

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

Dyrupeg 6 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita.

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**.

*Pegfilgrastim è 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 prodotto non deve essere confrontata con quella di un'altra proteina peghilata o non peghilata appartenente alla stessa classe terapeutica. Per ulteriori informazioni, vedere paragrafo 5.1.

Eccipienti con effetti noti

Ogni siringa preriempita contiene 0,02 mg di polisorbato 20 (E432) e 30 mg di sorbitolo (E420).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione iniettabile limpida ed incolore.

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 Dyrupeg deve essere iniziata e seguita da medici con esperienza in oncologia e/o ematologia.

Posologia

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

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Dyrupeg nei bambini 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.

Insufficienza renale

Non sono raccomandate variazioni di dose in pazienti con compromissione renale, inclusi quelli con malattia renale in stadio terminale.

Modo di somministrazione

Dyrupeg è per uso sottocutaneo. L'iniezione deve essere effettuata nella coscia, nell'addome o nella parte superiore del 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 fattori stimolanti le colonie granulocitarie (G-CSF), il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati nella cartella clinica del paziente.

Pazienti con leucemia mieloide o sindromi mielodisplastiche

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

I G-CSF possono promuovere la crescita di cellule mieloidi *in vitro* 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 mieloide cronica e nei pazienti con LMA secondaria; di conseguenza, non deve essere usato in tali pazienti. Si dovrà porre 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 standard.

Eventi avversi polmonari

Sono state riportate reazioni avverse polmonari, in particolare polmonite interstiziale, in seguito alla somministrazione di G-CSF. I pazienti con una storia recente di infiltrati polmonari o polmonite potrebbero essere a più alto rischio (vedere paragrafo 4.8).

L'insorgenza di sintomi polmonari come tosse, febbre e dispnea contemporaneamente a un quadro radiologico di infiltrati polmonari e un deterioramento della funzionalità polmonare, associato a una conta elevata dei globuli bianchi, 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 istituito l'idoneo trattamento (vedere paragrafo 4.8).

Glomerulonefrite

La glomerulonefrite è stata riportata 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'analisi delle urine.

Sindrome da perdita capillare

La sindrome da perdita capillare è stata riportata dopo somministrazione di fattori stimolanti le colonie granulocitarie, 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 di terapia intensiva (vedere paragrafo 4.8).

Splenomegalia e rottura splenica

Sono stati segnalati casi generalmente asintomatici di splenomegalia e casi di rottura splenica, inclusi alcuni casi fatali, in seguito alla somministrazione di pegfilgrastim (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 il 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, singoli o in associazione, che causano 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 cancro della mammella e cancro del polmone (vedere paragrafo 4.8). I pazienti trattati in questi contesti devono essere monitorati per rilevare segni e sintomi di MDS/LMA.

Anemia falciforme

Crisi falcemiche sono state associate all'uso di pegfilgrastim in pazienti con tratto falcemico o affetti da anemia falciforme (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, il medico dovrà usare cautela nel prescrivere pegfilgrastim a pazienti con tratto falcemico o affetti da anemia falciforme, dovrà mantenere controllati 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

Valori di globuli bianchi (*White Blood Cell*, WBC) pari o superiori a $100 \times 10^9/L$ sono stati osservati

in meno dell'1% dei pazienti trattati con pegfilgrastim.. 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 globuli bianchi (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 riportate reazioni di ipersensibilità, incluse reazioni anafilattiche, che si verificano all'inizio o successivamente al trattamento. Sospendere definitivamente il trattamento con pegfilgrastim in 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'appropriata terapia, seguita da un attento follow-up 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, per tale paziente il trattamento con pegfilgrastim non deve essere mai più utilizzato.

Immunogenicità

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

Aortite

È stata segnalata aortite in seguito a somministrazione di G-CSF in soggetti sani e in pazienti oncologici. Tra i sintomi vi sono febbre, dolore addominale, malessere, dolore dorsale e aumento dei marcatori dell'infiammazione (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 del G-CSF. Vedere anche il paragrafo 4.8.

Mobilizzazione di PBPC (*cellule progenitrici del sangue periferico*)

La sicurezza e l'efficacia di Dyrupeg nella mobilizzazione delle cellule progenitrici ematopoietiche nei pazienti o in donatori sani non sono state adeguatamente valutate.

Altre precauzioni speciali

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

Eccipienti

Sorbitolo (E420)

Questo medicinale contiene 30 mg di sorbitolo per siringa preriempita, equivalente a 50 mg/mL. L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato.

Sodio

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

Polisorbato 20 (E432)

Questo medicinale contiene 0,02 mg di polisorbato 20 in ogni siringa preriempita. I polisorbati possono causare reazioni allergiche.

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. Non è stato valutato nei pazienti l'uso di pegfilgrastim in concomitanza con alcun chemioterapico. In modelli animali, si è osservato che la somministrazione contemporanea di pegfilgrastim e 5-fluorouracile (5-FU) o altri antimetaboliti peggiora 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 anch'esso promuove 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 ci sono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Pegfilgrastim non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Esistono informazioni insufficienti sull'escrezione di pegfilgrastim/metaboliti nel latte materno. Il rischio per i 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 performance riproduttiva o sulla fertilità in ratti maschi o femmine alla dose cumulativa settimanale di circa da 6 a 9 volte la dose più alta raccomandata nell'uomo (calcolata in base alla superficie corporea) (vedere paragrafo 5.3).

