIČEM JEHLY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nyvepria 6 mg injekční roztok
pegfilgrastimum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Europe MA EEIG

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Důležité: než začnete používat předplněnou injekční stříkačku, přečtěte si příbalovou informaci.
Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Zabraňte prudkému třepání.

8. NÁVOD K POUŽITÍ

Otevřete zde.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte vnitřní obal v krabíčce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ STRÍKAČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Nyvepria 6 mg injekce
pegfilgrastimum
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,6 ml

6. JINÉ

Pfizer Europe MA EEIG

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Nyvepria 6 mg injekční roztok pegfilgrastimum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Nyvepria a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Nyvepria používat
3. Jak se přípravek Nyvepria používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Nyvepria uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Nyvepria a k čemu se používá

Přípravek Nyvepria obsahuje léčivou látku pegfilgrastim. Používá se u pacientů léčených cytotoxickou chemoterapií (léky, jež působí proti rychle rostoucím buňkám) ke zkrácení období neutropenie (nízký počet neutrofilů, což je typ bílých krvinek) a k prevenci febrilní neutropenie (nízký počet bílých krvinek s horečkou). Přípravek Nyvepria je určen pouze dospělým pacientům ve věku 18 let a více.

Bílé krvinky jsou důležité v boji s infekcí. Pokud počet bílých krvinek následkem cytotoxické chemoterapie příliš poklesne, organismus nemusí být schopen bojovat proti mikroorganismům a to může zvýšit šanci výskytu infekce. Pegfilgrastim je velmi podobný přirozené bílkovině v organismu zvané faktor stimulující kolonie granulocytů a funguje tak, že podporuje kostní dřev k produkci většího množství bílých krvinek, které pomáhají organismu v boji s infekcemi.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Nyvepria používat

Nepoužívejte přípravek Nyvepria

- jestliže jste alergický(á) na pegfilgrastim, filgrastim nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Nyvepria se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jestliže:

- jste nedávno měl(a) závažnou infekci plic (pneumonie), vodu na plicích (plicní edém), zánět plic (intersticiální plicní choroba) nebo abnormální RTG (rentgenové) snímky plic (plicní infiltrace).

- jste si vědom(a) nějaké změny počtu krvinek (např. zvýšení počtu bílých krvinek, nebo snížení počtu červených krvinek – anémie) nebo snížení počtu krevních destiček (trombocytopenie), které snižuje srážlivost krve. Lékař Vás možná bude chtít pečlivě sledovat.
- trpíte srpkovitou anémií. Lékař může pečlivě sledovat Váš zdravotní stav.

Během používání přípravku Nyvepria se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jestliže:

- jste pacientem s rakovinou prsu nebo plic. Pegfilgrastim může v kombinaci s chemoterapií a/nebo radiační terapií zvýšit riziko prekancerózního onemocnění krve zvaného myelodysplastický syndrom (MDS) nebo zhoubného onemocnění krve zvaného akutní myeloidní leukémie (AML). Příznaky mohou zahrnovat únavu, horečku a snadnou tvorbu modřin nebo krvácení.
- u Vás dojde k alergické reakci včetně slabosti, poklesu krevního tlaku, dušnosti, otoku obličeje, rtů, jazyka nebo jiných částí těla (anafylaxe), zrudnutí a návalů horka, vyrážky nebo kopřivky a svědících oblastí na kůži.
- u Vás dojde ke kašli nebo horečce a trpíte dušností. To může být příznakem syndromu akutní dechové tísně (ARDS).
- máte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:
 - otok nebo opuchlina, méně časté močení, dušnost, otoky břicha a pocit plnosti a celkový pocit únavy.
 Mohou to být příznaky stavu nazývaného „syndrom zvýšené permeability kapilár“, který způsobuje prosakování krve z malých cév do těla. Viz bod 4.
- se u Vás objeví bolesti v levé horní části břicha nebo v levém rameni. Tyto příznaky mohou souviset s postižením sleziny (splenomegalie).
- u Vás dojde k horečce, bolesti břicha, malátnosti a bolesti zad, neboť se může jednat o příznaky zánětu aorty (velké krevní cévy, která vede krev ze srdce do těla). Tato porucha se může u pacientů trpících nádorovým onemocněním i zdravých dárců vyskytnout vzácně.

