

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fulphila 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**.

* Prodotto in cellule di *Escherichia coli* tramite tecnologia del DNA ricombinante e successiva coniugazione con il 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 30 mg di sorbitolo (E 420) (vedere paragrafo 4.4).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (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 pegfilgrastim 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 pegfilgrastim per ciascun ciclo di chemioterapia, somministrata almeno 24 ore dopo la chemioterapia citotossica.

Popolazioni speciali

Pazienti con compromissione renale

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

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di pegfilgrastim 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.

Modo di somministrazione

Fulphila è iniettato per via sottocutanea. L'iniezione somministrata manualmente deve essere effettuata nella coscia, nell'addome o nella parte superiore del braccio.

Per istruzioni sulla manipolazione del medicinale prima della somministrazione, vedere il 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.

Pazienti affetti da leucemia mieloide o da sindrome mielodisplasica

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 nella LMA non sono stati stabiliti; quindi il prodotto deve essere utilizzato con cautela in tale popolazione di pazienti.

Il fattore di stimolazione delle colonie granulocitarie (G-CSF) può 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 mielodisplasica, 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 dalla 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 studiate.

Generali

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 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 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 cancro della mammella e cancro del polmone

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 LMA in pazienti con cancro della mammella e cancro del polmone (vedere paragrafo 4.8). Monitorare i pazienti con cancro della mammella e cancro del polmone per segni e sintomi di SMD/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 (WBC) pari o superiori a $100 \times 10^9/L$ sono stati osservati in meno dell'1% dei pazienti trattati con pegfilgrastim. Non sono stati riportati eventi avversi direttamente attribuibili a questo 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 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.

Altre avvertenze

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

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

Questo medicinale contiene 30 mg di sorbitolo in ciascuna siringa preriempita, che equivale a 50 mg/mL. Si deve prendere in considerazione l'effetto additivo di prodotti somministrati in concomitanza contenenti sorbitolo (o fruttosio) e dell'assunzione di sorbitolo (o fruttosio) tramite la dieta.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio in 6 mg di dose, cioè è essenzialmente "privo di sodio".

4.5 Interazione 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 (5FU) o di 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 e l'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 effettuati su 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 neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Fulphila 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 $[da \geq 1/100 a < 1/10]$). 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 [da $\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$]). 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 (da $\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$) nei pazienti con tumore sottoposti a chemioterapia in seguito alla 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 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 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.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse			
	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Non comune (da $\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$)	Raro (da $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$)
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			Sindrome mielodisplastica ¹ Leucemia mieloide acuta ¹	
Disturbi 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			Acido urico aumentato	
Disturbi del sistema nervoso	Cefalea ¹			

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse			
	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Non comune (da $\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$)	Raro (da $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$)
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 agli arti, 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 Reazioni in sede di applicazione 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	

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse			
	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Non comune (da $\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$)	Raro (da $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$)
			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 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 di 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] $>100 \times 10^9/L$) (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti trattati con pegfilgrastim dopo chemioterapia citotossica, 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.

Nausea e cefalea sono stati osservati 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.

In uno studio epidemiologico su pazienti con cancro della mammella e cancro del polmone 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 riportati casi comuni di trombocitopenia.

Casi di sindrome da perdita capillare sono stati segnalati in fase post marketing, con l'utilizzo di G-CSF. Questi sono generalmente accaduti 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 e negli adolescenti è limitata. È stata osservata una frequenza più alta di reazioni avverse gravi nei bambini più piccoli di età compresa tra 0 – 5 anni (92 %) rispetto ai bambini

più grandi di età compresa tra 6 – 11 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. 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 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, fattori stimolanti le colonie; Codice ATC: L03AA13

Fulphila è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali <http://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 al 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 cancro della mammella 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 mcg/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 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%, $p < 0,001$).