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

Pegfilgrastim 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 riportate 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 riportati casi di reazioni di ipersensibilità, inclusi rash cutaneo, orticaria, angioedema, dispnea, eritema, vampate di calore e ipotensione, con la prima somministrazione o con somministrazioni successive di pegfilgrastim (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 riportata come non comune ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$) nei pazienti con tumore sottoposti a chemioterapia in seguito alla somministrazione di fattori stimolanti le colonie granulocitarie; vedere paragrafo 4.4 e paragrafo "Descrizione delle reazioni avverse selezionate" sotto riportato.

La splenomegalia, generalmente asintomatica, è non comune.

Sono stati riportati casi non comuni di rottura splenica, inclusi alcuni casi fatali, in seguito alla somministrazione di pegfilgrastim (vedere paragrafo 4.4).

Sono state riportate non comuni reazioni avverse polmonari comprendenti polmonite interstiziale, edema polmonare, infiltrati polmonari e fibrosi polmonare. Casi non comuni hanno avuto come conseguenza insufficienza respiratoria o sindrome da distress respiratorio acuto (*Acute Respiratory Distress Syndrome*, ARDS) che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.4).

In pazienti con tratto falcemico o affetti da anemia falciforme sono stati riportati casi isolati di crisi falcemiche (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, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Elenco delle reazioni avverse

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 falciformi con crisi ² ; Splenomegalia ² ; Rottura splenica ²	
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni di ipersensibilità; Anafilassi	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Aumento dell'acido urico	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea ¹			

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)
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); Emottisi	Emorragia polmonare
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 alle estremità, mal di schiena, dolore muscoloscheletrico, dolore al collo)		
Patologie renali e urinarie			Glomerulonefrite ²	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Dolore al sito d'iniezione ¹ ; Dolore toracico non di origine cardiaca	Reazioni al sito d'iniezione ²	
Esami diagnostici			Aumento della lattato deidrogenasi e della fosfatasi alcalina ¹ ; Aumento transitorio dei test di funzionalità epatica ALT o AST ¹	

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

²Questa reazione avversa è stata identificata attraverso la sorveglianza post-marketing, 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 delle reazioni avverse selezionate

Sono stati riportati dei casi non comuni di *Sindrome di Sweet*, sebbene in alcuni casi possa avere contribuito la sottostante presenza di neoplasie ematologiche.

Sono stati riportati 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 al sito di iniezione, comprendenti eritema al sito di iniezione (non comune) così come il dolore al sito di iniezione (comune) si sono verificate al momento del trattamento iniziale o dei

successivi trattamenti con pegfilgrastim.

Sono stati riportati casi comuni di leucocitosi (conta dei globuli bianchi [WBC] > 100 x 10⁹/L) (vedere paragrafo 4.4).

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

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 la chemioterapia citotossica. Questi aumenti sono transitori e reversibili.

Sono stati riportati casi comuni di trombocitopenia.

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).

Casi di sindrome da perdita capillare sono stati segnalati in fase post-marketing, con l'utilizzo di fattori stimolanti le colonie granulocitarie. Questi sono generalmente accaduti in pazienti con malattie maligne avanzate, sepsi, che assumevano più medicinali chemioterapici o sottoposti ad aferesi (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

L'esperienza nei bambini e negli adolescenti è limitata. È stata osservata una frequenza più alta di reazioni avverse gravi nei bambini di età 0-5 anni (92%) rispetto a bambini di età superiore tra 6-11 anni e 12-21 anni rispettivamente (80% e 67%) e agli adulti. L'evento avverso più comune riportato 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

Dosi singole di 300 µg/kg sono state somministrate, per via sottocutanea, ad un numero limitato di volontari sani e in pazienti con cancro del polmone non microcitoma, senza gravi reazioni avverse. Gli eventi avversi sono stati simili a quelli in soggetti che hanno ricevuto dosi più basse di pegfilgrastim.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunostimolanti, fattore stimolante le colonie; codice ATC: L03AA13

Dyrupeg è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

Il fattore umano stimolante le colonie granulocitarie (G-CSF) 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 polietilenglicole (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 dei monociti e/o dei 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 fagocitaria. Come altri fattori di crescita ematopoietici, il G-CSF ha dimostrato *in vitro* proprietà stimolanti sulle cellule endoteliali umane. Il G-CSF può favorire la crescita *in vitro* 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, pivotal, 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 riportato che questo schema determina una neutropenia di grado 4 di 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 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 era 13% dei pazienti trattati con pegfilgrastim rispetto a 20% dei 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 µg/kg), la durata media della neutropenia di grado 4 nel gruppo pegfilgrastim era 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 era 9% dei pazienti trattati con pegfilgrastim e 18% dei 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 carcinoma mammario 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 antinfettivi 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 su un campione limitato (n = 83) di Fase II, 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 severa è stato di 22 giorni in entrambi i gruppi di trattamento. L'esito a lungo termine non è stato studiato (vedere paragrafo 4.4).