Lékař Vám bude pravidelně kontrolovat krev a moč, protože přípravek Nyvepria může poškodit ledviny (glomerulonefritida).

V souvislosti s používáním pegfilgrastimu byly hlášeny závažné kožní reakce (Stevensův-Johnsonův syndrom; stav kůže, který způsobuje bolestivé puchýře a boláky na kůži a sliznicích, zejména v ústech). Přestaňte používat přípravek Nyvepria a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, pokud zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků: načervenalé ohraničené nebo kruhové skvrny často s centrálními puchýři na trupu, olupování kůže, vředy v ústech, krku, nosu, na genitáliích a v očích, kterým může předcházet horečka a příznaky podobné chřipce. Viz bod 4.

Poradte se se svým lékařem o riziku vzniku zhoubného onemocnění krve. Pokud máte zhoubné onemocnění krve nebo Vám lékař sdělil, že Vám hrozí, že se u vás vyvine, smíte přípravek Nyvepria používat pouze v případě, že o tom rozhodne Váš lékař.

Ztráta odpovědi na pegfilgrastim

Pokud u Vás léčba pegfilgrastimem neúčinkuje nebo přestane účinkovat, bude Váš lékař zkoumat důvody, proč k tomu došlo, včetně toho, zda byly vytvořeny protilátky, které neutralizují účinek pegfilgrastimu.

Děti a dospívající

Použití přípravku Nyvepria se nedoporučuje u dětí a dospívajících, protože informace o jeho bezpečnosti a účinnosti jsou nedostatečné.

Další léčivé přípravky a přípravek Nyvepria

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Přípravek Nyvepria nebyl studován u těhotných žen. Váš lékař proto může rozhodnout, že tento přípravek nemáte používat.

Pokud během léčby přípravkem Nyvepria otěhotníte, promluvte si se svým lékařem.

Pokud Vám lékař nesdělí něco jiného, musíte přestat kojít, jestliže používáte přípravek Nyvepria.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Nyvepria nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje.

Přípravek Nyvepria obsahuje sorbitol (E420) a sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 30 mg sorbitolu v jedné předplněné injekční stříkačce, což odpovídá 50 mg/ml. Je třeba vzít v úvahu aditivní účinek souběžně podávaných léků obsahujících sorbitol (nebo fruktózu) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v dávce 6 mg, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Nyvepria používá

Přípravek Nyvepria je určen pouze dospělým pacientům ve věku 18 let a více.

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku je 6 mg v jedné podkožní injekci za použití předplněné injekční stříkačky. Tato dávka se má podat nejdříve za 24 hodin po aplikaci poslední dávky chemoterapeutik na konci každého cyklu chemoterapie.

Podávání injekcí přípravku Nyvepria pacientem samotným

Váš lékař může rozhodnout, že si můžete podávat injekce přípravku Nyvepria sám (sama). Postup, jakým si sám (sama) budete injekce podávat, Vám ukáže lékař nebo sestra. Nepokoušejte se podat si injekci sám (sama), pokud jste k tomu nebyl(a) vyškolen(a).

Pokyny, jak podávat injekce přípravku Nyvepria, naleznete na konci této příbalové informace.

Přípravek Nyvepria prudce neprotřepávejte, může to ovlivnit jeho účinnost.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Nyvepria, než jste měl(a)

V případě, že jste použil(a) více přípravku Nyvepria, než jste měl(a), obraťte se na svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, který Vám sdělí, co máte dělat.

Jestliže jste zapomněl(a) podat injekci přípravku Nyvepria

Jestliže jste si zapomněl(a) podat dávku přípravku Nyvepria, obraťte se na svého lékaře a domluvte se, kdy si máte podat další dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka

nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Sdělte ihned svému lékaři, pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

- otok nebo opuchlina, méně časté močení, dušnost, otoky břicha a pocit plnosti a celkový pocit únavy. Tyto příznaky obvykle nastupují rychle.