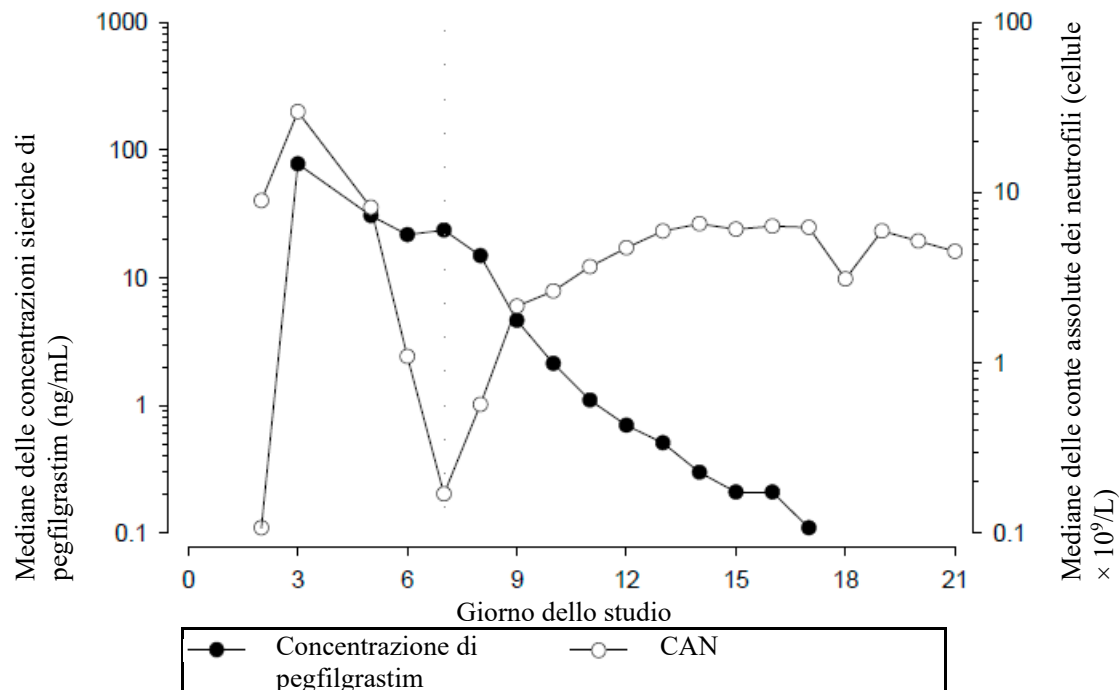
Uno studio su un campione limitato ($n = 83$) di fase II, randomizzato, in doppio cieco condotto in pazienti sottoposti a chemioterapia per leucemia mieloide acuta *de novo* ha messo a confronto pegfilgrastim (dose singola di 6 mg) con filgrastim, somministrati durante la chemioterapia di induzione. 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 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 di neutropenia grave (neutrofili $< 0,5 \times 10^9/L$) 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 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 di età superiore tra 6 – 11 anni e 12 – 21 anni ($22,0 \pm 13,1$ mcg·hr/mL e $29,3 \pm 23,2$ mcg·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 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 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 somministrato per

via sottocutanea, ha causato tossicità embrio-fetale (perdita dell'embrione) alle dosi cumulative di pari a 4 volte la 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

Sodio acetato*

Sorbitolo (E420)

Polisorbato 20

Acqua per preparazioni iniettabili

* Il sodio acetato è ottenuto per titolazione di acido acetico glaciale con idrossido di sodio.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti, in particolare con le soluzioni 0.9% di cloruro di sodio.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C–8°C).

Fulphila può essere conservato a temperatura ambiente (non oltre 30°C) una sola volta e per un periodo massimo di 72 ore. Fulphila lasciato a temperatura ambiente per più di 72 ore deve essere gettato.

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

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 bromobutilica rivestita di fluorotef, con ago in acciaio inossidabile con o senza un dispositivo di protezione automatica dell'ago.