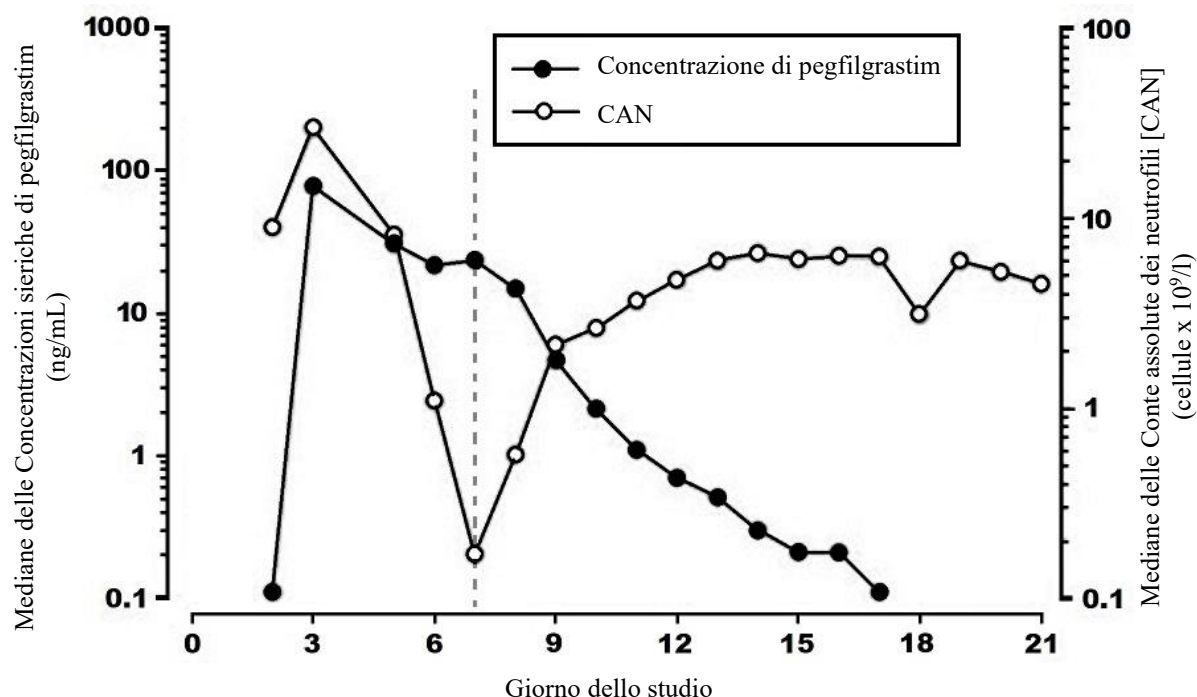
In uno studio di fase II (n = 37) multicentrico, randomizzato, in aperto, in pazienti pediatriche affette da sarcoma, che hanno ricevuto 100 µg/kg di pegfilgrastim dopo il primo ciclo di chemioterapia con vincristina, doxorubicina e ciclofosfamide (VAdriaC/IE), è stata osservata una durata maggiore di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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La concentrazione sierica massima di pegfilgrastim si osserva da 16 a 120 ore dopo la

somministrazione di una singola dose sottocutanea; le concentrazioni sieriche 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. Il 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 una 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 malattia renale in stadio terminale, non hanno influenzato 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 µg/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) ($47,9 \pm 22,5$ µg hr/mL) rispetto ai bambini di età superiore tra 6-11 anni e 12-21 anni ($22,0 \pm 13,1$ µg hr/mL e $29,3 \pm 23,2$ µg hr/mL, rispettivamente) (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 µg/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 per dosi ripetute hanno rivelato gli effetti farmacologici attesi, inclusi aumenti della conta leucocitaria, iperplasia mieloide in sede midollare, ematopoiesi extramidollare e splenomegalia.

Non si sono osservati effetti sfavorevoli nei ratti nati da femmine incinte alle quali era stato somministrato pegfilgrastim per via sottocutanea, tuttavia nei conigli, pegfilgrastim ha causato tossicità embrio-fetale (perdita dell'embrione) a dosi cumulative pari a 4 volte la dose raccomandata nell'uomo, non osservata quando le femmine di coniglio incinte erano 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 sulla performance della riproduzione, sulla fertilità, sul ciclo estrale, sui giorni tra accoppiamento e coito, e sulla sopravvivenza intrauterina. La rilevanza di questi dati per gli esseri umani non è nota.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acetato di sodio
Sorbitolo (E420)
Polisorbato 20 (E432)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, in particolare con le soluzioni iniettabili di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%).

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Dyrupeg può essere esposto a temperatura ambiente (non superiore a 25 °C) una sola volta e per un periodo massimo di 72 ore, che non influisce negativamente sulla stabilità di Dyrupeg.

Non congelare. L'esposizione accidentale a temperature di congelamento per un singolo periodo di 72 ore non influisce negativamente sulla stabilità di Dyrupeg.

Conservare la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggerla dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Una siringa preriempita (vetro di Tipo I) con un tappo di gomma per lo stantuffo, un'asta per lo stantuffo, un ago da iniezione in acciaio inox e un cappuccio in gomma per l'ago con una protezione automatica per l'ago.

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Quando si somministra con la siringa preriempita manuale, lasciare che la siringa preriempita raggiunga la temperatura ambiente prima di iniettare.

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

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

CuraTeQ Biologics s.r.o.
Trtinova 260/1,
Prague, 19600,
Repubblica Ceca

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

EU/1/25/1914/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 March 2025

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali <https://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 del produttore del principio attivo biologico

CuraTeQ Biologics Private Limited, Survey
No. 77/78, Indrakaran Village, Hyderabad 502329, India

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

APL Swift Services (Malta) Ltd
HF26, Hal Far Industrial Estate,
Qasam Industrijali Hal Far,
Birzebbugia, BBG 3000
Malta

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinali soggetti 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 per i 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 per i 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

CARTONE ESTERNO PER LA SIRINGA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dyrupeg 6 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
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 di soluzione iniettabile (10 mg/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acetato di sodio, sorbitolo (E420), polisorbato 20 (E432) e acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 siringa preriempita (0,6 mL).

