

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

▼ Ovaj lijek je predmet dodatnog praćenja/nadzora. Ovo će omogućiti da se nove bezbjedonosne informacije o lijeku pribave u što kraćem vremenu. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo predmetnog lijeka. Pogledajte dio 4.8 u kome je naznačen način prijavljivanja neželjenih dejstava

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Nyvepria 6 mg otopina za injekciju  
*pegfilgrastim*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena šprica sadrži 6 mg pegfilgrastima\* u 0,6 ml otopine za injekciju. Koncentracija iznosi 10 mg/ml samo na osnovu proteinskog dijela\*\*.

\*Proizveden u ćelijama *Escherichia coli* tehnologijom rekombinantne DNK i zatim konjugovan sa polietilen glikolom (PEG).

\*\* Koncentracija iznosi 20 mg/ml ako se uključi i PEG.

Potentnost ovog lijeka se ne smije upoređivati s potentnošću drugih pegiliranih ili nepegiliranih proteina iste terapijske grupe. Za više informacija pogledajte odjeljak 5.1.

#### Pomoćne supstance sa poznatim učinkom

Jedna napunjena šprica sadrži 30 mg sorbitola (E420) (pogledajte odjeljak 4.4).

Cijeli spisak pomoćnih supstanci naveden je u odjeljku 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra, bezbojna, otopina za injekciju bez vidljivih čestica.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Skraćenje trajanja neutropenije i smanjenje incidencije febrilne neutropenije kod odraslih pacijenata koji se liječe citotoksičnom hemoterapijom zbog maligne bolesti (izuzev hronične mijeloične leukemije i mijelodisplastičkih sindroma).

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Nyvepria mora započeti i nadzirati ljekar s iskustvom u onkologiji i/ili hematologiji.

#### Doziranje

Jednokratna doza lijeka Nyvepria od 6 mg (jedna napunjena šprica) se preporučuje uz svaki hemoterapijski ciklus, najmanje 24 sata nakon primjene citotoksične hemoterapije.

#### Posebne populacije

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Ne preporučuje se promjena doze kod pacijenata s oštećenom funkcijom bubrega, uključujući i one sa završnim stadijem bolesti bubrega.

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost pegfilgrastima kod djece i adolescenata još nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci su opisani u odjeljcima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

### Način primjene

Nyvepria se injicira supkutano.

Injekcije je potrebno ručno primijeniti u bedro, abdomen ili nadlakticu.

Za uputstva o rukovanju lijekom prije primjene pogledajte odjeljak 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u odjeljku 6.1.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi**

#### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, zaštićeni naziv i broj serije primijenjenog lijeka se mora tačno zabilježiti (ili navesti) u kartonu bolesnika.

Ograničeni klinički podaci upućuju na uporediv učinak pegfilgrastima i filgrastima na vrijeme potrebno za oporavak od teške neutropenije kod pacijenata s *de novo* akutnom mijeloičnom leukemijom (AML) (pogledajte odjeljak 5.1). Međutim, dugoročni učinci pegfilgrastima na AML nisu ustanovljeni, stoga se lijek mora primjenjivati s oprezom u toj populaciji pacijenata.

Faktor stimulacije rasta kolonije granulocita (engl. granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF) može potaknuti rast mijeloičnih ćelija *in vitro*, a slični učinci se mogu vidjeti i kod nekih nemijeloičnih ćelija *in vitro*.

Sigurnost i djelotvornost pegfilgrastima nije ispitivana kod pacijenata s mijelodisplastičnim sindromom, hroničnom mijeloičnom leukemijom te kod pacijenata sa sekundarnom AML, stoga se lijek ne smije primjenjivati kod tih pacijenata. Posebnu pažnju treba obratiti na razlikovanje dijagnoze blastične transformacije u hroničnoj mijeloičnoj leukemiji od AML.

Sigurnost i djelotvornost primjene pegfilgrastima kod pacijenata s *de novo* AML mladih od 55 godina s citogenetskim nalazom t(15;17) nisu utvrđeni.

Nisu provedena ispitivanja sigurnosti i djelotvornosti pegfilgrastima kod pacijenata koji primaju visokodoznu hemoterapiju. Ovaj lijek se ne smije koristiti kako bi se povisila doza citotoksične hemoterapije iznad utvrđenih režima doziranja.

#### Plućne nuspojave

Plućne nuspojave, posebno intersticijska upala pluća, prijavljene su nakon primjene G-CSF-a. Pacijenti koji su nedavno preboljeli plućne infiltrate ili upalu pluća mogu biti izloženi većem riziku (pogledajte odjeljak 4.8).