Mohou to být příznaky méně častého (může postihnout až 1 ze 100 pacientů) stavu nazývaného „syndrom zvýšené permeability kapilár“, který způsobuje prosakování krve z malých cév do těla a vyžaduje okamžitou léčbu.

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů

- bolest kostí. Lékař Vám doporučí, co můžete proti bolesti užívat.
- nevolnost a bolest hlavy.

Časté: mohou postihnout méně než 1 z 10 pacientů

- bolest v místě injekce.
- bolestivost kloubů a svalů.
- některé změny se mohou objevit v krvi, ty však budou odhaleny v rámci pravidelných vyšetření krve. Na krátkou dobu může dojít ke zvýšení počtu bílých krvinek. Může se snížit počet krevních destiček, což může vést ke zvýšenému výskytu podlitin.
- bolest na hrudi nesouvisející s poruchami srdce.

Méně časté: mohou postihnout méně než 1 ze 100 pacientů

- alergické reakce včetně zčervenání a zrudnutí, kožní vyrážky a vyvýšených svědivých oblastí na kůži.
- závažné alergické reakce včetně anafylaxe (slabost, pokles krevního tlaku, dýchací obtíže, otok obličeje).
- zvětšená velikost sleziny (slezina je orgán umístěný v břiše vlevo od žaludku, jenž se podílí na tvorbě a odstraňování krevních buněk a tvoří součást imunitního systému). Pokud u Vás dojde k nárůstu objemu v levé horní části břicha, sdělte to svému lékaři.
- ruptura (roztržení) sleziny, která může být smrtelná. Pokud se u Vás objeví bolest v levé horní části břicha nebo v levém rameni, je důležité ihned vyhledat lékaře, neboť tento příznak může být spojený s postižením sleziny.
- potíže s dechem. Máte-li kašel, zvýšenou teplotu nebo obtížné dýchání, sdělte to svému lékaři.
- Sweetův syndrom (do modra zbarvené, vyvýšené bolestivé rány na končetinách a někdy i na obličeji a na krku, doprovázené horečkou).
- kožní vaskulitida (zánět krevních cév v kůži).
- poškození ledvin (zvané glomerulonefritida).
- zčervenání v místě injekce.
- vykašlávání krve (hemoptýza)
- poruchy krve (myelodysplastický syndrom [MDS] nebo akutní myeloidní leukémie [AML]).

Vzácné: mohou postihnout méně než 1 z 1000 pacientů

- zánět aorty (velké krevní cévy, která vede krev ze srdce do těla), viz bod 2.
- plicní krvácení (pulmonální hemoragie).
- Stevensův-Johnsonův syndrom, který se může projevit jako načervenalé ohraničené nebo kruhové skvrny často s centrálními puchýři na trupu, olupující se kůži, vředy v ústech, krku, nosu, na genitáliích a v očích, kterým mohou předcházet příznaky podobné chřipce a horečka. Pokud se u Vás objeví tyto příznaky, přestaňte používat přípravek Nyvepria a okamžitě

kontaktujte svého lékaře nebo vyhledejte lékařskou pomoc. Viz také bod 2.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Nyvepria uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na štítku injekční stříkačky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Přípravek Nyvepria můžete vyjmout z chladničky a uchovávat ho při pokojové teplotě (do 25 °C) nejdéle po dobu 15 dnů. Jestliže byla injekční stříkačka vyjmuta z chladničky a dosáhla pokojové teploty (do 25 °C), musí být buďto použita do 15 dnů, nebo zlikvidována.

Chraňte před mrazem. Přípravek Nyvepria je možné použít, pokud došlo k jeho náhodnému zmrznutí na jedno období kratší než 24 hodin.

Uchovávejte vnitřní obal v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je zakalený nebo pokud jsou v něm částice.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Nyvepria obsahuje

- Léčivou látkou je pegfilgrastimum. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje pegfilgrastimum 6 mg v 0,6 ml roztoku.
- Dalšími složkami jsou trihydrát natrium-acetátu, ledová kyselina octová, sorbitol (E420), polysorbát 20 a voda pro injekci (viz bod 2 „Přípravek Nyvepria obsahuje sorbitol (E420) a natrium-acetát“).