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solo monouso.

Per uso sottocutaneo.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Leggere il foglio illustrativo prima di maneggiare la siringa preriempita.

Non agitare vigorosamente.

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

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
--

CuraTeQ Biologics s.r.o,
Trtinova 260/1, Cakovice,
19600, Praga 9 ,
Repubblica Ceca

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

EU/1/25/1914/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Dyrupeg 6 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

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

SIRINGA PRERIEMPITA

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

Dyrupeg 6 mg iniettabile
pegfilgrastim
Uso SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,6 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Dyrupeg 6 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita pegfilgrastim

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. 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 Dyrupeg e a cosa serve ?
2. Cosa deve sapere prima di usare Dyrupeg ?
3. Come usare Dyrupeg ?
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Dyrupeg ?
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Dyrupeg e a cosa serve ?

Dyrupeg contiene il principio attivo pegfilgrastim. Pegfilgrastim è una proteina prodotta con una tecnica biotecnologica in una cellula batterica chiamata *Escherichia coli*. Esso appartiene ad un gruppo di proteine chiamato citochine ed è molto simile ad una proteina naturale (fattore stimolante le colonie granulocitarie) prodotta dal nostro corpo.

Dyrupeg è utilizzato per ridurre la durata della neutropenia (basso numero dei globuli bianchi) e il verificarsi della neutropenia febbrile (basso numero dei globuli bianchi con febbre), che può essere causata dall'uso di chemioterapia citotossica (farmaci che distruggono le cellule in rapida crescita), negli adulti di età pari o superiore ai 18 anni. I globuli bianchi sono importanti perché aiutano l'organismo a combattere le infezioni. Queste cellule sono molto sensibili agli effetti della chemioterapia; ciò può causare una diminuzione del numero di queste cellule presenti nell'organismo. Se il numero di globuli bianchi scende a un livello basso, potrebbero non rimanerne abbastanza per combattere i batteri e potrebbe essere a maggior rischio di contrarre un'infezione.

Il medico le ha prescritto Dyrupeg per stimolare il midollo osseo (la parte dell'osso che produce le cellule del sangue) a produrre più globuli bianchi che aiutino l'organismo a combattere le infezioni.

2. Cosa deve sapere prima di usare Dyrupeg ?

Non usi Dyrupeg

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

Avvertenze e precauzioni

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

- se lei ha una reazione allergica incluso debolezza, calo della pressione sanguigna, difficoltà nel respirare, gonfiore della faccia (anafilassi), arrossamento e rossore, rash cutaneo e aree della pelle con prurito.
- se lei ha tosse, febbre e 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, che possono essere associati con un minor passaggio di liquidi, difficoltà nel respirare, gonfiore addominale e sensazione di pienezza e una sensazione generale di stanchezza.

Questi potrebbero essere i sintomi di una condizione chiamata “Sindrome da Perdita Capillare” che causa la perfusione del sangue dai piccoli vasi nel corpo. Vedere paragrafo 4.

- se lei ha un dolore nella parte superiore sinistra dell'addome o dolore all'estremità della spalla. Questi potrebbero essere segni di un problema alla milza (splenomegalia).
- se lei ha avuto recentemente un'infezione polmonare grave (polmonite), fluidi nei polmoni (edema polmonare), infiammazione dei polmoni (malattia interstiziale polmonare) o un'anomalia riscontrata ai raggi X (infiltrazione polmonare).
- se lei 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, che riduce l'abilità dell'organismo a coagulare (trombocitopenia). Il medico potrebbe volerla tenere sotto stretto controllo.
- se lei ha anemia falciforme. Il medico potrebbe volerla tenere sotto stretto controllo
- se lei ha un carcinoma mammario o polmonare, Dyrupég 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 lei ha improvvisamente segni di allergia come rash cutaneo, orticaria o prurito sulla pelle, gonfiore al viso, alle labbra, alla lingua o in altre parti del corpo, respiro corto, respiro sibilante o respiro difficoltoso: questi potrebbero essere segni di una grave reazione allergica.
- L'infiammazione dell'aorta (il grande vaso sanguigno che trasporta il sangue dal cuore al corpo) è stata segnalata raramente in pazienti oncologici e donatori sani. I sintomi possono includere febbre, dolore addominale, malessere, dolore alla schiena e aumento dei marcatori dell'infiammazione. Informi il medico se si presentano tali sintomi.

Il medico controllerà regolarmente il suo sangue e le urine poiché Dyrupég può danneggiare i minuscoli filtri all'interno dei suoi reni (glomerulonefrite).

Con l'uso di Dyrupég sono state osservate gravi reazioni cutanee (sindrome di Stevens-Johnson). Se nota qualcuno dei sintomi descritti nel paragrafo 4, interrompa l'uso di Dyrupég e si richiedi immediatamente assistenza del medico.

Lei deve parlare al medico circa i rischi di sviluppare un cancro del sangue. Se lei ha o potrebbe avere un cancro del sangue, lei non deve usare Dyrupég, a meno che non riceva indicazioni al riguardo dal medico.

Perdita di risposta a pegfilgrastim

Se lei ha una diminuzione della risposta o un fallimento nel mantenimento della risposta al trattamento con pegfilgrastim, il medico indagherà le ragioni, compresa la possibilità che lei abbia sviluppato anticorpi che neutralizzano l'attività di pegfilgrastim.

