

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nyvepria 6 mg soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita contiene 6 mg di pegfilgrastim* in 0,6 mL di soluzione iniettabile. La concentrazione è di 10 mg/mL considerando solo la porzione proteica**.

*Prodotto in cellule di *Escherichia coli* con tecnologia del DNA ricombinante e successiva coniugazione con polietilenglicole (PEG).

**La concentrazione è di 20 mg/mL se si include la porzione di molecola con PEG.

La potenza di questo medicinale non deve essere confrontata con quella di un'altra proteina pegilata o non pegilata appartenente alla stessa classe terapeutica. Per ulteriori informazioni, vedere paragrafo 5.1.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni siringa preriempita contiene 30 mg di sorbitolo (E420) (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile).

Soluzione iniettabile limpida, incolore e priva di particelle visibili.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di neutropenia febbrile in pazienti adulti trattati con chemioterapia citotossica per neoplasie (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con Nyvepria deve essere iniziata e seguita da medici con esperienza in oncologia e/o ematologia.

Posologia

Si raccomanda una dose di 6 mg di Nyvepria (una singola siringa preriempita) per ciascun ciclo di chemioterapia, somministrata almeno 24 ore dopo la chemioterapia citotossica.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

In pazienti con compromissione renale, inclusi quelli con malattia renale in stadio terminale, non sono raccomandate modificazioni della dose.

Popolazione pediatrica

Nei bambini e negli adolescenti, la sicurezza e l'efficacia di pegfilgrastim non sono state ancora stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

Nyvepria è iniettato per via sottocutanea.

Le iniezioni devono essere effettuate nella coscia, nell'addome o nel braccio.

Per le istruzioni sulla manipolazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

In pazienti con leucemia mieloide acuta (LMA) *de novo*, dati clinici limitati suggeriscono un effetto paragonabile di pegfilgrastim rispetto a filgrastim sul tempo di remissione da neutropenia severa (vedere paragrafo 5.1). Tuttavia, gli effetti a lungo termine di pegfilgrastim nella LMA non sono stati stabiliti; pertanto il prodotto deve essere utilizzato con cautela in tale popolazione di pazienti.

Il fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF) può, *in vitro*, favorire la crescita di cellule mieloidi e simili effetti possono essere osservati *in vitro* in alcune cellule non mieloidi.

La sicurezza e l'efficacia di pegfilgrastim non sono state studiate nei pazienti con sindrome mielodisplastica, leucemia mielogenica cronica e nei pazienti con LMA secondaria; di conseguenza, non deve essere usato in tali pazienti. Si deve prestare particolare attenzione per distinguere la diagnosi di trasformazione blastica della leucemia mieloide cronica da quella di LMA.

L'efficacia e la sicurezza della somministrazione di pegfilgrastim in pazienti con LMA *de novo* di età < 55 anni con alterazione citogenetica t(15;17), non sono state stabilite.

La sicurezza e l'efficacia di pegfilgrastim in pazienti che ricevono chemioterapia ad alte dosi non sono state studiate. Questo medicinale non deve essere usato per aumentare le dosi della chemioterapia citotossica oltre quanto previsto dagli schemi posologici.

Eventi avversi polmonari

A seguito della somministrazione di G-CSF, sono state segnalate reazioni avverse polmonari, in particolare polmonite interstiziale. I pazienti con una storia recente di infiltrati polmonari o infezione polmonare potrebbero essere a più alto rischio (vedere paragrafo 4.8).

L'insorgenza di sintomi polmonari quali tosse, febbre e dispnea associati a un quadro radiologico di infiltrati polmonari e un deterioramento della funzionalità polmonare, associato a una conta dei neutrofili aumentata, possono costituire i segni iniziali della sindrome da distress respiratorio acuto (acute respiratory distress syndrome, ARDS). In tali circostanze, a discrezione del medico, la terapia con pegfilgrastim deve essere interrotta e deve essere istituito l'idoneo trattamento (vedere paragrafo 4.8).

Glomerulonefrite

La glomerulonefrite è stata osservata in pazienti che ricevono filgrastim e pegfilgrastim. Generalmente, gli eventi di glomerulonefrite si sono risolti dopo riduzione della dose o sospensione di filgrastim e pegfilgrastim. Si raccomanda il monitoraggio dell'esame delle urine.

Sindrome da perdita capillare

La sindrome da perdita capillare è stata osservata dopo somministrazione di G-CSF ed è caratterizzata da ipotensione, ipoalbuminemia, edema ed emoconcentrazione. I pazienti che sviluppano sintomi della sindrome da perdita capillare devono essere strettamente monitorati e ricevere il trattamento sintomatico standard, che può comprendere la necessità della terapia intensiva (vedere paragrafo 4.8).

Splenomegalia e rottura splenica

A seguito alla somministrazione di pegfilgrastim, sono stati segnalati casi generalmente asintomatici di splenomegalia e casi di rottura splenica, inclusi alcuni casi fatali, (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, il volume della milza deve essere attentamente monitorato (ad es. mediante esame clinico, ecografia). Una diagnosi di rottura splenica deve essere presa in considerazione nei pazienti che presentano dolore al quadrante superiore sinistro dell'addome o alla spalla.

Trombocitopenia e anemia

Il trattamento con solo pegfilgrastim non preclude la trombocitopenia e l'anemia causate dal mantenimento di dosi piene di chemioterapia mielosoppressiva secondo lo schema previsto. Si raccomandano controlli regolari della conta piastrinica e dell'ematocrito. Particolare attenzione deve essere posta durante la somministrazione di agenti chemioterapici, da soli o in associazione, noti per causare trombocitopenia severa.

Sindrome mielodisplastica e leucemia mieloide acuta in pazienti con carcinoma mammario e Polmonare

Nell'ambito dello studio osservazionale post-marketing, pegfilgrastim in combinazione con la chemioterapia e/o la radioterapia è stato associato a sviluppo della sindrome mielodisplastica (SMD) e della leucemia mieloide acuta (LMA) in pazienti con carcinoma mammario e polmonare (vedere paragrafo 4.8). Monitorare i pazienti con cancro della mammella e cancro del polmone per segni e sintomi di SMD/LMA.

Anemia a cellule falciformi

In pazienti con tratto falcemico o affetti da anemia falciforme, crisi falciformi sono state associate all'uso di pegfilgrastim (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, il medico dovrà usare cautela nel prescrivere pegfilgrastim a pazienti con tratto falcemico o affetti da malattia a cellule falciformi, dovrà monitorare gli opportuni parametri clinici e di laboratorio e dovrà prestare attenzione alla possibile associazione tra questo medicinale e un ingrossamento della milza e una crisi vaso-occlusiva.

Leucocitosi

Conte di leucociti (*white blood cell*, WBC) pari o superiori a $100 \times 10^9/L$ sono state osservate in meno dell'1% dei pazienti trattati con pegfilgrastim. Non sono stati segnalati eventi avversi direttamente

attribuibili a tale grado di leucocitosi. Tale incremento nella conta dei globuli bianchi è transitorio, viene tipicamente osservato dopo 24 - 48 ore dalla somministrazione ed è coerente con gli effetti farmacodinamici di questo medicinale. Coerentemente con gli effetti clinici e la possibilità di leucocitosi, deve essere effettuata una conta dei leucociti (WBC), ad intervalli regolari, durante la terapia. Se la conta dei leucociti supera il valore di $50 \times 10^9/L$ dopo il previsto nadir, la somministrazione di questo medicinale deve essere interrotta immediatamente.

Ipersensibilità

In pazienti trattati con pegfilgrastim sono state segnalate reazioni di ipersensibilità, incluse reazioni anafilattiche, che si verificano all'inizio o successivamente al trattamento. Interrompere definitivamente il trattamento con pegfilgrastim nei pazienti con ipersensibilità clinicamente significativa. Non somministrare pegfilgrastim a pazienti con una storia di ipersensibilità a pegfilgrastim o a filgrastim. Se si verifica una reazione allergica grave, deve essere somministrata un'appropriate terapia, seguita da un attento controllo del paziente per diversi giorni.