Jak přípravek Nyvepria vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Nyvepria je čirý, bezbarvý, injekční roztok bez viditelných částic v předplněné injekční stříkačce (6 mg/0,6 ml).

Jedno balení obsahuje 1 skleněnou předplněnou injekční stříkačku s jehlou z nerezové oceli, krytem jehly a automatickým chráničem jehly.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

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)40800 4063 434 04636

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
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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Návod k použití přípravku Nyvepria:	
Popis jednotlivých částí	
Před použitím	Po použití
<p> Pist Opěrka pro prst Štítek a doba použitelnosti Automatický chránič jehly Kartuše Léč Kryt jehly </p>	<p> Použitý pist Rozvinutý automatický chránič jehly Sejmутý kryt jehly </p>

Důležité

Před použitím přípravku Nyvepria v předplněné injekční stříkačce s automatickým chráničem jehly si přečtěte tyto důležité informace:

- Je důležité, abyste si nepodával(a) injekci sám(sama), dokud Vás neproškolí lékař nebo zdravotnický pracovník. Máte-li nějaké otázky ohledně podání injekce, požádejte svého lékaře nebo zdravotnického pracovníka o pomoc.
- Ujistěte se, že na krabičce a na štítku předplněné injekční stříkačky je uveden název Nyvepria.
- Zkontrolujte krabičku a štítek předplněné injekční stříkačky, abyste se ujistil(a), že síla dávky je 6 mg (6 mg/0,6 ml).
- Přípravek Nyvepria je podáván jako injekce do tkáně těsně pod kůži (subkutánní injekce).
- ✗ **Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku, pokud poslední den uvedeného měsíce již uplynul.
- ✗ **Nesnímejte** z předplněné stříkačky kryt jehly, dokud nejste připraven(a) na podání injekce.
- ✗ **Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku, pokud Vám upadla na tvrdý povrch. Použijte novou předplněnou injekční stříkačku a informujte svého lékaře nebo zdravotnického pracovníka.
- ✗ **Neaktivujte** předplněnou injekční stříkačku před podáním injekce.
- ✗ **Neodstraňujte** z předplněné injekční stříkačky průhledný automatický chránič jehly.
- ✗ **Neodstraňujte** oddělitelný štítek z kartuše předplněné injekční stříkačky před podáním injekce léku.

V případě otázek zavolejte svému lékaři nebo zdravotnickému pracovníkovi.

Krok 1: Příprava

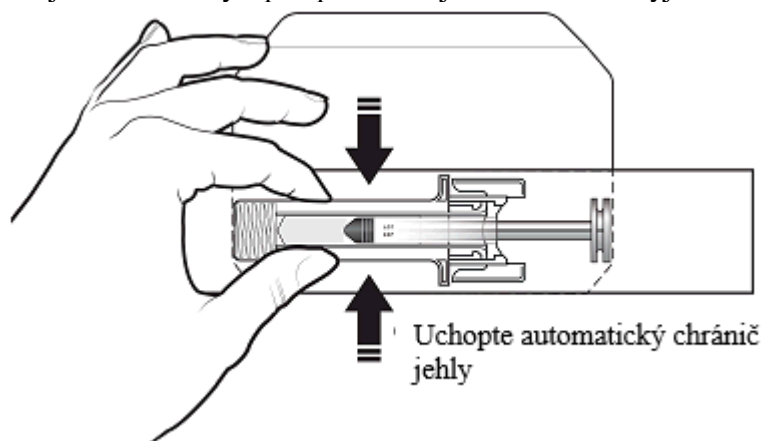
A Vyjměte krabičku s předplněnou injekční stříkačkou z chladničky. Vyjměte z vnější krabičky vnitřní krabičku s předplněnou injekční stříkačkou odtržením fólie a připravte si všechny pomůcky pro podání injekce: lihové tampóny, buničtinový nebo gázový polštářek, náplast a nádobu na ostrý odpad (nejsou součástí balení).