Pojava plućnih simptoma, kao što su kašalj, povišena temperatura i dispneja, povezanih s radiološkim znakovima plućnih infiltrata i pogoršanjem funkcije pluća uz povišen broj neutrofila mogu biti znakovi koji prethode akutnom respiratornom distress sindromu (ARDS). U takvim slučajevima prema procjeni ljekara primjenu pegfilgrastima treba prekinuti i primijeniti odgovarajuće liječenje (pogledajte odjeljak 4.8).

### Glomerulonefritis

Glomerulonefritis je prijavljen kod pacijenata koji su primali filgrastim i pegfilgrastim. Generalno, slučajevi glomerulonefritisa su se riješili nakon smanjenja doze ili prestanka primjene filgrastima i pegfilgrastima. Preporučuje se praćenje rezultata analize urina.

### Sindrom povećane propustljivosti kapilara

Sindrom povećane propustljivosti kapilara prijavljen je nakon primjene G-CSF-a, a karakterišu ga hipotenzija, hipoalbuminemija, edemi i hemokonzracija. Pacijente koji razviju sindrom povećane propustljivosti kapilara potrebno je pažljivo nadzirati i primijeniti uobičajenu simptomatsku terapiju, koja može uključivati i potrebu za intenzivnim liječenjem (pogledajte odjeljak 4.8).

### Splenomegalija i ruptura slezene

Nakon primjene pegfilgrastima prijavljeni su obično asimptomatski slučajevi splenomegalije i slučajevi rupture slezene, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom (pogledajte odjeljak 4.8). Zbog toga je potrebno pažljivo nadzirati veličinu slezene (npr. klinički pregled, ultrazvuk). Dijagnozu rupture slezene treba uzeti u obzir kod pacijenata koji se žale na bol u lijevom gornjem dijelu abdomena ili vrhu ramena.

### Trombocitopenija i anemija

Liječenje pegfilgrastimom u monoterapiji ne isključuje razvoj trombocitopenije niti anemije usljed liječenja punom dozom mijelosupresivne hemoterapije prema propisanom rasporedu. Preporučuje se redovno praćenje broja trombocita i hematokrita. Potreban je poseban oprez pri primjeni pojedinačnih ili kombinovanih hemoterapeutika za koje se zna da uzrokuju tešku trombocitopeniju.

### Mijelodisplastični sindrom i akutna mijeloična leukemija kod pacijenata s rakom dojke i pluća

U opservacijskoj studiji nakon stavljanja lijeka u promet, pegfilgrastim je zajedno s hemoterapijom i/ili radioterapijom bio povezan s razvojem mijelodisplastičnog sindroma (MDS) i akutne mijeloične leukemije (AML) kod pacijenata s rakom dojke i pluća (pogledajte odjeljak 4.8). Pratite pacijente s rakom dojke i pluća zbog moguće pojave znakova i simptoma MDS-a/AML-a.

### Anemija srpastih ćelija

Krize srpastih ćelija su povezane s primjenom pegfilgrastima kod pacijenata koji imaju nasljedno obilježje srpastih ćelija ili bolest srpastih ćelija (pogledajte odjeljak 4.8). Stoga ljekari trebaju s oprezom prepisivati pegfilgrastim kod pacijenata s nasljednim obilježjem srpastih ćelija ili s bolesti srpastih ćelija, pažljivo pratiti odgovarajuće kliničke i laboratorijske parametre te paziti na moguću povezanost ovog lijeka s povećanjem slezene i vazookluzivnom krizom.

### Leukocitoza

Broj bijelih krvnih ćelija od  $100 \times 10^9/l$  ili više primijećen je kod manje od 1% pacijenata koji su primali pegfilgrastim. Nisu prijavljene nuspojave koje bi se mogle direktno pripisati tom stepenu leukocitoze. Takav porast broja leukocita je prolazan, tipično se uočava od 24 do 48 sati nakon primjene lijeka i u skladu je s farmakodinamičkim učincima ovog lijeka. U skladu s kliničkim učincima i mogućnošću razvoja leukocitoze, tokom trajanja liječenja treba redovno kontrolisati broj leukocita. Ako broj leukocita nakon očekivane najniže vrijednosti prelazi  $50 \times 10^9/l$ , liječenje ovim lijekom treba odmah prekinuti.