Confezione da una siringa preriempita, in confezione blisterata.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima dell'uso, nella soluzione di Fulphila 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 per la somministrazione manuale rimanga a temperatura ambiente per 30 minuti prima di usare la siringa.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Irlanda
D13 R20R

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

EU/1/18/1329/001
EU/1/18/1329/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 novembre 2018
Data dell'ultimo rinnovo:

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. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI 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. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

Biocon Biologics Limited
Block No. M1, M2 and M6, Q1 (QC3 and QC10) and W3,
20th KM, Hosur Road,
Electronics City,
Bengaluru - 560 100,
India

Biocon Biologics Limited
Block No. B1, B2, B3, Q13 of Q1 and W20 &
Unit S18, 1st Floor, Block B4
Special Economic Zone
Plot No: 2, 3, 4 & 5, Phase – IV
Bommasandra-Jigani Link Road,
Bommasandra Post,
Bengaluru – 560 099,
India

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Irlanda

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

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

Fulphila 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

Sodio acetato, 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 (0,6 mL).

1 siringa preriempita monouso con dispositivo di protezione automatica dell'ago (0,6 mL).

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.

Per uso sottocutaneo.

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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Irlanda
D13 R20R

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

EU/1/18/1329/001

EU/1/18/1329/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Fulphila

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 SU BLISTER O STRIP

BLISTER CON SIRINGA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fulphila 6 mg soluzione iniettabile
pegfilgrastim

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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

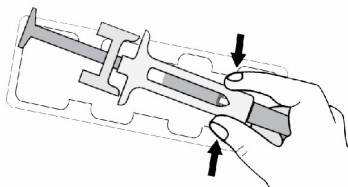
4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Uso sottocutaneo

Importante: afferrare la siringa come nella foto



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

ETICHETTA DELLA SIRINGA

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

Fulphila 6 mg iniettabile
pegfilgrastim
s.c.

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

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: Informazioni per l'utilizzatore

Fulphila 6 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita pegfilgrastim

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 o 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 Fulphila e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Fulphila
3. Come usare Fulphila
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Fulphila
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Fulphila e a cosa serve

Fulphila contiene il principio attivo pegfilgrastim. Pegfilgrastim è una proteina prodotta con una tecnica biotecnologica in una cellula batterica chiamata *E. 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.

Fulphila è usato per ridurre la durata della neutropenia (basso numero di globuli bianchi) e il verificarsi di neutropenia febbrile (basso numero di globuli bianchi con febbre) che possono essere causate dalla chemioterapia citotossica (medicinali che distruggono le cellule in rapida crescita). 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 Fulphila per stimolare il midollo osseo (la parte delle ossa che produce le cellule del sangue) a produrre più globuli bianchi che aiutino l'organismo a combattere le infezioni.

Fulphila è destinato agli adulti di età pari o superiore a 18 anni.

2. Cosa deve sapere prima di usare Fulphila

Non usi Fulphila

- se lei 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 Fulphila:

- 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 cancro della mammella o un cancro del polmone, Fulphila 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.
- se lei ha sintomi di infiammazione dell'aorta (il grande vaso sanguigno che trasporta il sangue dal cuore al resto dell'organismo), che sono stati riportati raramente in pazienti oncologici e persone sane. 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 Fulphila può danneggiare i minuscoli filtri all'interno dei suoi reni (glomerulonefrite).

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

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

Perdita di risposta a Fulphila

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

L'uso di Fulphila non è consigliato nei bambini e negli adolescenti a causa di dati insufficienti sulla sicurezza e l'efficacia.

Altri medicinali e Fulphila

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.

Fulphila non è stato sperimentato su donne in stato di gravidanza. Di conseguenza, il medico potrebbe sconsigliarle l'uso di questo medicinale.

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

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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

Fulphila contiene sorbitolo e sodio

Questo medicinale contiene 30 mg di sorbitolo in ogni siringa preriempita, equivalenti a 50 mg/mL.

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

3. Come usare Fulphila

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

La dose abituale è un'iniezione sottocutanea (iniezione sotto la pelle) di 6 mg 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 Fulphila da soli

Il medico potrebbe ritenere che per lei sia meglio farsi l'iniezione di Fulphila da solo. Il medico o l'infermiere le mostreranno come farsi l'iniezione di Fulphila. Non cerchi di farsi l'iniezione da solo se non le è stato spiegato come farlo.