Sindrome di Stevens-Johnson

Associata al trattamento con pegfilgrastim è stata raramente osservata la sindrome di Stevens-Johnson (SJS), che può essere pericolosa per la vita o fatale. Se il paziente ha sviluppato la SJS con l'uso di pegfilgrastim, il trattamento con pegfilgrastim non deve essere mai più utilizzato in tale paziente (vedere anche paragrafo 4.8).

Immunogenicità

Come per tutte le proteine terapeutiche, vi è un rischio potenziale di immunogenicità. La probabilità di generare anticorpi contro pegfilgrastim è generalmente bassa. Lo sviluppo di anticorpi leganti è atteso con tutti i biologici; tuttavia, ad oggi, essi non sono stati associati ad attività neutralizzante.

Aortite

In soggetti sani e in pazienti oncologici, è stata segnalata aortite a seguito della somministrazione di G-CSF. Tra i sintomi vi sono febbre, dolore addominale, malessere, dolore dorsale e marcatori infiammatori aumentati (per es., proteina C-reattiva e conta dei leucociti). Nella maggior parte dei casi, l'aortite è stata diagnosticata con tomografia computerizzata (TC) e si è generalmente risolta dopo l'interruzione di G-CSF (vedere anche il paragrafo 4.8).

Altre avvertenze

Nei pazienti o in donatori sani, la sicurezza e l'efficacia di pegfilgrastim nella mobilizzazione delle cellule progenitrici ematopoietiche non sono state adeguatamente valutate.

L'aumento dell'attività ematopoietica del midollo osseo in risposta alla terapia con fattore di crescita è stato associato a referti radiologici ossei transitoriamente positivi. Questo aspetto deve essere considerato nell'interpretazione dei dati radiologici.

Sorbitolo

Nyvepria contiene 30 mg di sorbitolo in ogni siringa preriempita, equivalente a 50 mg/mL. L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e dell'assunzione di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta devono essere considerati.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose da 6 mg, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Data la potenziale sensibilità alla chemioterapia citotossica delle cellule mieloidi in rapida divisione, pegfilgrastim deve essere somministrato almeno 24 ore dopo la somministrazione della chemioterapia citotossica. Negli studi clinici, la somministrazione di pegfilgrastim 14 giorni prima della chemioterapia si è dimostrata sicura. Nei pazienti, non è stato valutato l'uso di pegfilgrastim in concomitanza con agenti chemioterapici. In modelli animali, si è osservato che la somministrazione contemporanea di pegfilgrastim e 5-fluorouracile (5-FU) o altri antimetaboliti potenzia la mielosoppressione.

Gli studi clinici non hanno indagato in modo specifico le possibili interazioni con altri fattori di crescita ematopoietici e con le citochine.

Non è stata studiata in modo specifico la potenziale interazione con il litio, il quale promuove anch'esso il rilascio di neutrofili. Non vi sono evidenze che tale interazione possa essere dannosa.

La sicurezza ed efficacia di pegfilgrastim non sono state valutate in pazienti che ricevevano una chemioterapia associata a mielosoppressione ritardata, come le nitrosouree.

Non sono stati effettuati studi specifici sulle interazioni o sul metabolismo; gli studi clinici non hanno peraltro evidenziato interazioni di pegfilgrastim con altri medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di pegfilgrastim in donne in gravidanza non esistono o sono disponibili in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Pegfilgrastim non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Esistono informazioni insufficienti sull'escrezione di pegfilgrastim/metaboliti nel latte materno. Il rischio per neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con pegfilgrastim tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Pegfilgrastim non ha avuto effetti sulla capacità riproduttiva o sulla fertilità in ratti maschi o femmine alle dosi cumulative settimanali da 6 a 9 volte circa la dose più alta raccomandata nell'uomo (calcolata sulla base della superficie corporea) (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Nyvepria non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate più di frequente sono state il dolore osseo (molto comune $\geq 1/10$) e il dolore muscoloscheletrico (comune $\geq 1/100$, $< 1/10$). Il dolore osseo era generalmente di entità lieve o moderata, transitorio e nella maggior parte dei pazienti era controllabile con i comuni analgesici.

Sono stati segnalati casi di reazioni di ipersensibilità, incluse eruzione cutanea, orticaria, angioedema,

dispnea, eritema, rossore e ipotensione, con la prima somministrazione di pegfilgrastim o con somministrazioni successive (non comuni $[\geq 1/1.000, < 1/100]$). Reazioni allergiche gravi, inclusa l'anafilassi, possono manifestarsi in pazienti che ricevono pegfilgrastim (non comuni) (vedere paragrafo 4.4).

La sindrome da perdita capillare, che può essere pericolosa per la vita, se il trattamento viene ritardato, è stata segnalata come non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$) nei pazienti con tumore sottoposti a chemioterapia a seguito della somministrazione di G-CSF; vedere paragrafo 4.4 e paragrafo "Descrizione di reazioni avverse selezionate" sotto riportato.

La splenomegalia, generalmente asintomatica, è non comune.

Sono stati segnalati casi non comuni di rottura splenica, inclusi alcuni casi fatali, a seguito della somministrazione di pegfilgrastim (vedere paragrafo 4.4).

Sono state segnalate reazioni avverse polmonari non comuni comprendenti polmonite interstiziale, edema polmonare, infiltrati polmonari e fibrosi polmonare. Eccezionalmente, tali casi hanno avuto come conseguenza insufficienza respiratoria o ARDS che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.4).

In pazienti con tratto falcemico o affetti da malattia a cellule falciformi sono stati segnalati casi isolati di crisi falciformi (non comuni in tali pazienti) (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

I dati nella tabella sottostante descrivono le reazioni avverse riportate negli studi clinici e nelle segnalazioni spontanee. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse			
	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100, < 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			Sindrome mielodisplastica ¹ ; Leucemia mieloide acuta ¹	
Patologie del sistema emolinfopoietico		Trombocitopenia ¹ Leucocitosi ¹	Anemia a cellule falciforme con crisi ² ; Splenomegalia ² Rottura splenica ²	
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni da ipersensibilità; Anafilassi	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Acido urico aumentato	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea ¹			
Patologie vascolari			Sindrome da perdita capillare ¹	Aortite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Sindrome da distress respiratorio acuto ² ; Reazioni avverse polmonari (polmonite interstiziale, edema polmonare, infiltrati polmonari e fibrosi polmonare)	Emorragia polmonare

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse			
	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)
			Emottisi	
Patologie gastrointestinali	Nausea ¹			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Sindrome di Sweet (dermatosi neutrofila febbrile acuta) ^{1,2} ; Vasculite cutanea ^{1,2}	Sindrome di Stevens-Johnson
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore osseo	Dolore muscoloscheletrico (mialgia, artralgia, dolore a un arto, dolore dorsale, dolore muscoloscheletrico, dolore al collo)		
Patologie renali e urinarie			Glomerulonefrite ²	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Dolore in sede di iniezione ¹ Dolore toracico non cardiaco	Reazioni in sede di iniezione ²	
Esami diagnostici			Lattato deidrogenasi e fosfatasi alcalina aumentate ¹ ; Aumento transitorio dei test di funzionalità epatica ALT o AST ¹	

¹ Vedere paragrafo “Descrizione di reazioni avverse selezionate” sotto riportato.

² Questa reazione avversa è stata identificata attraverso la sorveglianza successiva all'immissione in commercio, ma non è stata osservata negli studi clinici randomizzati e controllati negli adulti. La classe di frequenza è stata determinata con un calcolo statistico basato su 1.576 pazienti trattati con pegfilgrastim in nove studi clinici randomizzati.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sono stati segnalati casi non comuni di sindrome di Sweet, sebbene in alcuni casi possa avere contribuito la sottostante presenza di neoplasie ematologiche.