Bambini e adolescenti

Dyrupeg non è raccomandato per l'uso nei bambini e negli adolescenti a causa di dati insufficienti sulla sicurezza e sull'efficacia.

Altri medicinali e Dyrupeg

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 chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Dyrupeg non è stato sperimentato su donne in stato di gravidanza. Pertanto, il medico può decidere di non utilizzare questo medicinale. È importante che informi il medico se:

- è in corso una gravidanza;
- sospetta una gravidanza; o
- sta pianificando una gravidanza.

Se lei risulta essere in gravidanza durante il trattamento con Dyrupeg, informi il medico.

A meno che il medico non le dica diversamente, deve smettere di allattare se utilizza Dyrupeg.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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

Dyrupeg contiene sorbitolo (E420)

Questo medicinale contiene 30 mg di sorbitolo per siringa preriempita, equivalente a 50 mg/mL.

Dyrupeg contiene sodio

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

Dyrupeg contiene polisorbato 20 (E432)

Questo medicinale contiene 0,02 mg di polisorbato 20 in ogni siringa preriempita. I polisorbati possono causare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

3. Come usare Dyrupeg ?

Usi Dyrupeg 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 Dyrupeg da soli

Il medico potrebbe ritenere che per lei è meglio farsi l'iniezione di Dyrupeg da solo. Il medico o l'infermiere le mostreranno come farsi l'iniezione di Dyrupeg. Non cerchi di farsi 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 farsi l'iniezione di Dyrupeg da solo.

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

Se usa più Dyrupeg di quanto deve

Se usa più Dyrupeg di quanto deve, deve contattare il medico, il farmacista o l'infermiere.

Se dimentica l'iniezione di Dyrupeg

Se effettua l'autoiniezione e ha dimenticato una dose di Dyrupeg, deve contattare il medico per stabilire quando iniettare la dose 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 lei manifesta qualcuno o una combinazione dei seguenti effetti indesiderati:

- tumefazione o gonfiore, che può essere associata al fatto che lei urina meno frequentemente, difficoltà respiratorie, gonfiore addominale e sensazione di pienezza, e una sensazione generale di stanchezza. Questi sintomi di solito si sviluppano in modo rapido.

Questi potrebbero essere i sintomi di una condizione non comune (può riguardare 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 cure mediche urgenti.

Effetti indesiderati molto comuni (possono riguardare più di 1 persona su 10):

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

Effetti indesiderati comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10):

- dolore nel sito 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.

Effetti indesiderati non comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 100):

- reazioni di tipo allergico, inclusi arrossamento e vampate di calore, rash cutaneo (arrossamenti della pelle) e rigonfiamenti 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.
- rottura della milza. Alcuni casi di rottura della milza sono stati fatali. È importante che contatti immediatamente il medico se sente dolore alla parte in alto a sinistra dell'addome o alla spalla sinistra poiché questo può indicare problemi a livello della milza.
- problemi respiratori. Se ha tosse, febbre e difficoltà a respirare contatti il medico.
- si sono verificati casi di sindrome di Sweet (lesioni di colore violaceo, rilevate e dolorose sugli arti e talvolta sul viso e sul collo, associate a febbre), ai quali però possono aver contribuito altri

- fattori.
- vasculite cutanea (infiammazione dei vasi sanguigni cutanei).
- danni ai minuscoli filtri all'interno dei reni (glomerulonefrite).
- rossore nel sito di iniezione.
- emissione di sangue con la tosse (emottisi).
- malattie del sangue (sindrome mielodisplastica [SMD] o leucemia mieloide acuta [LMA]).

Effetti indesiderati rari (possono riguardare fino a 1 persona su 1.000):

- infiammazione dell'aorta (il grande vaso sanguigno che trasporta il sangue dal cuore al resto dell'organismo), vedere paragrafo 2.
- sanguinamento dal polmone (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 Dyruppeg 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 Dyruppeg ?

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 EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

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

Può togliere Dyruppeg dal frigorifero e conservarlo a temperatura ambiente (non superiore a 25 °C) per non più di tre giorni. Una volta che una siringa è stata tolta dal frigorifero e ha raggiunto la temperatura ambiente (non superiore a 25 °C), deve essere utilizzata entro tre giorni.

Non congelare. Dyruppeg può essere utilizzato se è stato accidentalmente congelato una sola volta per meno di 72 ore.

Conservare la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggerla 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. Chieda 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 Dyruppeg ?

- Il principio attivo è pegfilgrastim. Ogni siringa preriempita contiene 6 mg di pegfilgrastim in 0,6 mL di soluzione.
- Gli altri ingredienti: acetato di sodio, sorbitolo (E420), polisorbato 20 (E432), e acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il paragrafo 2, "Dyruppeg contiene sorbitolo (E420), polisorbato 20 (E432) e sodio".

Descrizione dell'aspetto di Dyrupeg e contenuto della confezione

Dyrupeg è una soluzione iniettabile limpida, incolore in siringa preriempita (6 mg/0,6 mL).

Ogni confezione contiene una siringa pre-riempita in vetro con un tappo di gomma per lo stantuffo, un'asta per lo stantuffo, un ago in acciaio inossidabile collegato e un cappuccio per l'ago. La siringa è fornita in un vassoio blister.