Per ulteriori istruzioni su come farsi l'iniezione di Fulphila, leggere le istruzioni per l'uso allegate.

Non agitare vigorosamente Fulphila poiché questo potrebbe comprometterne l'attività.

Se usa più Fulphila di quanto deve

Se usa più Fulphila di quanto deve, contatti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Se dimentica di usare Fulphila

Se ha dimenticato la sua dose di Fulphila, deve contattare il medico per stabilire quando fare l'iniezione successiva.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o 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 possono essere associati al fatto che l'acqua passa 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 (che possono colpire più di 1 soggetto su 10)

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

Effetti indesiderati comuni (che possono colpire fino a 1 soggetto su 10)

- dolore nel sito di iniezione.
- dolore generale e dolori alle articolazioni ed 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 al petto.

Effetti indesiderati non comuni (che possono colpire fino a 1 soggetto 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).
- crisi delle cellule falciformi in pazienti con anemia falciforme.
- 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.
- tosse con sangue (emottisi).
- malattie del sangue (SMD o LMA).

Effetti indesiderati rari (che possono colpire fino a 1 soggetto 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 Fulphila 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 di segnalazione nazionale riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Fulphila

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, sul blister 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).

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

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

Può togliere Fulphila dal frigorifero e tenerlo a temperatura ambiente (non oltre 30°C) per non più di 3 giorni. Una volta che la siringa è stata tolta dal frigorifero e ha raggiunto la temperatura ambiente (non oltre 30°C), deve essere utilizzata entro 3 giorni oppure essere gettata.

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 Fulphila

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

Descrizione dell'aspetto di Fulphila e contenuto della confezione

Fulphila è una soluzione iniettabile limpida e incolore in siringa preriempita di vetro con ago in acciaio inossidabile e cappuccio dell'ago. La siringa è fornita in una confezione con blister. Ogni confezione contiene 1 siringa preriempita.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Irlanda
D13 R20R

Produttore

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Irlanda

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

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел.: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics France S.A.S
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics France S.A.S.
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
Ι.Κ.Ε
Τηλ: 0080008250910

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tél: +Tél: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L..
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 8004316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il <{MM/YYYY}>.

Altre fonti di 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'iniezione di Fulphila in siringa preriempita

Questa sezione contiene informazioni su come farsi l'iniezione di Fulphila da soli. È importante che non cerchi di farti l'iniezione da solo/a se non le è stato spiegato come farlo dal medico, dall'infermiere o dal farmacista. Se ha domande riguardo la modalità di iniezione, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista.

Modalità di utilizzo, da parte sua, o della persona che le pratica l'iniezione, di Fulphila in siringa preriempita

Dovrà farsi l'iniezione subito sotto la pelle. Questa iniezione viene detta sottocutanea.

Cosa serve

Per farsi un'iniezione sottocutanea, avrà bisogno di:

- una siringa preriempita di Fulphila; e
- dei batuffoli imbevuti d'alcool o disinfettanti simili.

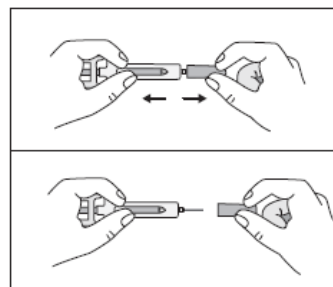
Cosa devo fare prima di farmi un'iniezione sottocutanea di Fulphila?