Sono stati segnalati eventi non comuni di vasculite cutanea in pazienti trattati con pegfilgrastim. Il meccanismo che causa la vasculite nei pazienti trattati con pegfilgrastim è sconosciuto.

Reazioni in sede di iniezione, comprendenti eritema in sede di iniezione (non comune) così come dolore in sede di iniezione (comune), si sono verificate al momento del trattamento iniziale con pegfilgrastim o dei successivi trattamenti.

Sono stati segnalati casi comuni di leucocitosi ($WBC > 100 \times 10^9/L$) (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti trattati con pegfilgrastim dopo chemioterapia citotossica, aumenti reversibili, di grado lieve o moderato di acido urico e fosfatasi alcalina non accompagnati da sintomi clinici, sono non comuni; aumenti reversibili, di grado lieve o moderato di lattato deidrogenasi, non accompagnati da sintomi clinici, sono non comuni.

Nausea e cefalea sono state osservate molto comunemente nei pazienti che ricevevano chemioterapia.

Casi non comuni, di aumento dei test di funzionalità epatica (LFT) per alanina aminotransferasi (ALT) o aspartato aminotransferasi (AST), sono stati osservati in pazienti che hanno ricevuto pegfilgrastim dopo chemioterapia citotossica. Questi aumenti sono transitori e reversibili.

In uno studio epidemiologico su pazienti con carcinoma mammario e polmonare si è osservato un maggiore rischio di SMD/LMA dopo trattamento con pegfilgrastim in combinazione con chemioterapia e/o radioterapia (vedere paragrafo 4.4).

Sono stati segnalati casi comuni di trombocitopenia.

Casi di sindrome da perdita capillare con l'utilizzo di G-CSF, sono stati segnalati nella fase successiva all'immissione in commercio. Questi generalmente si manifestano in pazienti con malattie maligne avanzate, sepsi, che stanno assumendo più farmaci chemioterapici o sottoposti ad aferesi (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

L'esperienza nei bambini è limitata. È stata osservata una frequenza più alta di reazioni avverse gravi nei bambini di età 0-5 anni (92%), rispetto a bambini e adolescenti di età superiore, rispettivamente, compresa tra 6 e 11 anni e tra 12 e 21 anni (80% e 67%), e agli adulti. L'evento avverso più comune segnalato è stato il dolore osseo (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Una dose singola di 300 mcg/kg è stata somministrata, per via sottocutanea, ad un numero limitato di volontari sani e in pazienti con cancro del polmone non a piccole cellule, senza gravi reazioni avverse. Gli eventi avversi sono stati simili a quelli di soggetti che hanno ricevuto dosi più basse di pegfilgrastim.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunostimolanti, fattori stimolanti le colonie; codice ATC: L03AA13

Nyvepria è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

G-CSF umano è una glicoproteina che regola la produzione e il rilascio di neutrofili dal midollo osseo. Pegfilgrastim è composto da una molecola di G-CSF umano ricombinante (r-metHuG-CSF) legata con legame covalente a una singola molecola di PEG di 20 kd. Pegfilgrastim è una forma di filgrastim a durata prolungata grazie a una ridotta clearance renale. Pegfilgrastim e filgrastim hanno identico meccanismo di azione e provocano un notevole aumento del numero dei neutrofili periferici entro 24 ore, con incrementi trascurabili di monociti e/o linfociti. Analogamente a filgrastim, i neutrofili prodotti in risposta a pegfilgrastim mostrano una funzionalità normale o aumentata, come dimostrato da valutazioni dell'attività chemiotattica e fagocitica. Come altri fattori di crescita ematopoietici, G-CSF ha mostrato *in vitro* proprietà stimolanti sulle cellule endoteliali umane. *In vitro*, il G-CSF può

favorire la crescita di cellule mieloidi, anche maligne e simili effetti possono essere rilevati *in vitro* su alcune cellule non mieloidi.

In due studi randomizzati, in doppio cieco, registrativi, in pazienti con carcinoma mammario in stadio II-IV ad alto rischio, sottoposti a chemioterapia mielosoppressiva, comprendente doxorubicina e docetaxel, l'uso di pegfilgrastim come dose singola una volta per ciclo ha ridotto la durata della neutropenia e l'incidenza della neutropenia febbrile in modo analogo a quanto osservato con somministrazioni giornaliere di filgrastim (mediana di 11 giorni di somministrazione). In assenza di supporto con fattori di crescita, è stato osservato che questo schema determina una neutropenia di grado 4 della durata media di 5-7 giorni, con un'incidenza di neutropenia febbrile del 30-40%. In uno studio (n=157) che utilizzava una dose fissa di 6 mg di pegfilgrastim, la durata media della neutropenia di grado 4 per il gruppo pegfilgrastim era di 1,8 giorni, rispetto a 1,6 giorni nel gruppo filgrastim (differenza 0,23 giorni, IC al 95%: -0,15, 0,63). Durante l'intero studio, il tasso di neutropenia febbrile è stato del 13% per i pazienti trattati con pegfilgrastim rispetto a 20% per i pazienti trattati con filgrastim (differenza 7%, IC al 95%: -19%, 5%). In un secondo studio (n=310), che utilizzava una dose adattata al peso (100 mcg/kg), la durata media della neutropenia di grado 4 nel gruppo pegfilgrastim era di 1,7 giorni, rispetto a 1,8 giorni nel gruppo filgrastim (differenza 0,03 giorni, IC al 95%: -0,36, 0,30). Il tasso globale di neutropenia febbrile è stato del 9% per i pazienti trattati con pegfilgrastim e del 18% per i pazienti trattati con filgrastim (differenza 9%, IC al 95%: -16,8%, -1,1%).

In uno studio, in doppio cieco con controllo placebo in pazienti con cancro della mammella, l'effetto di pegfilgrastim sull'incidenza di neutropenia febbrile è stato valutato dopo somministrazione di un regime chemioterapico associato ad un'incidenza di neutropenia febbrile del 10-20% (docetaxel 100 mg/m² ogni 3 settimane per 4 cicli). Novecentoventotto pazienti sono stati randomizzati a ricevere una dose singola di pegfilgrastim o placebo circa 24 ore dopo chemioterapia in ogni ciclo (giorno 2). L'incidenza di neutropenia febbrile era inferiore nei pazienti randomizzati a ricevere pegfilgrastim rispetto al placebo (1% versus 17%, p <0,001). L'incidenza di ospedalizzazioni e di uso di antifettivi EV associati ad una diagnosi clinica di neutropenia febbrile era più bassa nel gruppo pegfilgrastim rispetto al gruppo placebo (1% versus 14 %, p <0,001; e 2% versus 10% p <0,001).