Aby byla injekce příjemnější, ponechte předplněnou injekční stříkačku při pokojové teplotě (do 25 °C) po dobu asi 30 minut. Pečlivě si umyjte ruce vodou a mýdlem.

Novou předplněnou injekční stříkačku a pomůcky si dejte na čistou, dobře osvětlenou plochu.

- × **Neohřívejte** předplněnou injekční stříkačku pomocí zdrojů tepla, např. v horké vodě nebo v mikrovlnné troubě.
- × **Nenechávejte** předplněnou injekční stříkačku na přímém slunečním světle.
- × **Netřepte** předplněnou injekční stříkačkou.
- **Uchovávejte předplněné injekční stříkačky mimo dohled a dosah dětí.**

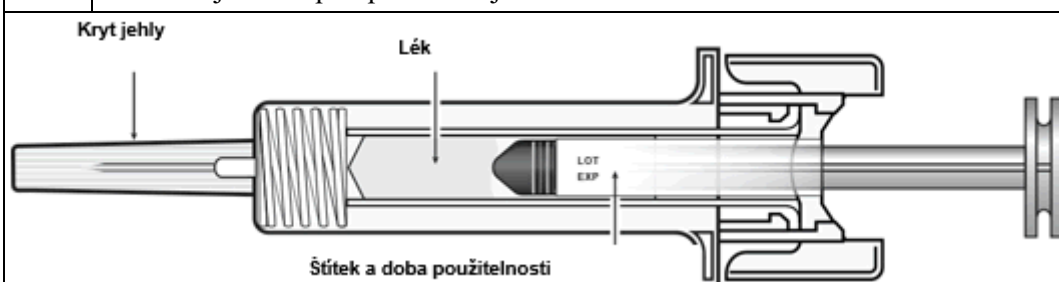
B Otevřete vnitřní krabičku s injekční stříkačkou odtržením fólie. Uchopte automatický chránič jehly předplněné injekční stříkačky a předplněnou injekční stříkačku vyjměte z krabičky.



Z důvodu bezpečnosti:

- × **Neberte** stříkačku za píst.
- × **Neberte** stříkačku za kryt jehly.

C Zkontrolujte lék a předplněnou injekční stříkačku.

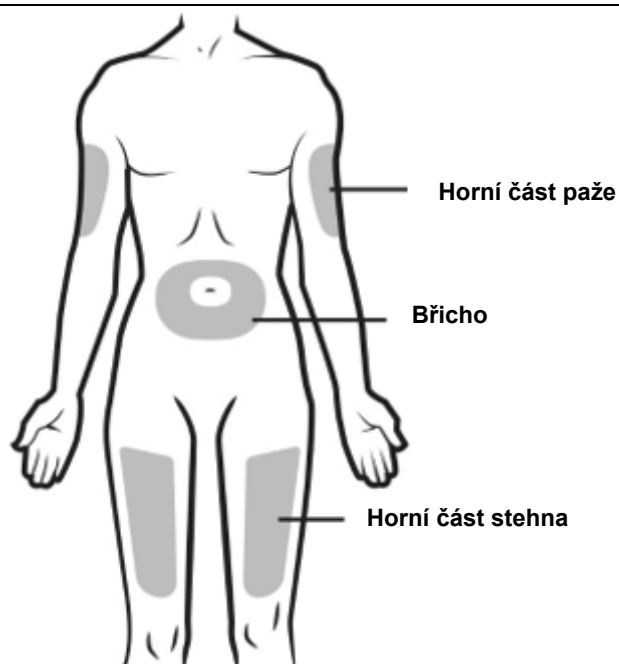


- × Předplněnou injekční stříkačku **nepoužívejte**, pokud:
 - Je lék zakalen nebo obsahuje pevné částice. Musí to být čirá a bezbarvá tekutina.
 - Se některá část zdá být prasklá nebo rozbitá.
 - Chybí kryt jehly nebo není bezpečně nasazen.
 - Uplynul poslední den měsíce uvedeného na štítku u doby použitelnosti.

Ve všech těchto případech volejte svému lékaři nebo zdravotnickému pracovníkovi.