1. Tolga il medicinale dal frigorifero.
2. Non agiti la siringa preriempita.
3. Non tolga il cappuccio dell'ago dalla siringa fino a quando non è pronto a fare l'iniezione.
4. Controlli la data di scadenza sull'etichetta della siringa preriempita (Scad.). Non la usi dopo l'ultimo giorno del mese indicato.
5. Controlli l'aspetto di Fulphila. Deve essere un liquido limpido e incolore. Se si vedono delle particelle, non lo deve usare.
6. Per un'iniezione più confortevole, lasci la siringa preriempita fuori dal frigorifero per mezz'ora in modo che raggiunga la temperatura ambiente o la tenga delicatamente in mano per qualche minuto. Non scaldi la siringa in alcun altro modo (ad esempio non la scaldi in un forno a microonde o in acqua calda).
7. Si lavi accuratamente le mani.
8. Trovi una superficie comoda, ben illuminata e pulita e tenga a portata di mano tutto quello che le serve.

Come preparo l'iniezione di Fulphila?

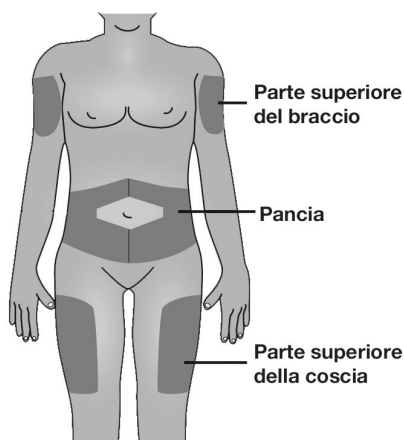
Prima di farsi l'iniezione di Fulphila deve compiere le seguenti operazioni:

1. Prenda in mano la siringa e tolga delicatamente il cappuccio dall'ago senza piegarlo. Tiri in senso orizzontale come mostrato nelle figure 1 e 2. Non tocchi l'ago o non spinga lo stantuffo.



2. Potrebbe notare una piccola bolla d'aria nella siringa preriempita. Non deve togliere la bolla d'aria prima dell'iniezione. L'iniezione della soluzione con la bolla d'aria è innocua.
3. Ora può usare la siringa preriempita.

Dove devo farmi l'iniezione?



I punti più adatti per farsi l'iniezione sono:

- la parte alta delle cosce; e
- l'addome, tranne l'area intorno all'ombelico.

Se è un'altra persona a farle l'iniezione, può usare anche la parte posteriore delle braccia.

Come mi faccio l'iniezione?

1. Pulisca la pelle utilizzando una salvietta imbevuta d'alcool.
2. Sollevi la pelle tra pollice ed indice (senza schiacciarla). Faccia penetrare l'ago nella pelle.
3. Spinga giù lo stantuffo con una pressione lenta e costante. Spinga lo stantuffo fino in fondo finché tutto il liquido non sia stato iniettato.
4. Dopo aver iniettato il liquido, estraiga l'ago e lasci andare la pelle.
5. Se nota una piccola goccia di sangue in corrispondenza del sito di iniezione, la asporti delicatamente con un batuffolo di cotone o con una garza. Non frizioni il sito di iniezione. Se necessario, può coprire il sito di iniezione con un cerotto.
6. Non riutilizzi il Fulphila avanzato nella siringa.

Da ricordare

Usi ogni siringa per una sola iniezione. Se ha problemi, non esiti a consultare il medico o l'infermiere per un aiuto e un consiglio.

Smaltimento delle siringhe usate

- Non rimetta il cappuccio sugli aghi usati.
- Tenga le siringhe usate fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Le siringhe usate devono essere smaltite in conformità alla normativa locale vigente. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

Foglio illustrativo: Informazioni per l'utilizzatore

Fulphila 6 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita pegfilgrastim

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 o 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 Fulphila e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Fulphila
3. Come usare Fulphila
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Fulphila
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Fulphila e a cosa serve

Fulphila contiene il principio attivo pegfilgrastim. Pegfilgrastim è una proteina prodotta con una tecnica biotecnologica in una cellula batterica chiamata *E. 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.

Fulphila è usato per ridurre la durata della neutropenia (basso numero di globuli bianchi) e il verificarsi di neutropenia febbrile (basso numero di globuli bianchi con febbre) che possono essere causate dalla chemioterapia citotossica (medicinali che distruggono le cellule in rapida crescita). 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 Fulphila per stimolare il midollo osseo (la parte delle ossa che produce le cellule del sangue) a produrre più globuli bianchi che aiutino l'organismo a combattere le infezioni.