La siringa è confezionata con un dispositivo di protezione automatica dell'ago.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

CuraTeQ Biologics s.r.o,
Trtinova 260/1, Cakovice,
19600, Prague,
Repubblica Ceca

Produttore

APL Swift Services (Malta) Ltd
HF26, Hal Far Industrial Estate,
Qasam Industrijali Hal Far,
Birzebbugia, BBG 3000
Malta

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

België/Belgique/Belgien

Aurobindo NV/SA
Tel/Tél: +32 24753540

България

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Česká republika

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Danmark

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Deutschland

PUREN Pharma GmbH Co. KG
Phone: + 49 895589090

Eesti

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Lietuva

UAB Orion Pharma
Tel. +370 5 276 9499

Luxembourg/Luxemburg

Aurobindo NV/SA
Tel/Tél: +32 24753540

Magyarország

Orion Pharma Kft.
Tel.: +36 1 239 9095

Malta

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Nederland

Aurobindo Pharma B.V.
Phone: +31 35 542 99 33

Norge

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Ελλάδα

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

España

Aurovitas Spain, S.A.U.
Tel: +34 91 630 86 45

France

ARROW GENERIQUES
Phone: + 33 4 72 72 60 72

Hrvatska

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Ireland

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Ísland

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Italia

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.
Phone: +39 02 9639 2601

Κύπρος

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Latvija

Orion Corporation
Orion Pharma pārstāvniecība
Tel: +371 20028332

Österreich

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Polska

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
Phone: +48 22 311 20 00

Portugal

Generis Farmaceutica S. A
Phone: +351 21 4967120

România

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Slovenija

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Slovenská republika

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

Suomi/Finland

Orion Corporation
Puh./Tel: +358 10 4261

Sverige

Curateq Biologics s.r.o.
Phone: +420220990139
info@curateqbiologics.eu

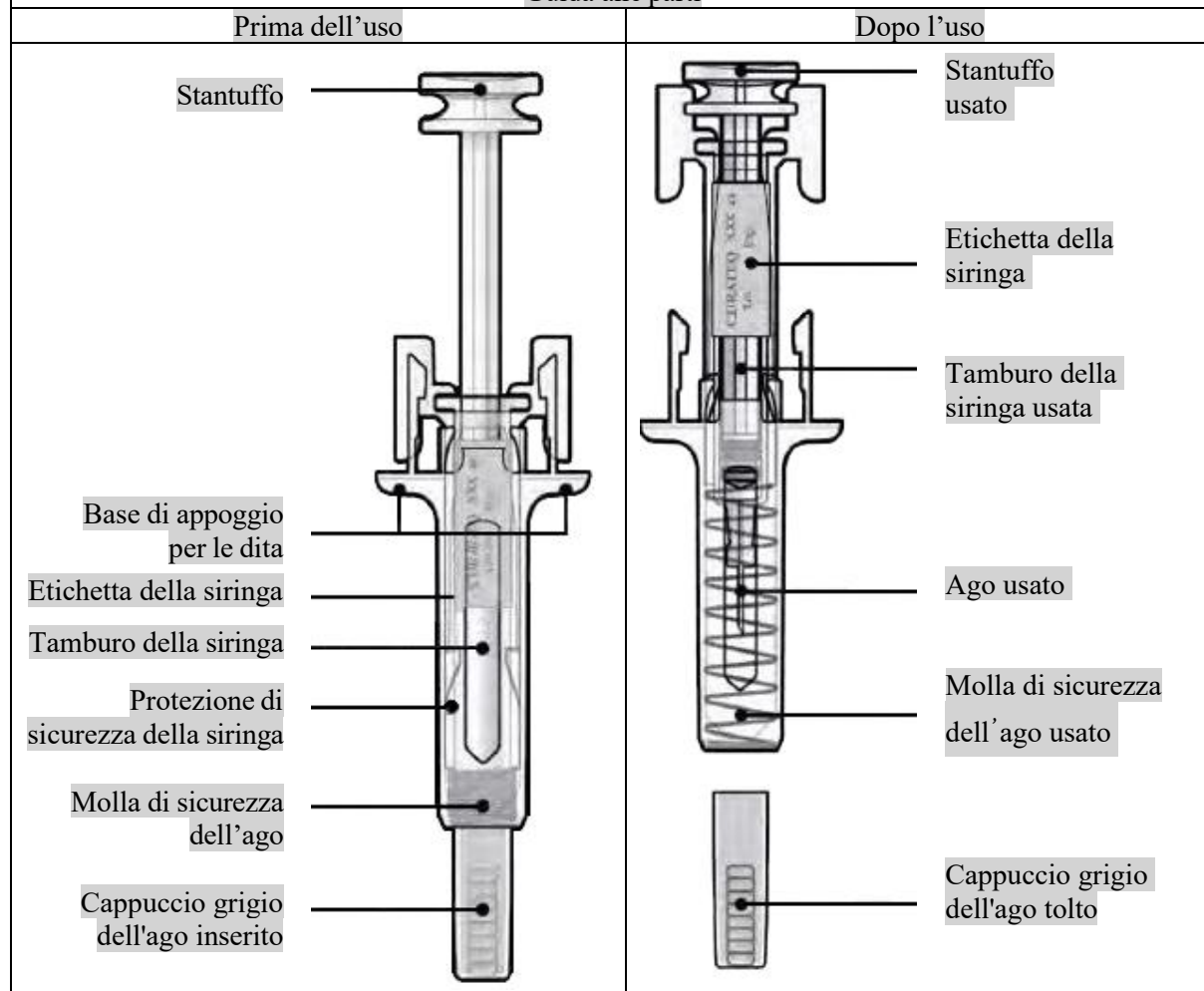
Questo foglio illustrativo è stato aggiornato 08/2025

Altre fonti d'informazioni

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

Istruzioni per l'uso:

Guida alle parti



Attenzione: Evitare il contatto con lo stantuffo e l'ago durante la preparazione della siringa. Il dispositivo di sicurezza viene normalmente attivato dalla pressione dello stantuffo della siringa.