Krok 2: Před podáním injekce

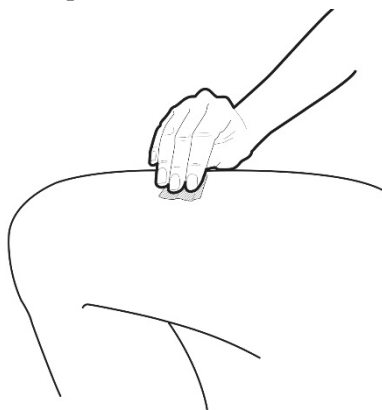
A Pečlivě si umyjte ruce. Připravte si a očistěte místo pro aplikaci injekce.



Můžete použít:

- Horní část stehna.
- Břicho kromě oblasti 5 cm okolo pupku.
- Vnější stranu horní části paže (pouze pokud Vám injekci podává někdo jiný).

Místo aplikace očistěte lihovým tamponem. Pokožku nechte uschnout.



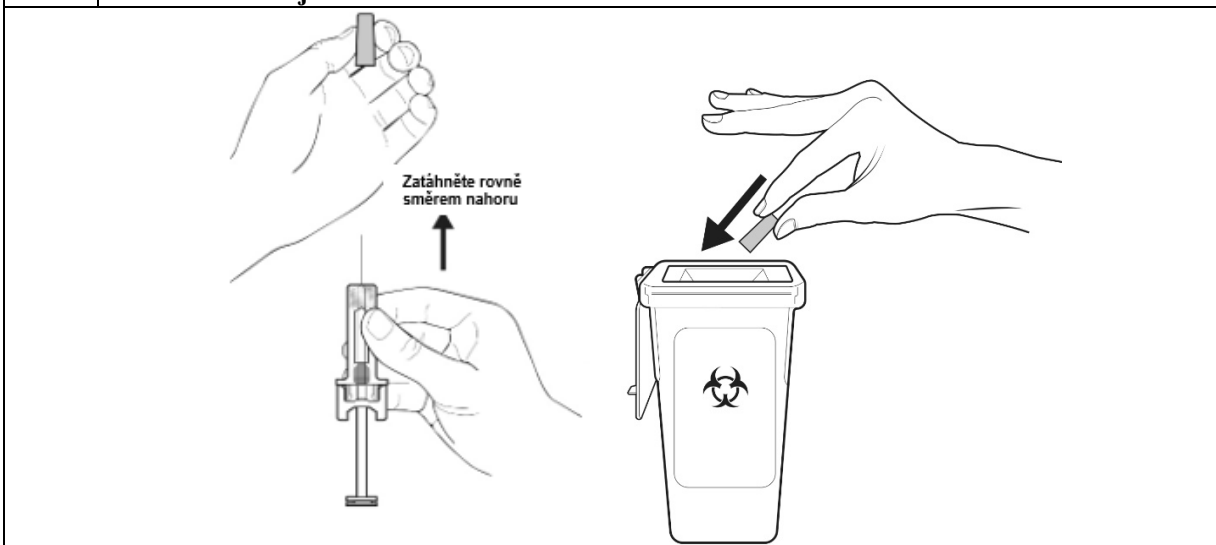
✘



Před aplikací se místa injekce **nedotýkejte**.

Injekci **nepodávejte** do míst, kde je kůže jemná, pohmožděná, červená nebo tvrdá. Nepodávejte injekci do oblastí s jizvami nebo strijemi.

B Uchopte předplněnou injekční stříkačku za automatický chránič jehly. Opatrně odstraňte kryt jehly rovným tahem směrem od těla. Kryt jehly vyhoďte do nádoby na ostrý odpad. Kryt již znovu **nenasazujte**.