Fulphila è destinato agli adulti di età pari o superiore a 18 anni.

2. Cosa deve sapere prima di usare Fulphila

Non usi Fulphila

- se lei 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 Fulphila:

- 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 cancro della mammella o un cancro del polmone, Fulphila 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.
- se lei ha sintomi di infiammazione dell'aorta (il grande vaso sanguigno che trasporta il sangue dal cuore al resto dell'organismo), che sono stati riportati raramente in pazienti oncologici e persone sane. 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 Fulphila può danneggiare i minuscoli filtri all'interno dei suoi reni (glomerulonefrite).

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

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

Perdita di risposta a Fulphila

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

L'uso di Fulphila non è consigliato nei bambini e negli adolescenti a causa di dati insufficienti sulla sicurezza e l'efficacia.

Altri medicinali e Fulphila

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.

Fulphila non è stato sperimentato su donne in stato di gravidanza. Di conseguenza, il suo medico potrebbe sconsigliarle l'uso di questo medicinale.

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

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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

Fulphila contiene sorbitolo e sodio

Questo medicinale contiene 30 mg di sorbitolo in ogni siringa preriempita, equivalenti a 50 mg/mL.

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

3. Come usare Fulphila

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

La dose abituale è un'iniezione sottocutanea (iniezione sotto la pelle) di 6 mg 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 Fulphila da soli

Il medico potrebbe ritenere che per lei sia meglio farsi l'iniezione di Fulphila da solo. Il medico o l'infermiere le mostreranno come farsi l'iniezione di Fulphila. Non cerchi di farsi l'iniezione da solo se non le è stato spiegato come farlo.

Per ulteriori istruzioni su come farsi l'iniezione di Fulphila, leggere le istruzioni per l'uso allegate.

Non agitare vigorosamente Fulphila poiché questo potrebbe comprometterne l'attività.

Se usa più Fulphila di quanto deve

Se usa più Fulphila di quanto deve, contatti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Se dimentica di usare Fulphila

Se ha dimenticato la sua dose di Fulphila, deve contattare il medico per stabilire quando fare l'iniezione successiva.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o 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 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 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 (che possono colpire più di 1 soggetto su 10)

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

Effetti indesiderati comuni (che possono colpire fino a 1 soggetto su 10)

- dolore nel sito di iniezione.
- dolore generale e dolori alle articolazioni ed 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 al petto.

Effetti indesiderati non comuni (che possono colpire fino a 1 soggetto 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).
- crisi delle cellule falciformi in pazienti con anemia falciforme.
- 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.
- tosse con sangue (emottisi).
- malattie del sangue (SMD o LMA).

Effetti indesiderati rari (che possono colpire fino a 1 soggetto 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 Fulphila 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 di segnalazione nazionale riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Fulphila

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, sul blister 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).

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

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

Può togliere Fulphila dal frigorifero e tenerlo a temperatura ambiente (non oltre 30°C) per non più di 3 giorni. Una volta che la siringa è stata tolta dal frigorifero e ha raggiunto la temperatura ambiente (non oltre 30°C), deve essere utilizzata entro 3 giorni oppure essere gettata.

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 Fulphila

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

Descrizione dell'aspetto di Fulphila e contenuto della confezione

Fulphila è una soluzione iniettabile limpida e incolore in siringa preriempita di vetro con ago in acciaio inossidabile e cappuccio dell'ago. La siringa è dotata di un blister avvolgente e di un dispositivo di protezione automatica dell'ago.

Ogni confezione contiene 1 siringa preriempita in vetro

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36

Grange Parade,

Baldoyle Industrial Estate,

Dublin 13

DUBLIN

Irlanda

D13 R20R

Produttore

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Irlanda

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

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел.: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics France S.A.S
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics France S.A.S.
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
Ι.Κ.Ε
Τηλ: 0080008250910

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tél: +Tél: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L..
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 8004316

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/YYYY}.