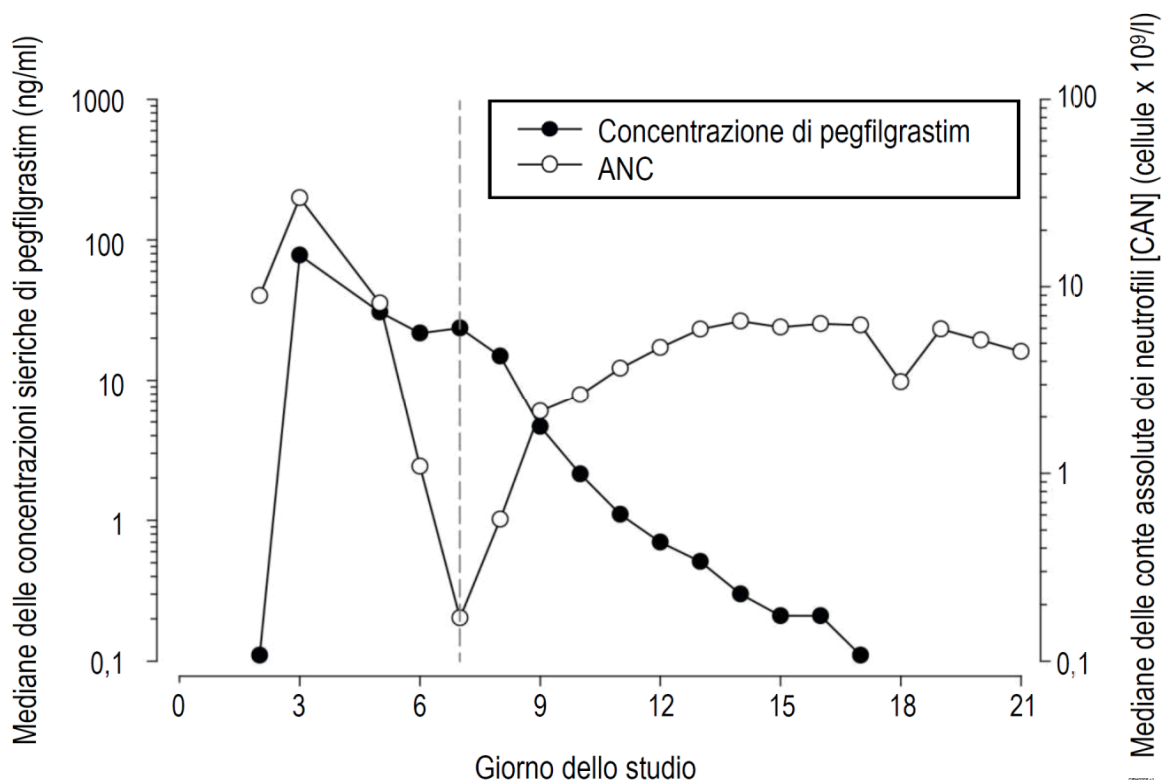
Uno studio di fase II su un campione limitato (n=83), randomizzato, in doppio cieco condotto in pazienti sottoposti a chemioterapia per leucemia mieloide acuta *de novo* ha messo a confronto pegfilgrastim (dose singola di 6 mg) con filgrastim, somministrati durante la chemioterapia di induzione. Il tempo mediano di remissione dalla neutropenia grave è stato di circa 22 giorni in entrambi i gruppi di trattamento. L'esito a lungo termine non è stato studiato (vedere paragrafo 4.4).

In uno studio di fase II (n=37) multicentrico, randomizzato, in aperto, in pazienti pediatrici affetti da sarcoma, che hanno ricevuto 100 mcg/kg di pegfilgrastim dopo il primo ciclo di chemioterapia con vincristina, doxorubicina e ciclofosfamide (VAdriaC/IE), è stata osservata una durata maggiore della neutropenia severa (neutrofili <0,5×10⁹/L) nei bambini di età compresa tra 0 e 5 anni (8,9 giorni), rispetto ai bambini e agli adolescenti di età superiore, compresa tra 6 e 11 anni e tra 12 e 21 anni (rispettivamente, 6 giorni e 3,7 giorni), e agli adulti. Inoltre, è stata osservata una maggiore incidenza di neutropenia febbrile nei bambini di età compresa tra 0 e 5 anni (75%), rispetto a bambini e adolescenti di età superiore compresa tra 6 e 11 anni e tra 12 e 21 anni (rispettivamente 70% e 33%), e agli adulti (vedere paragrafi 4.8 e 5.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il picco di concentrazione sierica di pegfilgrastim si osserva da 16 a 120 ore dopo la somministrazione di una singola dose sottocutanea e le concentrazioni sieriche di pegfilgrastim si mantengono stabili durante il periodo di neutropenia che segue la chemioterapia mielosoppressiva. L'eliminazione di pegfilgrastim è non lineare rispetto alla dose; la clearance sierica di pegfilgrastim decresce all'aumentare della dose. Pegfilgrastim sembra essere eliminato principalmente attraverso una clearance neutrofilo-mediata, che viene saturata alle dosi più elevate. In accordo con un meccanismo di clearance auto-regolato, la concentrazione sierica di pegfilgrastim declina rapidamente in coincidenza con la risalita dei neutrofili (vedere figura 1).

Figura 1. Profilo delle mediane delle concentrazioni sieriche di pegfilgrastim e delle conte assolute dei neutrofili (CAN) dopo una singola iniezione di 6 mg in pazienti trattati con chemioterapia



A causa del meccanismo di clearance neutrofilo-mediato, non ci si attende che la compromissione epatica o renale possano influire sulla farmacocinetica di pegfilgrastim. In uno studio a dose singola in aperto (n=31), diversi stadi di compromissione renale, inclusa la nefropatia allo stadio terminale, non hanno modificato la farmacocinetica di pegfilgrastim.

Anziani

I pochi dati disponibili indicano che la farmacocinetica di pegfilgrastim in soggetti anziani (> 65 anni) è simile a quella nell'adulto.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di pegfilgrastim è stata studiata in 37 pazienti pediatrici affetti da sarcoma, che hanno ricevuto 100 mcg/kg di pegfilgrastim dopo il completamento di chemioterapia VAdriaC/IE. Il gruppo di età più giovane (0-5 anni) ha avuto un'esposizione media a pegfilgrastim maggiore (AUC) (\pm deviazione standard) ($47,9 \pm 22,5$ mcg·hr/mL), rispetto ai bambini e adolescenti di età superiore compresa tra 6 e 11 anni e tra 12 e 21 anni (rispettivamente, $22,0 \pm 13,1$ mcg·hr/mL e $29,3 \pm 23,2$ mcg·hr/mL) (vedere paragrafo 5.1). Con l'eccezione del gruppo di età più giovane (0-5 anni), l'AUC media nei pazienti pediatrici è apparsa simile a quella dei pazienti adulti con cancro della mammella ad alto rischio stadio II-IV, che hanno ricevuto 100 mcg/kg di pegfilgrastim dopo il completamento di doxorubicina/docetaxel (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici derivati da studi tradizionali di tossicità a dosi ripetute hanno evidenziato gli effetti farmacologici attesi, inclusi conta dei leucociti aumentata, iperplasia mieloide in sede midollare, ematopoiesi extramidollare e splenomegalia.

Non si sono osservati effetti avversi nei ratti nati da femmine gravide alle quali era stato somministrato pegfilgrastim per via sottocutanea, tuttavia nei conigli, pegfilgrastim ha causato tossicità embrio-fetale (perdita dell'embrione) alle dosi cumulative di circa 4 volte la dose raccomandata nell'uomo; ciò non è stato osservato quando le coniglie gravide sono state esposte alla dose raccomandata nell'uomo. Studi sui ratti hanno dimostrato che è possibile il passaggio transplacentare di pegfilgrastim. Studi sui ratti hanno indicato che la somministrazione sottocutanea di pegfilgrastim non ha avuto effetto su capacità riproduttiva, fertilità, ciclo estrale, giorni tra accoppiamento e coito e sopravvivenza intrauterina. La rilevanza di questi dati per gli esseri umani non è nota.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio acetato triidrato
Acido acetico glaciale
Sorbitolo (E420)
Polisorbato 20
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, in particolare con le soluzioni di sodio cloruro.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Nyvepria può essere tenuto a temperatura ambiente (non superiore a 25°C) una sola volta e per un periodo massimo di 15 giorni. Nyvepria lasciato a temperatura ambiente per più di 15 giorni deve essere gettato via.

Non congelare. L'esposizione accidentale a temperature di congelamento, una sola volta per meno di 24 ore, non pregiudica la stabilità di Nyvepria.

Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa preriempita (vetro tipo I) con stantuffo in gomma, con ago in acciaio inossidabile e copertura dell'ago con un sistema di protezione automatico dell'ago. Il tappo dello stantuffo della siringa di Nyvepria e la copertura dell'ago non sono realizzati in lattice di gomma naturale.

Ogni siringa preriempita contiene 0,6 mL di soluzione iniettabile.