### Preosjetljivost

Kod pacijenata liječenih pegfilgrastimom prijavljena je preosjetljivost, uključujući anafilaktičke reakcije, koja se može javiti kod prvog ili sljedećeg liječenja. Liječenje pegfilgrastimom se mora trajno prekinuti kod pacijenata koji razviju klinički značajnu preosjetljivost. Pegfilgrastim se ne smije primjenjivati kod pacijenata s preosjetljivošću na pegfilgrastim ili filgrastim u anamnezi. Ako dođe do ozbiljne alergijske reakcije, treba primijeniti odgovarajuću terapiju te pažljivo pratiti stanje pacijenta tokom nekoliko dana.

### Stevens-Johnsonov sindrom

Stevens-Johnsonov sindrom, koji može biti životno ugrožavajući ili smrtonosan, rijetko je prijavljen kod liječenja pegfilgrastimom. Ako se tokom primjene pegfilgrastima kod pacijenta razvio Stevens-Johnsonov sindrom, ni u jednom trenutku se ne smije ponovo započeti liječenje tog pacijenta pegfilgrastimom (pogledajte odjeljak 4.8).

### Imunogenost

Kao i kod svih terapijskih proteina, postoji mogućnost izazivanja imunološkog odgovora. Stopa stvaranja antitijela protiv pegfilgrastima je u pravilu niska. Vezujuća antitijela pojavljuju se kao što se očekuje kod svih bioloških lijekova, međutim do sada nisu povezana s neutralizirajućom aktivnosti.

### Aortitis

Kod zdravih osoba i pacijenata oboljelih od raka nakon primjene G-CSF-a zabilježen je aortitis. Simptomi su uključivali povišenu temperaturu, bol u abdomenu, malaksalost, bol u leđima i povišene upalne markere (npr. C-reaktivni protein i broj bijelih krvnih ćelija). U većini slučajeva aortitis je dijagnostifikovan kompjuterizovanom tomografijom (engl. computed tomography, CT) i uglavnom se povukao nakon prestanka primjene G-CSF-a (pogledajte i odjeljak 4.8).

### Druga upozorenja

Sigurnost i djelotvornost pegfilgrastima u mobilizaciji krvotvornih matičnih ćelija kod pacijenata ili zdravih davaoca nisu odgovarajuće ispitani.

Povećana hematopoetska aktivnost koštane srži kao odgovor na terapiju faktorima rasta povezana je s prolaznim pozitivnim nalazima pri dijagnostičkom snimanju koštane srži. To treba imati na umu prilikom interpretacije dobivenih nalaza snimanja koštane srži.

### Sorbitol

Nyvepria sadrži 30 mg sorbitola u jednoj napunjenoj šprici što dogovara količini od 50 mg/ml. Treba uzeti u obzir aditivni učinak istovremeno primijenjenih lijekova koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) te unos sorbitola (ili fruktoze) prehranom.

### Natrijum

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi od 6 mg, tj. u osnovi je bez natrijuma.

## **4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Zbog moguće osjetljivosti brzo dijelećih mijeloidnih ćelija na citotoksičnu hemoterapiju, pegfilgrastim treba primijeniti najmanje 24 sata nakon primjene citotoksične hemoterapije. U kliničkim ispitivanjima, pegfilgrastim se sigurno primjenjivao 14 dana prije hemoterapije. Istovremena primjena pegfilgrastima i hemoterapije nije procijenjena kod pacijenata. Na životinjskim modelima se pokazalo da je istovremena primjena pegfilgrastima i 5-fluorouracila (5-FU) ili drugih antimetabolita potencirala mijelosupresiju.

Moguće interakcije s drugim hematopoetskim faktorima rasta i citokinima nisu posebno ispitivane u kliničkim ispitivanjima.

Potencijal za interakciju s litijem, koji također potiče otpuštanje neutrofila, nije posebno istraživan. Nema dokaza da bi takva interakcija bila štetna.

Sigurnost i djelotvornost pegfilgrastima nisu ispitivani kod pacijenata koji primaju hemoterapiju povezanu s odgođenom mijelosupresijom, npr. nitrozoureju.