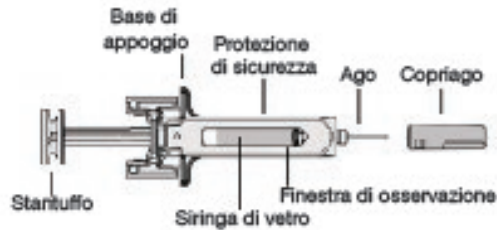
Altre fonti di informazioni

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

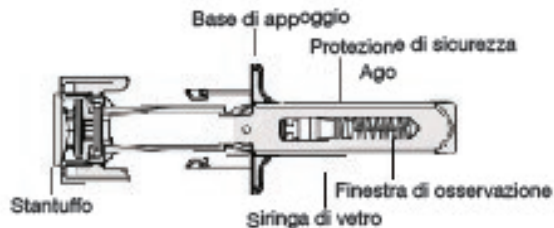
Istruzioni per l'uso:

Guida alle parti

Prima dell'uso



Dopo l'uso



Importante

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

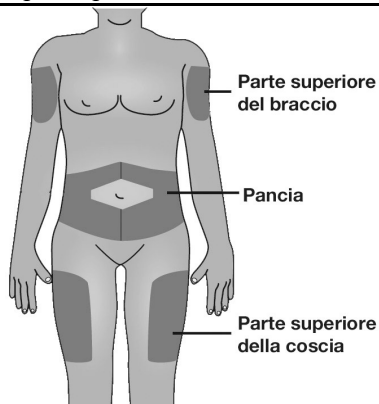
- È importante che lei non cerchi di effettuare l'iniezione a meno che non abbia ricevuto adeguate istruzioni dal medico o dal personale sanitario.
- Fulphila è somministrato come iniezione nel tessuto appena sotto la pelle (iniezione sottocutanea).
- X Non rimuova il cappuccio grigio dell'ago dalla siringa preimpostata finché non sarà pronto per l'iniezione.
- X Non usi la siringa preimpostata se la si è fatta cadere su una superficie dura. Utilizzi una nuova siringa preimpostata e contatti il medico o l'operatore sanitario.
- X Non cerchi di attivare la siringa preimpostata prima dell'iniezione.
- X Non cerchi di rimuovere la protezione di sicurezza trasparente dalla siringa preimpostata.

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 accuratamente le mani con acqua e sapone.</p> <p>Posizioni la nuova siringa preriempita su una superficie di lavoro pulita e ben illuminata ed i materiali necessari per l'iniezione.</p> <p>X Non cerchi di scaldare la siringa utilizzando una fonte di calore come acqua calda o forno a microonde.</p> <p>X Non lasci esposta la siringa preriempita alla luce diretta del sole.</p> <p>X Non agiti eccessivamente la siringa preriempita.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tenga la siringa preriempita fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
B.	<p>Apra l'involucro, strappando la copertura. Afferi la protezione di sicurezza della siringa preriempita per rimuovere la siringa preriempita dall'involucro.</p> <div data-bbox="609 732 997 940" data-label="Image"> </div> <p>Per ragioni di sicurezza:</p> <p>X Non afferi lo stantuffo.</p> <p>X Non afferi il cappuccio grigio dell'ago.</p>
C.	<p>Controlli il medicinale e la siringa preriempita.</p> <div data-bbox="552 1150 1062 1352" data-label="Image"> </div> <p>X 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. • Manca il cappuccio grigio dell'ago o 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 sue mani a fondo. Prepari e pulisca il sito di iniezione.



Può usare:

- La parte alta 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).

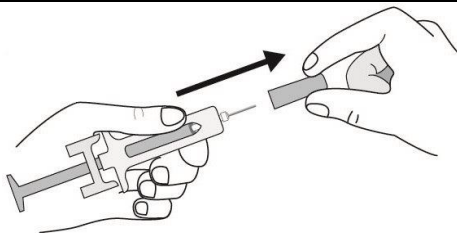
Pulisca il sito d'iniezione con un batuffolo imbevuto di alcool. Lasci la pelle asciutta.