Confezione da una siringa preriempita, contenuta in scatola di cartone.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima dell'uso, nella soluzione di Nyvepria deve essere verificata l'assenza di particelle visibili. Si deve iniettare solo una soluzione limpida ed incolore.

Se agitato eccessivamente, pegfilgrastim può formare aggregati e divenire biologicamente inattivo.

Lasciare che la siringa preriempita rimanga a temperatura ambiente per 30 minuti prima di usare la siringa.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1486/001

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO
DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 18 novembre 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
 PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**

- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nyvepria 6 mg soluzione iniettabile
pegfilgrastim

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 6 mg di pegfilgrastim in 0,6 mL (10 mg/mL) di soluzione iniettabile.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio acetato triidrato, acido acetico glaciale, sorbitolo (E420), polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 siringa preriempita monouso con protezione automatica dell'ago.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Importante: leggere il foglio illustrativo prima di maneggiare la siringa preriempita.

Usò sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non agitare vigorosamente.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1486/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

Sollevare qui per aprire.

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Nyvepria

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SULLA SCATOLA DELLA SIRINGA UNITARIA

**SCATOLA DELLA SIRINGA UNITARIA PER SIRINGA CON PROTEZIONE
AUTOMATICA DELL'AGO**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nyvepria 6 mg soluzione iniettabile
pegfilgrastim

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

Pfizer Europe MA EEIG

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Importante: leggere il foglio illustrativo prima di maneggiare la siringa preriempita.

Uso sottocutaneo.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non agitare vigorosamente.

8. ISTRUZIONI PER L'USO

Sollevare qui per aprire.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA SIRINGA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Nyvepria 6 mg iniettabile
pegfilgrastim
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,6 ml

6. ALTRO

Pfizer Europe MA EEIG

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Nyvepria 6 mg soluzione iniettabile pegfilgrastim

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Nyvepria e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Nyvepria
3. Come usare Nyvepria
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Nyvepria
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Nyvepria e a cosa serve

Nyvepria contiene il principio attivo pegfilgrastim. È usato nei pazienti trattati con chemioterapia citotossica (medicinali che distruggono le cellule in rapida crescita) per ridurre la durata della neutropenia (basso numero di neutrofili, un tipo di globuli bianchi) e per prevenire la neutropenia febbrile (basso numero di globuli bianchi con febbre). Nyvepria deve essere usato negli adulti di età pari o superiore a 18 anni.

I globuli bianchi sono importanti per combattere le infezioni. Se il numero di globuli bianchi scende a un livello troppo basso a causa della chemioterapia citotossica, l'organismo potrebbe non riuscire a combattere i microorganismi e questo aumenterà il rischio di contrarre infezioni. Pegfilgrastim è molto simile a una proteina naturale prodotta dall'organismo chiamata fattore stimolante le colonie di granulociti e stimola il midollo osseo a produrre più globuli bianchi che aiutano l'organismo a combattere le infezioni.

2. Cosa deve sapere prima di usare Nyvepria

Non usi Nyvepria

- se è allergico a pegfilgrastim, a filgrastim o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Nyvepria:

- se ha recentemente avuto un'infezione polmonare grave (polmonite), fluidi nei polmoni (edema polmonare), infiammazione dei polmoni (malattia interstiziale polmonare) o un'anomalia rilevata ai raggi X (infiltrazione polmonare);

- se sa di avere dei valori anormali della conta delle cellule del sangue (ad esempio, aumento dei globuli bianchi o anemia) o una diminuzione dei livelli delle piastrine (trombocitopenia), che riduce la capacità dell'organismo a coagulare. Il medico potrebbe volerla tenere sotto stretto controllo;
- se ha anemia falciforme. Il medico potrebbe volerla tenere sotto stretto controllo.

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere mentre sta assumendo Nyvepria:

- se lei ha un carcinoma mammario o polmonare, pegfilgrastim in combinazione con la chemioterapia e/o la radioterapia può aumentare il rischio di una condizione precancerosa del sangue chiamata sindrome mielodisplastica (SMD) o di un tumore del sangue chiamato leucemia mieloide acuta (LMA). I sintomi possono includere stanchezza, febbre e facilità alla formazione di lividi o al sanguinamento.
- se ha una reazione allergica incluse debolezza, calo della pressione sanguigna, difficoltà nel respirare, gonfiore a viso, labbra, lingua o in altre parti del corpo (anafilassi), arrossamento e rossore, eruzione cutanea, o orticaria sulla pelle e aree della pelle con prurito;
- se ha tosse o febbre e ha difficoltà nel respirare. Questo può essere un segno della sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS);
- se lei ha uno o più dei seguenti effetti indesiderati:
 - gonfiore o rigonfiamento, minzione meno frequente, difficoltà a respirare, gonfiore addominale (della pancia) e sensazione di pienezza, e una sensazione generale di stanchezza. Questi potrebbero essere sintomi di una condizione chiamata sindrome da perdita capillare che causa la fuoriuscita di sangue dai piccoli vasi nel corpo. Vedere paragrafo 4;
- se ha dolore nella parte superiore sinistra dell'addome o dolore all'estremità della spalla. Questi potrebbero essere segni di un problema alla milza (splenomegalia);
- se manifesta febbre, dolore addominale, malessere e dolore dorsale, questi possono essere sintomi di infiammazione dell'aorta (il grande vaso sanguigno che trasporta il sangue dal cuore al resto dell'organismo). Questo disturbo può verificarsi raramente in pazienti oncologici e donatori sani.

Il medico controllerà regolarmente il suo sangue e le urine poiché Nyvepria può danneggiare i suoi reni (glomerulonefrite).

Con l'uso di pegfilgrastim sono state osservate gravi reazioni cutanee (sindrome di Stevens-Johnson, una condizione cutanea che causa dolorose vescicole e ulcere della pelle e delle membrane mucose, soprattutto nella bocca). Se nota qualcuno dei seguenti sintomi, interrompa l'uso di Nyvepria e richieda immediatamente l'assistenza medica: chiazze rossastre dalla forma "a bersaglio" o circolare spesso con vescicole centrali localizzate sul tronco, esfoliazione della pelle, ulcere in bocca, gola, naso, genitali e occhi, che possono essere precedute da febbre e sintomi simil-influenzali. Vedere paragrafo 4.

Consulti il medico circa i rischi di sviluppare cancro del sangue. Se ha un cancro del sangue o se il medico le ha comunicato di essere a rischio di svilupparlo, non deve usare Nyvepria, a meno che non riceva indicazioni al riguardo.

Perdita di risposta a pegfilgrastim

Se il trattamento con pegfilgrastim non funziona o smette di funzionare, il medico indagherà sul perché ciò sia accaduto, compresa la possibilità che lei abbia sviluppato anticorpi che neutralizzano l'attività di pegfilgrastim.

Bambini e adolescenti

Nyvepria non è raccomandato per l'uso in bambini e adolescenti poiché non sono disponibili informazioni sufficienti in merito alla sua sicurezza ed efficacia.

Altri medicinali e Nyvepria

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Nyvepria non è stato studiato in donne in gravidanza. Pertanto, il medico potrebbe decidere che non deve assumere questo medicinale.

Se rimane incinta durante il trattamento con Nyvepria, si rivolga al medico.

A meno che il medico non le indichi diversamente, deve interrompere l'allattamento se utilizza Nyvepria.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Nyvepria non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

Nyvepria contiene sorbitolo (E420) e sodio

Questo medicinale contiene 30 mg di sorbitolo in ogni siringa preriempita, equivalente a 50 mg/mL. L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e dell'assunzione di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta devono essere considerati.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose da 6 mg, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come usare Nyvepria

Nyvepria è indicato negli adulti di età pari o superiore a 18 anni.

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è un'iniezione sottocutanea (iniezione sotto la pelle) di 6 mg usando una siringa preriempita che deve essere somministrata almeno 24 ore dopo l'ultima dose di chemioterapia alla fine di ciascun ciclo di chemioterapia.