Importante

Prima di usare una siringa preriempita di Dyrupeg con dispositivo di protezione automatica dell'ago, legga queste importanti informazioni:

- È importante che lei non cerchi di effettuare l'iniezione a meno che non abbia ricevuto adeguate istruzioni dal medico o dal personale sanitario.
- Dyrupeg è somministrato come iniezione nel tessuto appena sotto la pelle (iniezione sottocutanea).

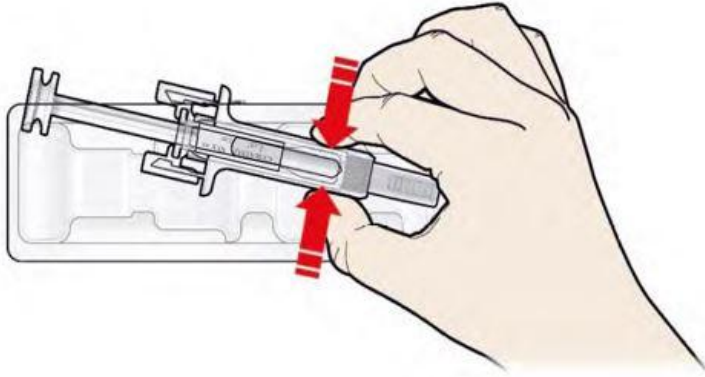
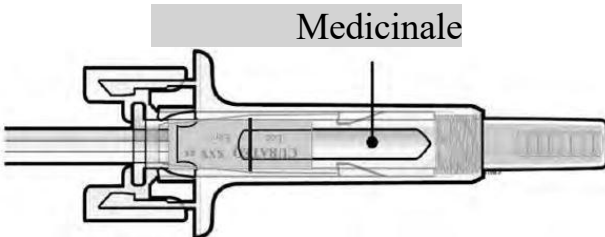
Non rimuova il cappuccio dell'ago dalla siringa preriempita finché non sarà pronto per l'iniezione.

Non usi la siringa preriempita se la si è fatta cadere su una superficie dura. Utilizzi una nuova siringa preriempita e contatti il medico o l'operatore sanitario.

Non cerchi di attivare la siringa preriempita prima dell'iniezione.

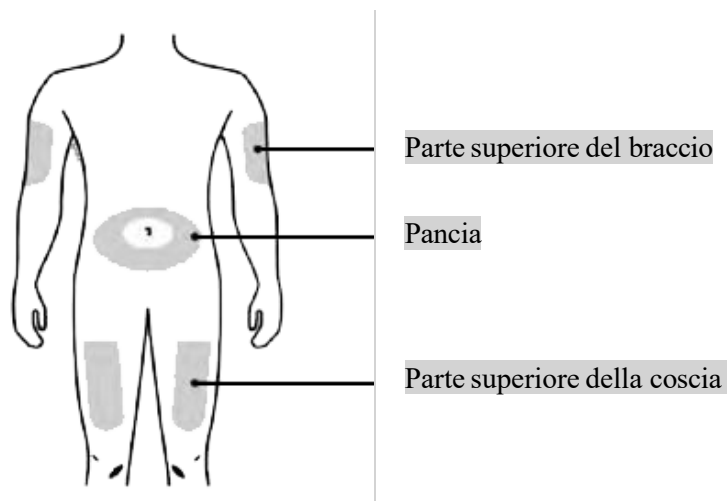
Non cerchi di rimuovere la protezione di sicurezza trasparente dalla siringa preriempita.

Contatti il medico o l'operatore sanitario per qualsiasi domanda.

Passaggio 1: Preparazione	
A	<p>Rimuova l'involucro della siringa preriempita dalla confezione e raccolga 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 per circa 30 minuti prima dell'iniezione. Si lavi le mani a fondo con sapone e acqua.</p> <p>Posizioni la nuova siringa preriempita ed i materiali necessari per l'iniezione su una superficie di lavoro pulita e ben illuminata.</p> <p>Non cerchi di scaldare la siringa utilizzando una fonte di calore come acqua calda o forno a microonde.</p> <p>Non lasci esposta la siringa preriempita alla luce diretta del sole.</p> <p>Non agiti eccessivamente la siringa preriempita.</p> <p>Tenga la siringa preriempita fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.</p>
B	<p>Avvertenza/Precauzione: Verifichi che non ci siano nessun frammento o fluido sciolto all'interno della confezione. In caso di dubbio, NON apra questa confezione; prenda invece un'altra confezione.</p>
C	<p>Avvertenza/Precauzione: NON sollevare il prodotto dallo stantuffo o dal coperchio dell'ago. Afferri la protezione di sicurezza della siringa preriempita per rimuovere la siringa preriempita dal vassoio del blister.</p>
	
D	<p>Rimuovere la siringa preriempita dal vassoio del blister come illustrato.</p> <p>Non usi la siringa preriempita se:</p> <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. Il cappuccio grigio dell'ago manca o non è fissato saldamente. 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 sue mani a fondo. Prepari e pulisca il sito di iniezione.