Nisu provedena specifična ispitivanja interakcija ili metabolizma, međutim, klinička ispitivanja nisu upućivala na interakciju pegfilgrastima s bilo kojim drugim lijekovima.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni pegfilgrastima kod trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (pogledajte odjeljak 5.3). Primjena pegfilgrastima ne preporučuje se tokom trudnoće i kod žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

### Dojenje

Nema dovoljno podataka o izlučivanju pegfilgrastima/metabolita u majčino mlijeko kod ljudi. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja pegfilgrastimom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

### Plodnost

Pegfilgrastim nije uticao na svojstva reprodukcije ili plodnost muških i ženskih štakora nakon što su dobivali sedmične kumulativne doze, otprilike 6 do 9 puta više od doza preporučenih za ljude (procjena na osnovu površine tijela) (pogledajte odjeljak 5.3).

## 4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nyvepria ne utiče ili zanemarivo utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rada s mašinama.

## 4.8 Neželjena djestva

### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave bile su bol u kostima (vrlo često  $\geq 1/10$ ) i mišićno-koštana bol (često  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ). Bol u kostima je uglavnom bila blage do umjerene težine, prolazna i kod većine pacijenata se mogla kontrolisati standardnim analgeticima.

Reakcije preosjetljivosti, uključujući osip na koži, urtikariju, angioedem, dispneju, eritem, navale crvenila i hipotenziju, javljale su se kod prvog ili sljedećeg liječenja pegfilgrastimom (manje često  $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ). Kod pacijenata koji primaju pegfilgrastim mogu se javiti ozbiljne alergijske reakcije, uključujući anafilaksiju (manje često) (pogledajte odjeljak 4.4).

Sindrom povećane propusnosti kapilara, koji može biti životno ugrožavajući ako se ne počne liječiti na vrijeme, prijavljen je manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ) kod pacijenata s rakom koji su na hemoterapiji nakon primjene G-CSF-a; pogledajte odjeljak 4.4 i odjeljak „Opis odabranih nuspojava“ ispod.

Splenomegalija, obično asimptomatska, je manje česta.

Manje često su nakon primjene pegfilgrastima prijavljeni slučajevi ruptur slezene, uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom (pogledajte odjeljak 4.4).

Manje često su prijavljene nuspojave na plućima, uključujući intersticijsku upalu pluća, plućni edem, plućne infiltrate i plućnu fibrozu. Manje često su ovi slučajevi rezultirali respiratornim zatajenjem ili ARDS-om, koji mogu imati smrtni ishod (pogledajte odjeljak 4.4).

Izolovani slučajevi krize srpastih ćelija prijavljeni su kod pacijenata koji imaju nasljedno obilježje srpastih ćelija ili bolest srpastih ćelija (manje često) (pogledajte odjeljak 4.4).

### Tabelarni prikaz nuspojava

Podaci u sljedećoj tabeli prikazuju nuspojave prijavljene tokom kliničkih ispitivanja i spontanog prijavljivanja. Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su navedene prema ozbiljnosti od najozbiljnijih prema manje ozbiljnima.

Klasifikacija organskih sistema prema MedDRA-i	Nuspojave			
	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 do < 1/10)	Manje često (≥ 1/1.000 do < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)			Mijelodisplastični sindrom <sup>1</sup> ; Akutna mijeloična leukemija <sup>1</sup>	
Poremećaji krvi i limfnog sistema		Trombocitopenija <sup>1</sup> ; Leukocitoza <sup>1</sup>	Anemija srpastih ćelija s krizom <sup>2</sup> ; Splenomegalija <sup>2</sup> ; Ruptura slezene <sup>2</sup>	
Poremećaji imunološkog sistema			Reakcije preosjetljivosti; Anafilaksija	
Poremećaji metabolizma i prehrane			Povišene vrijednosti mokraćne kiseline	
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja <sup>1</sup>			
Vaskularni poremećaji			Sindrom povećane propusnosti kapilara <sup>1</sup>	Aortitis
Poremećaji respiratornog sistema, grudnog koša i medijastinuma			Akutni respiratorni distress sindrom <sup>2</sup> ; Plućne nuspojave (intersticijska upala pluća, plućni edem, plućni infiltrati i plućna fibroza) Hemoptiza	Plućna hemoragija
Poremećaji probavnog sistema	Mučnina <sup>1</sup>			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Sweetov sindrom (akutna febrilna neutrofilna dermatoza) <sup>1,2</sup> ; Kožni vaskulitis <sup>1,2</sup>	Stevens-Johnsonov sindrom
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Bol u kostima	Mišićno-koštana bol (mijalgija, artralgija, bol u udovima, bol u leđima, mišićno-koštana bol, bol u vratu)		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema			Glomerulonefritis <sup>2</sup>	
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Bol na mjestu primjene injekcije <sup>1</sup> ; Nekardijalna bol u grudima	Reakcije na mjestu primjene injekcije <sup>2</sup>	

Klasifikacija organskih sistema prema MedDRA-i	Nuspojave			
	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 do < 1/10)	Manje često (≥ 1/1.000 do < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)
Pretrage			Povišene vrijednosti laktatdehidrogenaze i alkalne fosfataze <sup>1</sup> ; Prolazno povišenje vrijednosti testova jetrene funkcije za ALT ili AST <sup>1</sup>	

<sup>1</sup> Pogledajte odjeljak „Opis odabranih nuspojava“ ispod.