Come farsi l'iniezione di Nyvepria da soli

Il medico potrebbe ritenere che può praticarsi l'iniezione di Nyvepria da solo. Il medico o l'infermiere le mostreranno come praticarsi l'iniezione da solo. Non cerchi di praticarsi l'iniezione da solo se non le è stato spiegato come farlo.

Legga il paragrafo alla fine di questo foglio illustrativo per avere istruzioni su come fare l'iniezione di Nyvepria.

Non agitare vigorosamente Nyvepria poiché questo può comprometterne l'attività.

Se usa più Nyvepria di quanto deve

Se usa più Nyvepria di quanto deve, deve contattare il medico, il farmacista o l'infermiere per ricevere indicazioni.

Se dimentica l'iniezione di Nyvepria

Se ha dimenticato la sua dose di Nyvepria, contatti il medico per stabilire quando fare l'iniezione successiva.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi immediatamente il medico se manifesta uno dei seguenti effetti indesiderati:

- gonfiore o rigonfiamento, minzione meno frequente, difficoltà respiratorie, gonfiore addominale (della pancia) e sensazione di pienezza e una sensazione generale di stanchezza. Questi sintomi di solito si sviluppano rapidamente.

Questi potrebbero essere i sintomi di una condizione non comune (si può manifestare fino a 1 persona su 100) chiamata sindrome da perdita capillare, che causa la fuoriuscita di sangue dai piccoli vasi sanguigni all'interno del corpo e che necessita di un trattamento urgente.

Molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10

- dolore osseo. Il medico le indicherà cosa prendere per alleviare il dolore osseo.
- nausea e mal di testa.

Comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10

- dolore in sede di iniezione;
- dolore generale e dolori alle articolazioni e ai muscoli;
- alcuni cambiamenti possono avvenire nel sangue, ma questi verranno rilevati durante gli esami del sangue di routine. I livelli di globuli bianchi potrebbero alzarsi per un breve periodo di tempo. I livelli delle piastrine potrebbero abbassarsi causando ematomi;
- dolore toracico non correlato a disturbi cardiaci.

Non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100

- reazioni di tipo allergico, inclusi arrossamento e rossore, eruzione cutanea e rilievi della pelle con prurito;
- reazioni allergiche gravi inclusa l'anafilassi (debolezza, caduta della pressione sanguigna, difficoltà a respirare, gonfiore del viso);
- aumento del volume della milza (la milza è un organo che si trova nell'addome a sinistra dello stomaco, deputato alla produzione e rimozione delle cellule del sangue e che fa parte del sistema immunitario). Informi il medico se ha un aumento di volume della milza nella parte superiore sinistra dell'addome;
- rottura della milza, che può essere fatale. È importante che contatti immediatamente il medico se sente dolore alla parte superiore a sinistra dell'addome o alla spalla sinistra poiché questo può indicare problemi della milza;
- problemi respiratori. Contatti il medico, se ha tosse, febbre e difficoltà a respirare;
- si sono verificati casi di sindrome di Sweet (lesioni di colore violaceo, in rilievo e dolorose sugli arti e talvolta sul viso e sul collo, associate a febbre);
- vasculite cutanea (infiammazione dei vasi sanguigni cutanei);
- danno ai reni (chiamato glomerulonefrite);
- arrossamento in sede di iniezione;
- tosse con sangue (emottisi).
- malattie del sangue (sindrome mielodisplastica [SMD] o leucemia mieloide acuta [LMA]).

Rari: possono interessare fino a 1 persona su 1000

- infiammazione dell'aorta (il grande vaso sanguigno che trasporta il sangue dal cuore al resto dell'organismo), vedere paragrafo 2;
- sanguinamento dai polmoni (emorragia polmonare);
- sindrome di Stevens-Johnson, che può manifestarsi con chiazze rossastre o macchie rotonde, spesso con vescicole centrali, localizzate sul tronco, esfoliazione della pelle, ulcere in bocca, gola, naso, genitali e occhi e che può essere preceduta da febbre e sintomi simil-influenzali. Se sviluppa questi sintomi interrompa l'uso di Nyvepria e contatti il medico o richieda assistenza medica immediatamente. Vedere anche il paragrafo 2.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Nyvepria

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta della siringa dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Può togliere Nyvepria dal frigorifero e tenerlo a temperatura ambiente (non superiore a 25°C) per non più di 15 giorni. Una volta che la siringa è stata tolta dal frigorifero e ha raggiunto la temperatura ambiente (non superiore a 25°C) deve essere utilizzata entro 15 giorni oppure essere gettata.

Non congelare. Nyvepria può essere usato se è stato accidentalmente congelato una sola volta per meno di 24 ore.

Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usi questo medicinale se nota che è torbido o si vedono delle particelle.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Nyvepria

- Il principio attivo è pegfilgrastim. Ogni siringa preriempita contiene 6 mg di pegfilgrastim in 0,6 mL di soluzione.
- Gli altri componenti sono sodio acetato triidrato, acido acetico glaciale, sorbitolo (E420), polisorbato 20 e acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 2 "Nyvepria contiene sorbitolo (E420) e sodio acetato").

Descrizione dell'aspetto di Nyvepria e contenuto della confezione

Nyvepria è una soluzione iniettabile limpida, incolore, priva di particelle visibili in siringa preriempita (6 mg/0,6 mL).

Ogni confezione contiene 1 siringa preriempita in vetro con ago in acciaio inossidabile e copertura dell'ago e con un sistema automatico di protezione dell'ago.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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)10 406 43 01

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

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: +1800 633 363 (toll free)

Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

România

Pfizer Romania S.R.L

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске dejavnosti, Ljubljana

Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

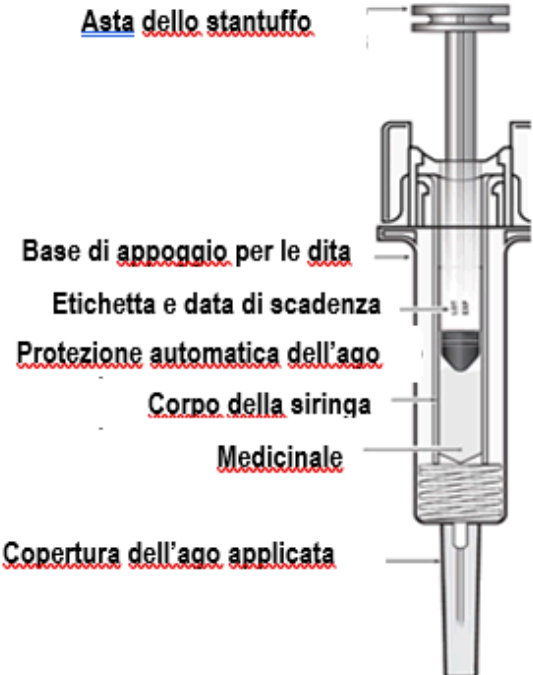
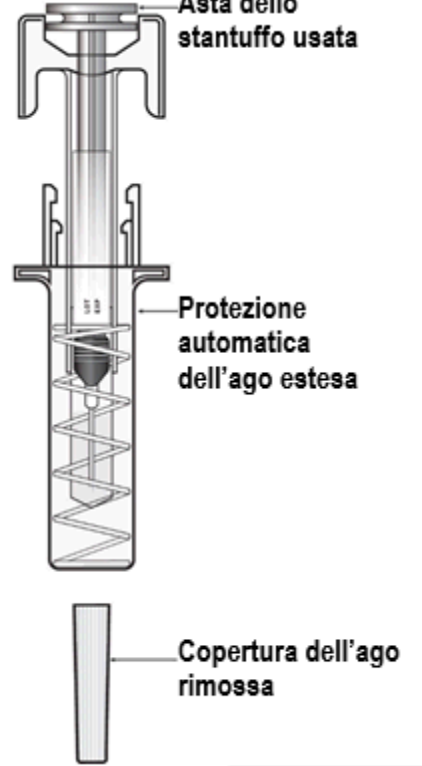
Pfizer Limited