X Non tocchi il sito dell'iniezione prima di iniettare.

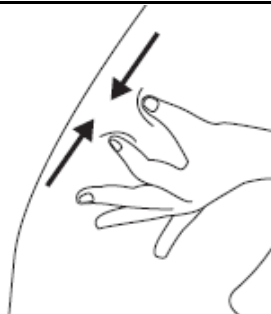


Non inietti in zone in cui la pelle è sensibile, livida, arrossata o indurita. Eviti di iniettare in aree con cicatrici o smagliature.

B. Tolga con attenzione il cappuccio grigio dell'ago verso l'esterno e lontano dal corpo.



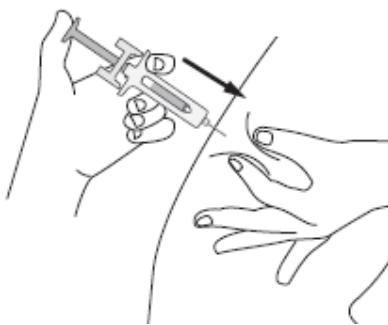
C. Sollevi il sito di iniezione per creare una superficie stabile.



È importante tenere la pelle sollevata durante l'iniezione.

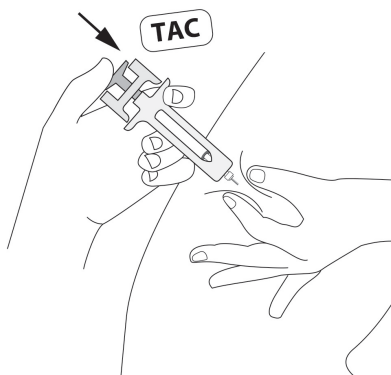
Passaggio 3: Iniezione

A Tenga la pelle sollevata. INSERISCA l'ago nella pelle.



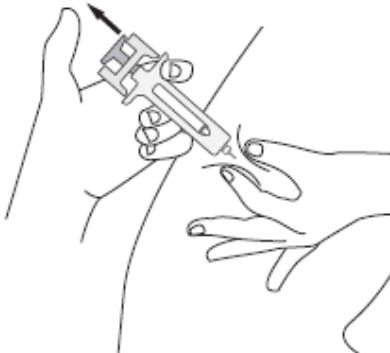
X Non tocchi l'area pulita della pelle.

B SPINGA lo stantuffo con una pressione lenta e costante finché non avverte o sente un "tac". Spinga fino in fondo fino allo scatto.



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

C RILASCI il pollice. Poi ALLONTANI la siringa dalla pelle.



Dopo il rilascio dello stantuffo, il dispositivo di sicurezza della siringa preriempita ricoprirà l'ago di iniezione in modo sicuro.

X Non riponga il cappuccio grigio dell'ago sulle siringhe preriempite usate.

Solo operatori sanitari

Il nome commerciale del prodotto somministrato deve essere chiaramente registrato nella cartella del paziente.

Passaggio 4: Fine	
A	<p>Getti la siringa preriempita usata e gli altri materiali in un contenitore per lo smaltimento dei materiali taglienti.</p>
<div data-bbox="690 279 927 634" data-label="Image"> <p>The illustration shows a hand holding a used syringe and inserting it into a grey, rectangular container with a lid. The lid is open, and the syringe is being placed inside. On the front of the container is a black biohazard symbol. The container is designed for the safe disposal of sharp medical waste.</p> </div> <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>X Non riutilizzi la siringa preriempita.</p> <p>X Non ricicli le siringhe preriempite o non le getti nei rifiuti domestici.</p>	
B	<p>Esamini il sito di iniezione.</p>
<p>Se nota del sangue, preme un batuffolo di cotone o una garza sul sito di iniezione. Non strofini il sito di iniezione. Se necessario applichi un cerotto.</p>	