<sup>2</sup> Ove nuspojave su uočene nakon stavljanja lijeka u promet, ali ne i u randomiziranim, kontrolisanim kliničkim studijama kod odraslih pacijenata. Kategorija učestalosti je procijenjena statističkim izračunom na osnovu 1.576 pacijenata koji su pegfilgrastim primali u devet randomiziranih kliničkih studija.

#### Opis odabranih nuspojava

Manje često su prijavljeni slučajevi Sweetovog sindroma, iako u nekim slučajevima ulogu u tome može imati i postojeća hematološka zloćudna bolest.

Kod pacijenata liječenih pegfilgrastimom zabilježeni su manje česti slučajevi kožnog vaskulitisa. Mehanizam nastanka vaskulitisa kod pacijenata koji primaju pegfilgrastim nije poznat.

Reakcije na mjestu primjene injekcije, uključujući eritem na mjestu primjene injekcije (manje često) kao i bol na mjestu primjene injekcije (često) javljale su se prilikom prvog ili sljedećeg liječenja pegfilgrastimom.

Prijavljeni su česti slučajevi leukocitoze (broj bijelih krvnih ćelija  $>100 \times 10^9/l$ ) (pogledajte odjeljak 4.4).

Reverzibilna, blaga do umjerena povišenja vrijednosti mokraćne kiseline i alkalne fosfataze, bez povezanih kliničkih učinaka, bila su manje česta. Reverzibilna, blaga do umjerena povišenja vrijednosti laktat dehidrogenaze bez povezanih kliničkih učinaka bila su manje česta kod pacijenata koji su dobivali pegfilgrastim nakon citotoksične hemoterapije.

Kod pacijenata koji su primali hemoterapiju često su primijećeni mučnina i glavobolja.

Kod pacijenata koji su nakon citotoksične hemoterapije primili pegfilgrastim, manje često su zabilježeni slučajevi povišenih vrijednosti testova funkcije jetre za alanin aminotransferaze (ALT) ili aspartat aminotransferaze (AST). Ta povišenja su prolazna i vraćaju se na početne vrijednosti.

Povećan rizik od MDS-a/AML-a nakon liječenja pegfilgrastimom zajedno s hemoterapijom i/ili radioterapijom primijećen je u epidemiološkom ispitivanju pacijenata s rakom dojke i pluća (pogledajte odjeljak 4.4).

Prijavljeni su česti slučajevi trombocitopenije.

Slučajevi sindroma povećane propusnosti kapilara uz primjenu G-CSF-a prijavljeni su nakon stavljanja lijeka u promet. Obično su se javili kod pacijenata s uznapredovalom malignom bolesti, sepsom, pacijenata koji su uzimali hemoterapiju s više lijekova ili pacijenata na aferazi (pogledajte odjeljak 4.4).

#### Pedijatrijska populacija

Iskustvo kod djece je ograničeno. Primijećena je veća učestalost ozbiljnih nuspojava kod mlađe djece, u dobi 0-5 godina (92%) u odnosu na stariju djecu, u dobi 6-11 godina (80%) i 12-21 godina (67%), odnosno odrasle. Najčešće prijavljena nuspojava bila je bol u kostima (pogledajte odjeljke 5.1 i 5.2).

#### Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka. Proces prijave sumnji na neželjena dejstva

lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### 4.9 Predoziranje

Jednokratna doza od 300 µg/kg primijenjena je supkutano ograničenom broju zdravih dobrovoljaca i pacijenata s rakom pluća nemalih ćelija bez pojave ozbiljnih nuspojava. Nuspojave su bile slične onima koje se javljaju kod nižih doza pegfilgrastima.

### 5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

#### 5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapeutska grupa: imunostimulatori, faktori stimulacije kolonija; ATK kod: L03AA13.

Nyvepria je sličan biološki lijek.