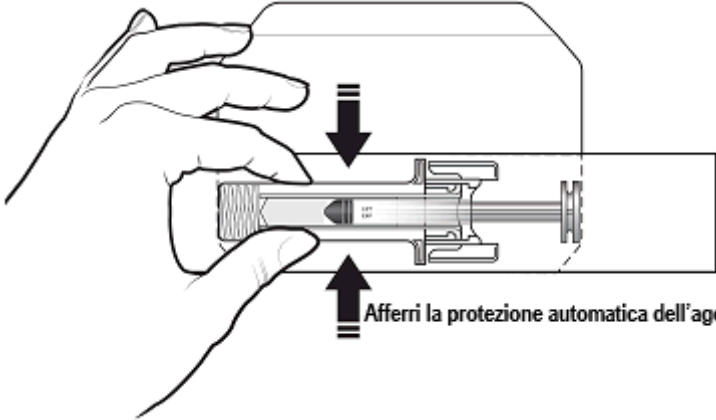
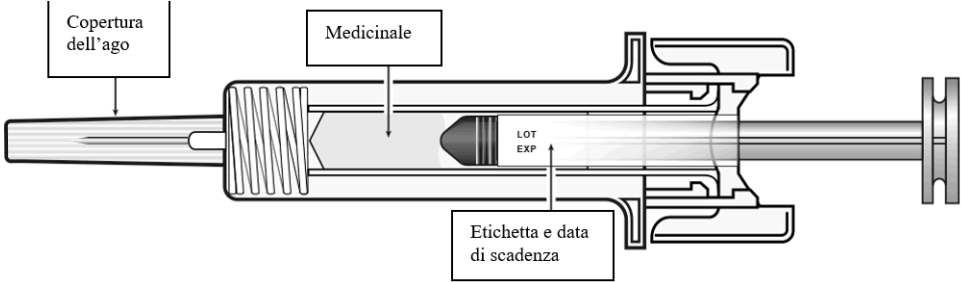
Tel: +44 (0)1304 616161

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

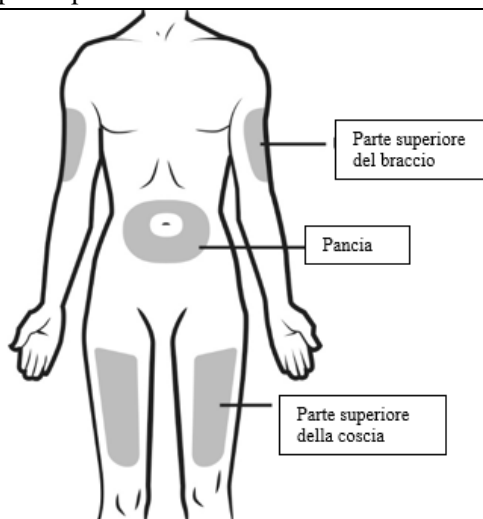
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

Istruzioni per l'uso di Nyvepria:	
Guida alle parti	
Prima dell'uso	Dopo l'uso
<p><u>Asta dello stantuffo</u></p>  <p><u>Base di appoggio per le dita</u></p> <p><u>Etichetta e data di scadenza</u></p> <p><u>Protezione automatica dell'ago</u></p> <p><u>Corpo della siringa</u></p> <p><u>Medicinale</u></p> <p><u>Copertura dell'ago applicata</u></p>	<p>Asta dello stantuffo usata</p>  <p>Protezione automatica dell'ago estesa</p> <p>Copertura dell'ago rimossa</p>
Importante	
<p>Prima di usare una siringa preriempita di Nyvepria con sistema automatico di protezione dell'ago, legga queste importanti informazioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • È importante che non effettui l'iniezione a meno che non abbia ricevuto adeguate istruzioni dal medico o dal personale sanitario. Se ha domande su come praticare l'iniezione, si rivolga al medico o al personale sanitario per ricevere assistenza. • Si assicuri che sulla scatola e sull'etichetta della siringa preriempita sia riportato il nome Nyvepria. • Controlli la scatola e l'etichetta della siringa preriempita per assicurarsi che il dosaggio sia 6 mg (6 mg/0,6 mL). • Nyvepria è somministrato come iniezione nel tessuto appena sotto la pelle (iniezione sottocutanea). ✗ Non usi la siringa preriempita se è stato superato l'ultimo giorno del mese indicato. ✗ Non rimuova la copertura dell'ago dalla siringa preriempita finché non sarà pronto per l'iniezione. ✗ Non usi la siringa preriempita se è caduta su una superficie dura. Utilizzi una nuova siringa preriempita e contatti il medico o l'operatore sanitario. ✗ Non attivi la siringa preriempita prima dell'iniezione. ✗ Non rimuova la protezione automatica dell'ago trasparente dalla siringa preriempita. ✗ Non rimuova l'etichetta staccabile dalla siringa preriempita prima di iniettare il medicinale. <p>Contatti il medico o l'operatore sanitario per qualsiasi domanda.</p>	

Passaggio 1: Preparazione	
A	<p>Rimuova la scatola della siringa preriempita dal frigorifero. Rimuova l'imballaggio interno della siringa preriempita dall'imballaggio esterno aprendo a strappo la copertura e raccogli i materiali necessari per l'iniezione: batuffoli imbevuti d'alcool, un batuffolo di cotone o una garza, un cerotto e un contenitore per lo smaltimento dei materiali taglienti (non incluso).</p> <p>Per un'iniezione più confortevole, lasci la siringa preriempita a temperatura ambiente (non superiore a 25°C) per circa 30 minuti prima dell'iniezione. Si lavi le mani a fondo con acqua e sapone.</p> <p>Posizioni la nuova siringa preriempita e i materiali necessari per l'iniezione su una superficie di lavoro pulita e ben illuminata.</p> <ul style="list-style-type: none"> ✘ Non scaldi la siringa utilizzando una fonte di calore come acqua calda o forno a microonde. ✘ Non lasci esposta la siringa preriempita alla luce diretta del sole. ✘ Non agiti la siringa preriempita. • Tenga la siringa preriempita fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
B	<p>Apra l'imballaggio interno della siringa strappando la copertura. Afferi la protezione automatica dell'ago della siringa preriempita per rimuovere la siringa preriempita dalla scatola.</p>  <p>Afferri la protezione automatica dell'ago</p>
<p>Per ragioni di sicurezza:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✘ Non afferi l'asta dello stantuffo. ✘ Non afferi la copertura dell'ago. 	
C	<p>Controlli il medicinale e la siringa preriempita.</p> 
<ul style="list-style-type: none"> ✘ Non usi la siringa preriempita se: <ul style="list-style-type: none"> • il medicinale è torbido o ci sono particelle all'interno. Deve essere un liquido limpido e incolore. • alcune parti appaiono incrinati o rotte. • manca la copertura dell'ago o l'ago non è agganciato in modo sicuro. • la data di scadenza stampata sull'etichetta ha superato l'ultimo giorno del mese indicato. <p>In tutti i casi, contatti il medico o l'operatore sanitario.</p>	

Passaggio 2: Predisposizione

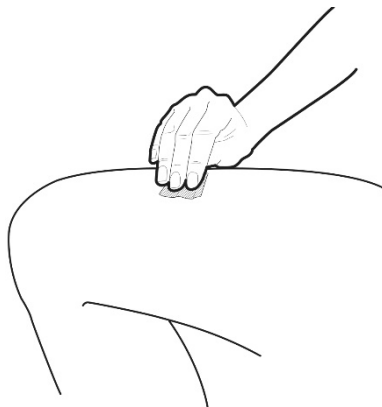
A Lavi le mani a fondo. Prepari e pulisca la sede di iniezione.