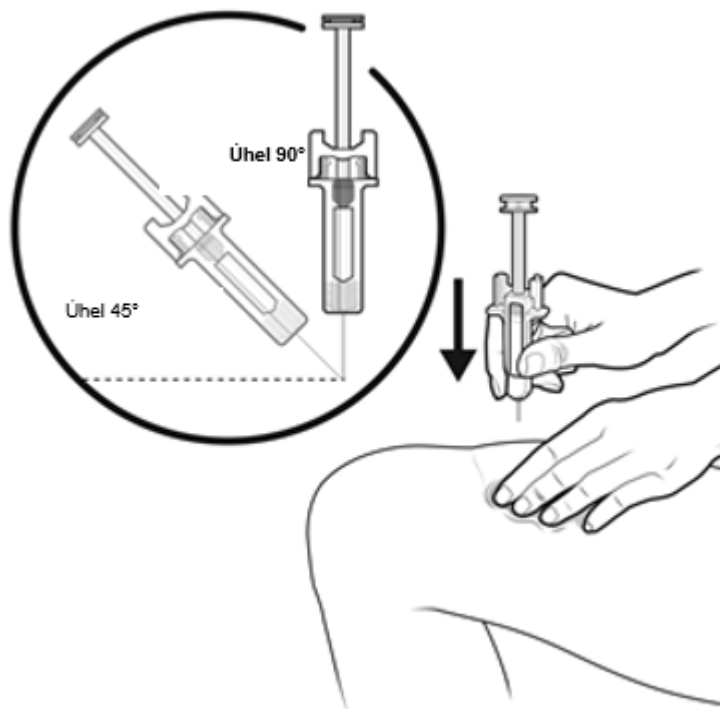


C Stiskněte kůži v místě pro podání injekce a vytvořte pevný povrch.



Krok 3: Podání injekce

A Udržujte stisknutou kůži. VPÍCHNĚTE jehlu do kůže v úhlu 45 až 90 stupňů.



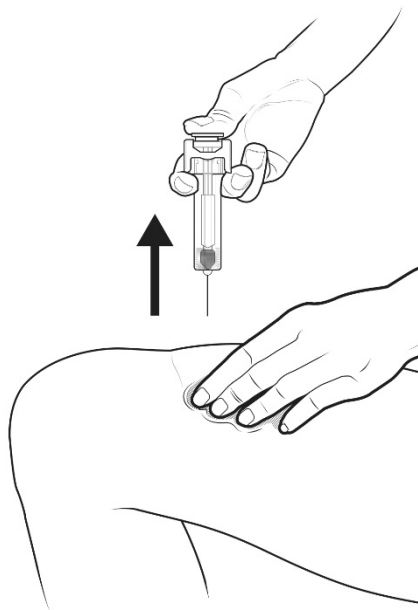
✘ **Nedotýkejte** se oblasti s očištěnou kůží.

B **STLAČUJTE** píst pomalu a rovnoměrně, dokud nedosáhne spodní části.

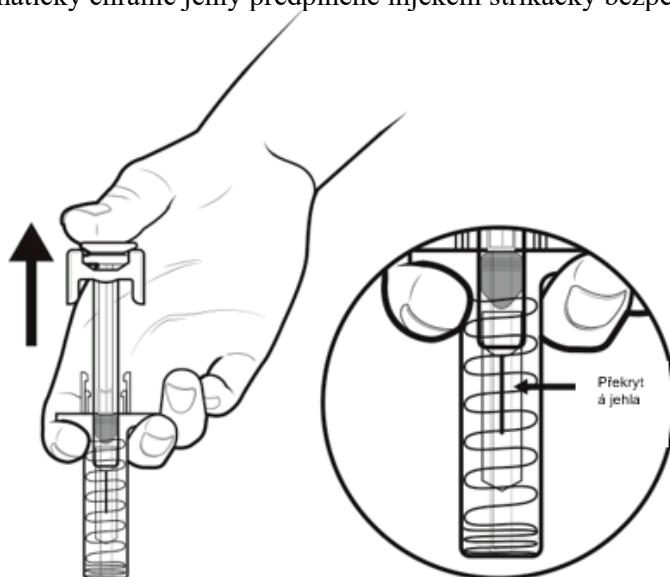


C

Jakmile je injekční stříkačka prázdná, VYTÁHNĚTE ji z pokožky.



Po uvolnění pístu automatický chránič jehly předplněné injekční stříkačky bezpečně zakryje jehlu.