Ljudski G-CSF je glikoprotein, koji reguliše stvaranje i otpuštanje neutrofila iz koštane srži. Pegfilgrastim je kovalentni konjugat rekombinantnog ljudskog G-CSF-a (r-metHuG-CSF) s jednom molekulom PEG-a od 20 kd. Pegfilgrastim je oblik filgrastima produženog djelovanja usljed smanjenog bubrežnog klirensa. Dokazano je da pegfilgrastim i filgrastim imaju jednak mehanizam djelovanja i dovode do znatnog porasta broja neutrofila u perifernoj krvi unutar 24 sata te manjeg porasta broja monocita i/ili limfocita. Slično kao i kod filgrastima, neutrofilni nastali kao odgovor na pegfilgrastim imaju normalnu ili poboljšanu funkciju, kako je pokazano ispitivanjima hemotaktičke i fagocitne funkcije. Kao i drugi hematopoetski faktori rasta, G-CSF pokazuje *in vitro* stimulirajuća svojstva na ljudske endotelne ćelije. G-CSF može potaknuti rast mijeloidnih ćelija, uključujući zloćudne stanice, *in vitro*, a slični učinci mogu se primijetiti i na nekim nemijeloidnim ćelijama *in vitro*.

U dvije randomizirane, dvostruko slijepo, pivotalne studije kod pacijentica s rakom dojke visokog rizika, stadija II-IV podvrgnutih mijelosupresivnoj hemoterapiji koja se sastojala od doksorubicina i docetaksela, primjena pegfilgrastima, u pojedinačnoj dozi jednom po ciklusu, smanjila je trajanje neutropenije i učestalost pojave febrilne neutropenije slično kao dnevna primjena filgrastima (medijan od 11 dnevnih primjena). Bez podrške faktorom rasta primijećeno je da takav režim rezultira srednjim trajanjem neutropenije 4. stepena od 5 do 7 dana te incidenciju pojave febrilne neutropenije od 30 do 40%. U jednoj studiji (n=157), u kojoj je primjenjivana fiksna doza pegfilgrastima od 6 mg, srednje vrijeme trajanja neutropenije 4. stepena u grupi koja je primala pegfilgrastim iznosilo je 1,8 dana, a 1,6 dana u grupi koja je primala filgrastim (razlika od 0,23 dana, 95% CI -0,15; 0,63). Tokom cijele studije stopa febrilne neutropenije kod pacijenata liječenih pegfilgrastimom iznosila je 13%, a 20% kod pacijenata liječenih filgrastimom (razlika 7%, 95% CI od -19%, 5%). U drugoj studiji (n=310), u kojoj je primjenjivana doza prilagođena tjelesnoj težini (100 µg/kg), srednje trajanje neutropenije 4. stepena u grupi liječenoj pegfilgrastimom iznosilo je 1,7 dana, u poređenju s 1,8 dana u grupi liječenoj filgrastimom (razlika 0,03 dana, 95% CI -0,36; 0,30). Ukupna stopa febrilne neutropenije kod pacijenata liječenih pegfilgrastimom iznosila je 9%, a 18% kod pacijenata liječenih filgrastimom (razlika 9%, 95% CI od -16,8%, -1,1%).

U placebo kontrolisanoj, dvostruko slijepoj studiji provedenoj kod pacijentica s karcinomom dojke, ispitan je učinak pegfilgrastima na incidenciju pojave febrilne neutropenije nakon primjene hemoterapijskog režima povezanog s razvojem febrilne neutropenije sa stopom od 10 do 20% (docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> svake 3 sedmice tokom 4 ciklusa). Randomizirano je 928 pacijentica tako da primaju ili pojedinačnu dozu pegfilgrastima ili placebo približno 24 sata (2. dan) nakon svakog hemoterapijskog ciklusa. Incidencija febrilne neutropenije bila je niža kod pacijentica randomiziranih u grupu koja je dobivala pegfilgrastima u poređenju s pacijenticama koje su dobivale placebo (1% prema

17%,  $p < 0,001$ ). Incidencija bolničkog liječenja i intravenske primjene antiinfektivnih lijekova, povezanog s kliničkom dijagnozom febrilne neutropenije, bila je niža u grupi liječenoj pegfilgrastimom nego u grupi koja je primala placebo (1% prema 14%,  $p < 0,001$  te 2% prema 10%,  $p < 0,001$ ).