Può utilizzare:

- la parte superiore della coscia.
- la pancia, tranne un'area di 5 centimetri proprio attorno all'ombelico.
- la parte esterna superiore del braccio (solo se è qualcun altro a farle l'iniezione).

Pulisca il sito di iniezione con un batuffolo imbevuto di alcool. Lasci la pelle asciutta.



✗ **Non tocchi** la sede di iniezione prima dell'iniezione.



Non inietti in aree dove la pelle è sensibile, livida, arrossata, o indurita. Eviti di iniettare in aree con cicatrici o smagliature.

B Afferri la siringa preriempita dalla parte della protezione automatica dell'ago. Tolga con attenzione la protezione dell'ago verso l'esterno e lontano dal corpo. Getti la copertura dell'ago in un contenitore per materiali taglienti. **Non riposizioni la copertura.**



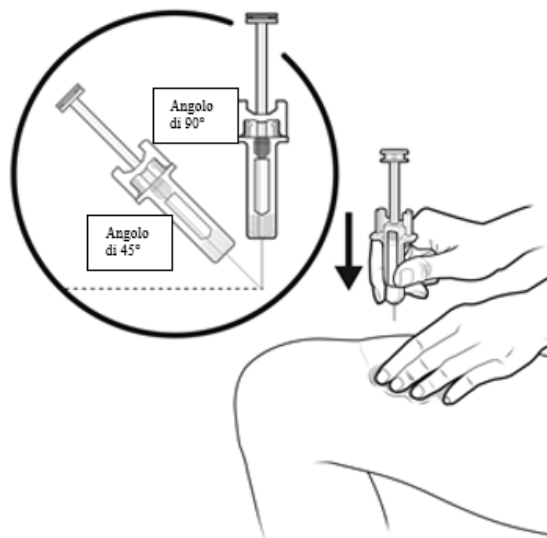
C Sollevi la sede di iniezione per creare una superficie stabile.



È importante tenere la pelle sollevata durante l'iniezione.

Passaggio 3: Iniezione

A Tenga la pelle sollevata. INSERISCA l'ago nella pelle a un angolo compreso tra 45° e 90°.



✘ Non tocchi l'area pulita della pelle.

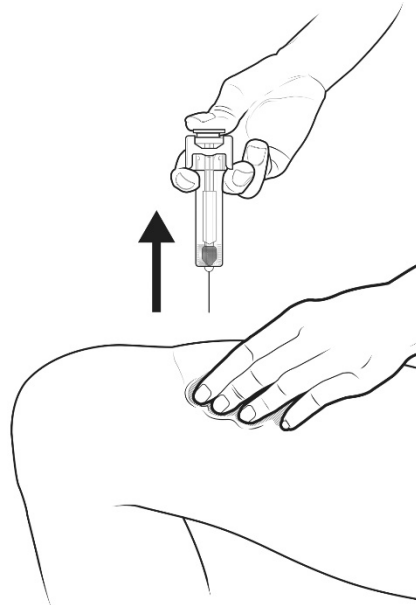
B

SPINGA l'asta dello stantuffo esercitando una pressione lenta e costante finché non raggiunge il fondo.

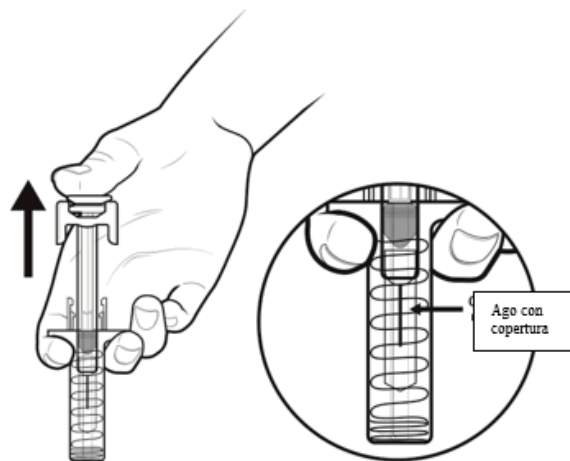


C

Quando la siringa è vuota, ALLONTANI la siringa dalla pelle.



Dopo il rilascio dell'asta dello stantuffo, la protezione automatica dell'ago della siringa preriempita ricoprirà l'ago di iniezione in modo sicuro.



✘ **Non** rimetta la copertura dell'ago sulle siringhe preriempite usate.

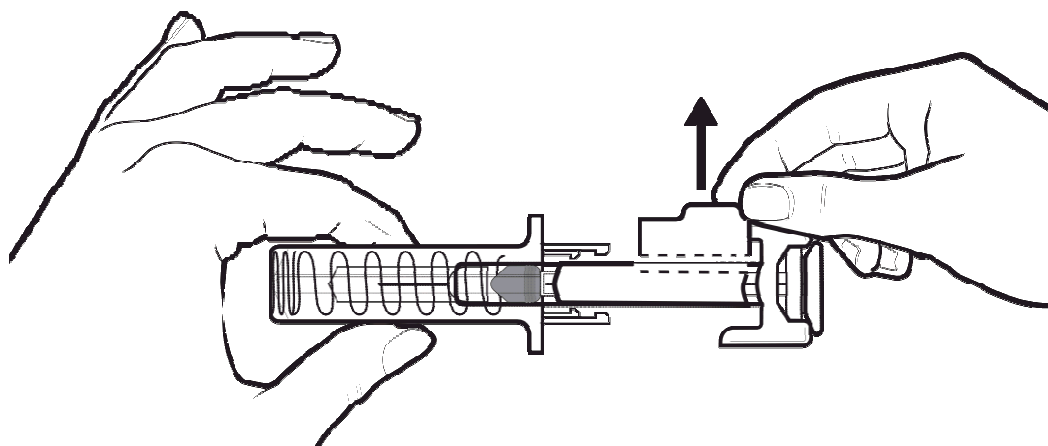


Quando rimuove la siringa, se è ancora presente del medicinale nel corpo della siringa significa che non ha iniettato la dose completa. Contatti immediatamente il medico o il personale sanitario.

Solo per gli operatori sanitari

Il nome commerciale e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati nella cartella del paziente.

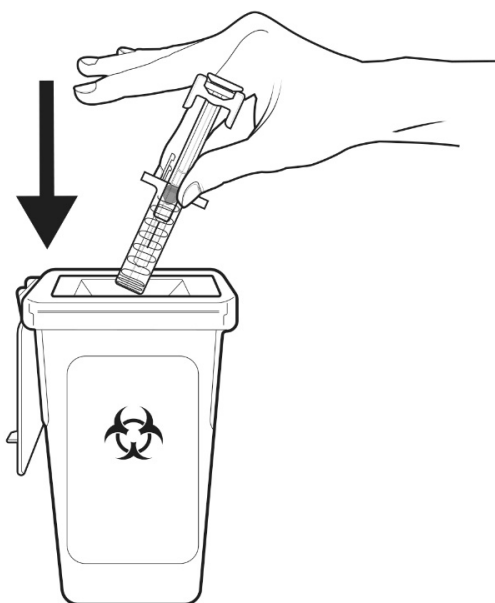
Tolga e conservi l'etichetta della siringa preriempita.



Giri l'asta dello stantuffo per spostare l'etichetta in una posizione in cui sia possibile rimuoverla.

Passaggio 4: Fine

A Getti la siringa preriempita usata e gli altri materiali in un contenitore per lo smaltimento dei materiali taglienti.



I medicinali devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

Tenga la siringa e il contenitore per lo smaltimento dei materiali taglienti fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

- ✗ **Non** riutilizzi la siringa preriempita.
- ✗ **Non** ricicli le siringhe preriempite e non le getti nei rifiuti domestici.

B Controlli la sede di iniezione.

Se nota del sangue, prema un batuffolo di cotone o una garza sulla sede di iniezione. **Non** strofini la sede di iniezione. Se necessario applichi un cerotto.