* **Nenasazujte** kryt jehly zpět na použitou předplněnou injekční stříkačku.

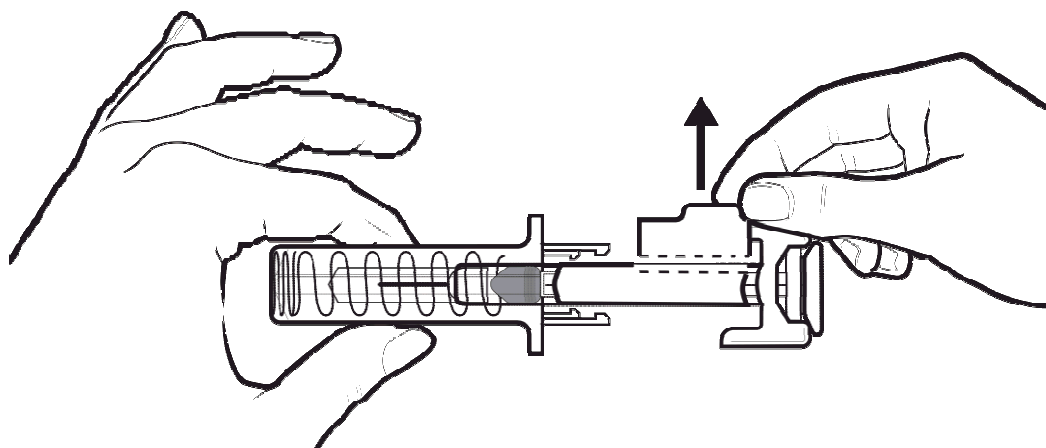


Pokud se Vám při vytahování injekční stříkačky zdá, že lék je stále přítomen v kartuši, znamená to, že nebyla podána celá dávka. Okamžitě zavolejte svému lékaři nebo zdravotnickému pracovníkovi.

Pouze pro zdravotnické pracovníky

Obchodní název a číslo šarže podaného přípravku mají být v záznamu pacienta zřetelně zaznamenány.

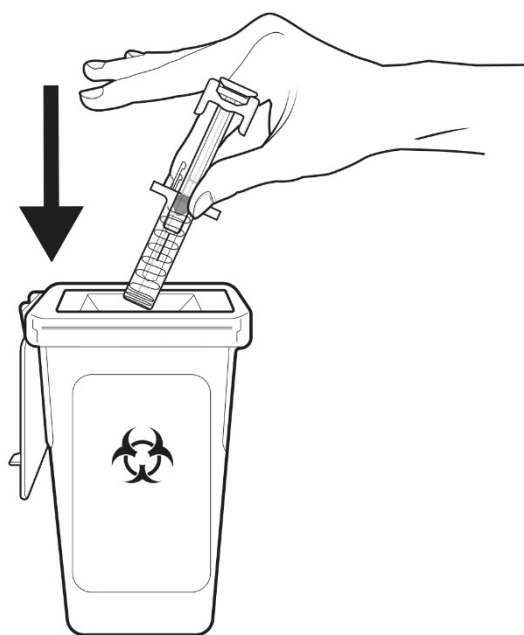
Oddělte a uschovejte štítek předplněné injekční stříkačky.



Otáčejte pístem tak, aby se štítek stříkačky dostal do pozice, kde ho můžete oddělit.

Krok 4: Dokončení

A Použitou předplněnou injekční stříkačku a další pomůcky vyhoďte do nádoby na ostrý odpad.



Léky musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky. Zeptejte se svého lékárníka, jak zlikvidovat léky, které už nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

Injekční stříkačku a nádobu na ostrý odpad uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

- * Předplněnou injekční stříkačku **nepoužívejte** znovu.
- * Předplněné injekční stříkačky **nerecyklujte**, ani je nevyhazujte do domácího odpadu.

B Zkontrolujte místo vpichu.

Pokud se objeví krev, přiložte na místo injekce chomáček vaty nebo tampón. Místo vpichu **netřete**. Pokud je třeba, přelepte místo vpichu náplastí.