Può utilizzare:

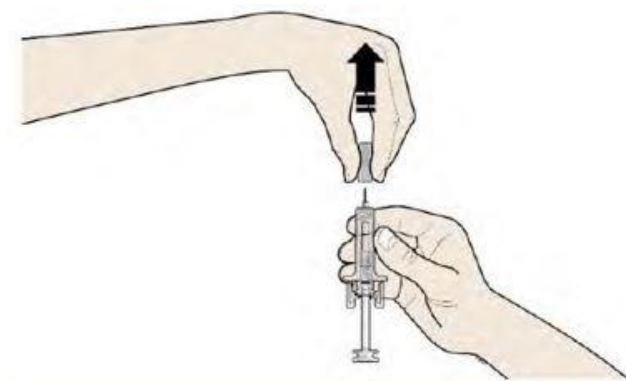
- La parte superiore della coscia.
- La pancia, tranne un'area di 5 centimetri proprio attorno all'ombelico.
- La parte esterna superiore del braccio (solo se è qualcun altro a farle l'iniezione).

Pulisca il sito d'iniezione con un batuffolo imbevuto di alcool. Lasci asciugare la pelle.

Non tocchi il sito d'iniezione prima dell'iniezione.

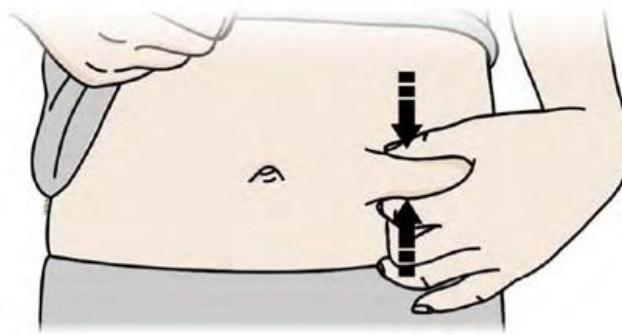
Non inietti in aree dove la pelle è sensibile, livida, arrossata, o indurita. Eviti di iniettare in aree con cicatrici o smagliature.

B Estragga con cautela il cappuccio grigio dell'ago e lo allontani dal corpo.



Avvertenza/Precauzione: NON torcere il copriago e non toccare l'ago o lo stantuffo. Estragga il copriago direttamente come mostrato e maneggi la protezione per evitare lesioni o piegature.

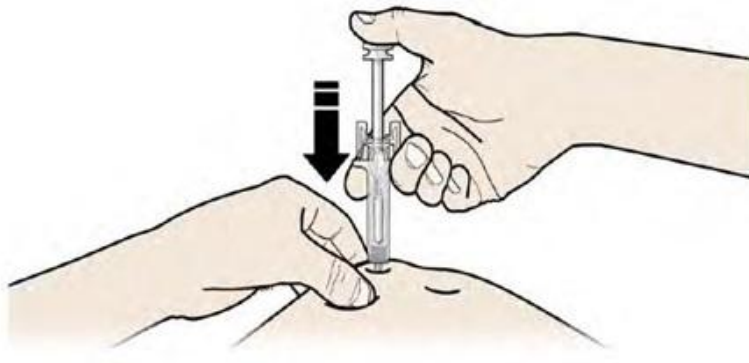
C	Sollevi il sito di iniezione per creare una superficie stabile.
---	---



Avvertenza/Precauzione: È importante tenere la pelle sollevata durante l'iniezione.

Passaggio 3: Iniezione

A	Tenga la pelle sollevata. INSERISCA l'ago nella pelle. Spingere lo stantuffo verso il basso tenendo le impugnature.
---	--



Avvertenza/Precauzione: Non tocchi l'area pulita della pelle.


B	SPINGA lo stantuffo con una pressione lenta e costante finché non avverte o sente un "tac". Spinga fino in fondo fino allo scatto. Per attivare la protezione, è necessario somministrare l'intera dose.
---	--



Precauzione: È importante spingere fino in fondo fino al "tac" per iniettare l'intera dose.

C	RILASCI il pollice. Poi ALLONTANI la siringa dalla pelle.
	
<p>Dopo il rilascio dello stantuffo, la protezione di sicurezza della siringa preriempita ricoprirà l'ago di iniezione in modo sicuro.</p> <p>Avvertenza/Precauzione: Non rimetta il cappuccio dell'ago sulle siringhe preriempite usate. Se la protezione non è attivata o lo è solo parzialmente, scartare il prodotto - senza sostituire il copriago.</p>	

<p>Solo per gli operatori sanitari</p> <p>Il nome commerciale del prodotto somministrato deve essere chiaramente registrato nella cartella clinica del paziente.</p>	
---	--

Passaggio 4: Fine	
A	Getti la siringa preriempita usata e gli altri materiali in un contenitore per lo smaltimento dei materiali taglienti.
	
<p>I medicinali devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Queste misure aiuteranno a proteggere l'ambiente.</p> <p>Tenga la siringa ed il contenitore per lo smaltimento dei materiali taglienti fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.</p> <p>Avvertenze:</p> <p>Non riutilizzare la siringa preriempita.</p>	

B	Esamini il sito di iniezione.
<p>Se nota del sangue, preme un batuffolo di cotone o una garza sul sito di iniezione.</p> <p>Non strofini il sito di iniezione. Se necessario applichi un cerotto.</p>	