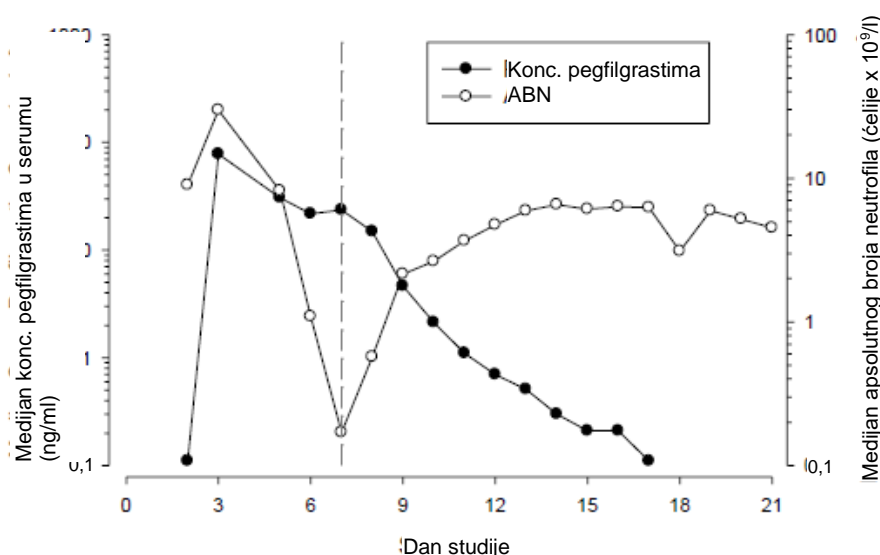
U maloj ( $n=83$ ), randomiziranoj, dvostruko slijepoj studiji faze II, kod pacijenata s *de novo* akutnom mijeloičnom leukemijom liječenih hemoterapijom, upoređivan je pegfilgrastim (pojedinačna doza od 6 mg) s filgrastimom, primjenjivanim tokom indukcijske hemoterapije. Medijan vremena oporavka od teške neutropenije procijenjen je na 22 dana u obje grupe. Dugoročni ishod nije ispitan (pogledajte odjeljak 4.4).

U fazi II ( $n=37$ ) multicentrične, randomizirane, otvorene studije pedijatrijskih pacijenata sa sarkomom koji su primali 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  pegfilgrastima nakon 1. ciklusa hemoterapije vinkristinom, doksorubicinom i ciklofosamidom (VAdriaC/IE) uočeno je duže trajanje teške neutropenije (neutrofili  $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ ) kod mlađe djece u dobi od 0-5 godina (8,9 dana) u odnosu na stariju djecu u dobi 6-11 i 12-21 godine (6 odnosno 3,7 dana) te odrasle. Dodatno je primijećena i veća incidencija febrilne neutropenije kod mlađe djece u dobi od 0-5 godina (75%) u poređenju sa starijom djecom u dobi od 6-11 i 12-21 godine (70% odnosno 33%) odnosno odraslima (pogledajte odjeljke 4.8 i 5.2).

## 5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Nakon jednokratne supkutane doze pegfilgrastima vršna koncentracija pegfilgrastima u serumu se postiže 16 do 120 sati nakon doziranja, a koncentracija pegfilgrastima u serumu održava se tokom perioda neutropenije nakon mijelosupresivne hemoterapije. Eliminacija pegfilgrastima je nelinearna s obzirom na dozu; povećanjem doze smanjuje se klirens pegfilgrastima u serumu. Čini se da se pegfilgrastim uglavnom eliminiše klirensom posredovanim neutrofilima, koji postaje zasićen pri višim dozama. U skladu sa samoregulatorajućim mehanizmom klirensa, koncentracija pegfilgrastima u serumu brzo opada s početkom oporavka neutrofila (vidjeti sliku 1).

**Slika 1. Profil medijana vrijednosti koncentracije pegfilgrastima u serumu i apsolutnog broja neutrofila (ABN) kod pacijenata koji se liječe hemoterapijom nakon jedne injekcije od 6 mg**



Zbog mehanizma klirensa koji posreduju neutrofili ne očekuje se da bi oštećenje funkcije bubrega ili jetre uticalo na farmakokinetiku pegfilgrastima. U otvorenoj studiji pojedinačne doze ( $n=31$ ) različiti stadiji oštećenja funkcije bubrega, uključujući završni stadij bolesti, nisu uticali na farmakokinetiku pegfilgrastima.

### Starije osobe

Ograničeni podaci ukazuju da je farmakokinetika pegfilgrastima kod starijih ispitanika ( $> 65$  godina) slična kao i kod odraslih.

## Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika pegfilgrastima ispitivana je kod 37 pedijatrijskih pacijenata sa sarkomom koji su primali 100 µg/kg pegfilgrastima nakon završetka hemoterapije po protokolu VAdriaC/IE. Djeca u najmlađoj dobnoj grupi (0-5 godina) imala su veću srednju vrijednost izlaganja pegfilgrastimu (AUC) ( $\pm$  standardno odstupanje) ( $47,9 \pm 22,5$  µg·hr/ml) u odnosu na stariju djecu u dobi od 6-11, odnosno 12-21 godine ( $22,0 \pm 13,1$  µg·hr/ml te  $29,3 \pm 23,2$  µg·hr/ml) (pogledajte odjeljak 5.1). Uz izuzetak najmlađe dobne grupe (0-5 godina), srednji AUC pedijatrijskih pacijenata bio je sličan onom kod odraslih pacijenata s visokorizičnim rakom dojke stadija II-IV, koji su primali 100 µg/kg pegfilgrastima nakon završetka terapije doksorubicinom/docetakselom (pogledajte odjeljke 4.8 i 5.1).

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci dobiveni konvencionalnim ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza pokazuju očekivane farmakološke učinke, uključujući povećanje broja leukocita, mijeloičnu hiperplaziju u koštanoj srži, ekstramedularnu hematopoezu i povećanje slezene.

U potomstvu skotnih štakora kojima je supkutano primijenjen pegfilgrastim nisu primijećene nuspojave, ali se pokazalo da je pegfilgrastim kod zečeva uzrokovao embrionalnu/fetalnu toksičnost (gubitak embrija) pri kumulativnim dozama koje su bile oko 4 puta veće od preporučene doze za ljude, ali se isto nije pokazalo kod skotnih zečeva kod primjene doza koje odgovaraju preporučenoj dozi za ljude. Studije provedene kod štakora pokazale su da pegfilgrastim može proći kroz posteljicu. Studije kod štakora su ukazale na to da supkutana primjena pegfilgrastima nema uticaja na reproduktivne sposobnosti, plodnost, ciklus estrusa, dane između parenja i koitusa i intrauterino preživljavanje. Važnost ovih nalaza za ljude nije poznata.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Spisak pomoćnih supstanci**

natrijev acetat trihidrat  
acetatna kiselina, glacijalna  
sorbitol (E420)  
polisorbat 20  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, posebno ne s otopinama natrijevog hloriga.

### **6.3 Rok trajanja**

3 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C).

Nyvepria se može izložiti sobnoj temperaturi (ne višoj od 25 °C) jednokratno, tokom najviše 15 dana. Lijek Nyvepria ostavljen na sobnoj temperaturi duže od 15 dana se mora baciti.

Nemojte zamrzavati. Slučajno jednokratno izlaganje temperaturama zamrzavanja u razdoblju kraćem od 24 sata ne utiče nepovoljno na stabilnost lijeka Nyvepria.

Spremnik čuvati u vanjskom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

### **6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera**

Napunjena šprica (staklo tipa I), s gumenim čepom, iglom od nehrđajućeg čelika i poklopcem za iglu s automatskim štitnikom za iglu. Čep klipa i poklopac na igli šprice lijeka Nyvepria nisu izrađeni od prirodne gume lateksa.

Jedna napunjena šprica za ručnu primjenu sadrži 0,6 ml otopine za injekciju.

Veličina pakovanja od jedne napunjene šprice u kutiji.

#### **6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

Prije primjene, potrebno je provjeriti sadrži li otopina lijeka Nyvepria vidljive čestice. Injicirati se smije samo bistra, bezbojna otopina.

Presnažno protresanje može uzrokovati agregaciju pegfilgrastima te ga tako učiniti biološki neaktivnim.

Pričekajte 30 minuta da napunjena šprica dosegne sobnu temperaturu prije upotrebe šprice.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal mora se odložiti u skladu s lokalnim propisima.

#### **6.7. Režim izdavanja lijeka**

Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa; izuzetno se izdaje uz recept za potrebe nastavka bolničkog liječenja (ZU/Rp).

#### **7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)**

Pfizer Inc,  
66 Hudson Boulevard East, New York, NY 10001-2192, SAD

#### **PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)**

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

#### **NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Pfizer BH d.o.o  
Fra Anđela Zvizdovića 1, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

#### **8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Nyvepria 6 mg otopina za injekciju : 04-07.3-1-12888/23 od 30.01.2025. godine

#### **9. Datum izrade sažetka karakteristika lijeka**

30.01.2025. godine