

ALLEGATO 1

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

Stimufend 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 effetto noto

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).

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 Stimufend 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 Stimufend 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

Stimufend è iniettato per via sottocutanea. Le iniezioni devono essere somministrate 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 medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

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 statisticamente stabilizzati; quindi il prodotto deve essere utilizzato con cautela in tale popolazione di pazienti.

Il fattore stimolante le colonie granulocitarie (Granulocyte-colony stimulating factor o 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 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 studiate.

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 combinazione, che causano trombocitopenia grave.

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 della leucemia mieloide acuta (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 affettida 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. 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.

Il cappuccio dell'ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice) che potrebbe causare reazioni allergiche.

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.

Sorbitolo

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 6 mg di dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Data la potenziale sensibilità alla chemioterapia citotossica delle cellule mieloidi in rapida divisione, pegfilgrastim deve essere somministrato almeno 24 ore dopo la somministrazione della chemioterapia citotossica. Negli studi clinici, la somministrazione di pegfilgrastim 14 giorni prima della chemioterapia si è dimostrata sicura. 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 però evidenziato interazioni di Neulasta 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 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 [$\geq 1/100$ to $< 1/10$]). 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 ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) 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. La tabella è in accordo alla classificazione per sistemi e organi secondo MedRA. La frequenza delle reazioni avverse è stata valutata in accordo alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara (da $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); molto rara ($< 1/10000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

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

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 generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Dolore in sede di iniezione ¹ Dolore toracico non cardiaco	Reazioni in sede di iniezione ²	
Esami diagnostici			Lattato deidrogenasi e fosfatasi alcalina aumentate ¹ Aumento transitorio dei test di funzionalità epatica ALT o AST ¹	

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

² Questa reazione avversa è stata identificata attraverso la sorveglianza 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 × 10⁹/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 (LFTs) 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 associazione 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 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 all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

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, fattore stimolante le colonie; codice ATC: L03AA13

Stimufend 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 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 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 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).

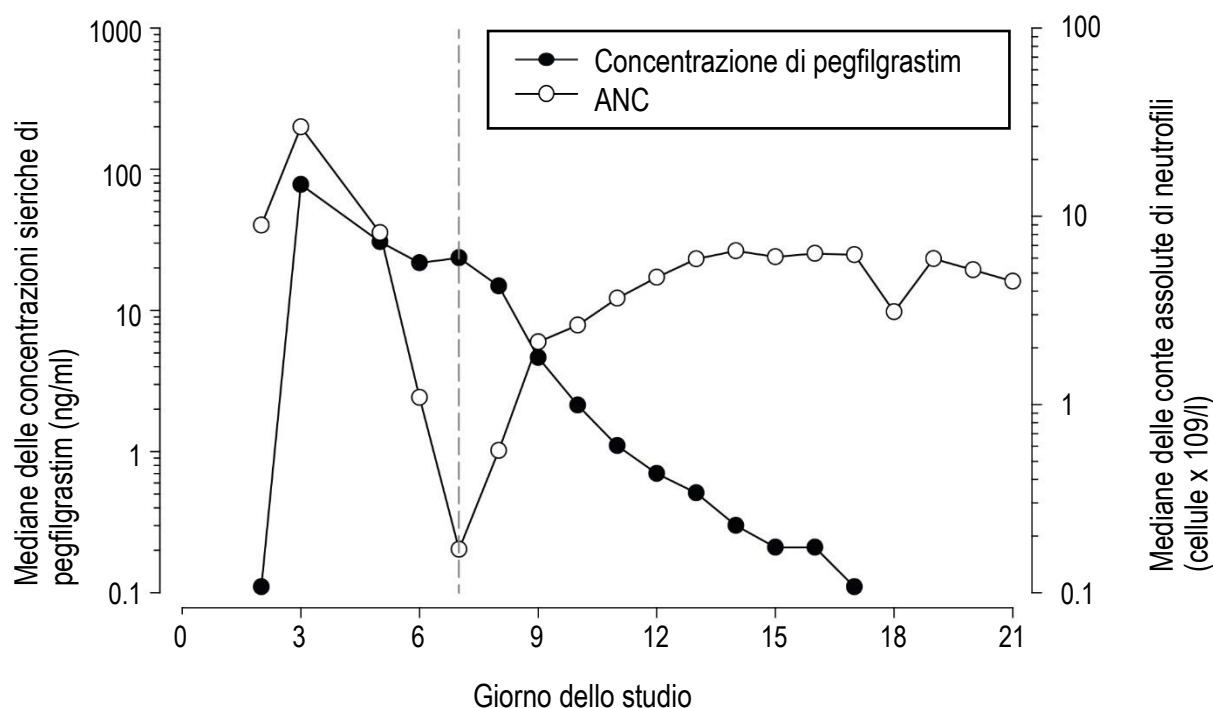
In uno studio di fase II (n = 37) multicentrico, randomizzato, in aperto, in pazienti pediatriche affette da sarcoma, che hanno ricevuto 100 mcg/kg di pegfilgrastim dopo il primo ciclo di chemioterapia con vincristina, doxorubicina e ciclofosfamide (VAdriaC/IE), è stata osservata una durata maggiore di neutropenia severa (neutrofili < 0,5 × 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 Contate Assolute dei Neutrofili (ANC) 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 paria 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
Acido acetico glaciale
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

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

Non congelare.

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 bromobutile fluorotec, con ago in acciaio inossidabile e cappuccio dell'ago con o senza una protezione automatica dell'ago.

Il cappuccio dell'ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice) (vedere paragrafo 4.4).

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

Confezione da una siringa preriempita, confezionata con blister.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima dell'uso, nella soluzione di Stimufend 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 raggiunga la temperatura ambiente per 30 minuti prima di usarla.

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Germany

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

EU/1/22/1632/001

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

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL PRINCIPIO ATTIVO
BIOLOGICO E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I)
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
RIGUARDAL'USO SICURO ED EFFICACE DEL
MEDICINALE**

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

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies UK Ltd
Belasis Avenue
Billingham TS23 1LH
Regno Unito

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Austria

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 al risultato 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 ESERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Stimufend 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.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 siringa preriempita

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.
Solo per uso singolo.

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€ AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non agitare vigorosamente.
Non utilizzare nel caso il sigillo sia danneggiato o mancante.

8. DATA DI SCADENZA

SCAD

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare la siringa preriempita 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**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Germany

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

EU/1/22/1632/001

13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinali soggetti a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Stimufend

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 PER SIRINGA CON PROTEZIONE AUTOMATICA DELL'AGO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Stimufend 6 mg iniettabile
pegfilgrastim

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Uso sottocutaneo
0.6 mL
1 dose singola in siringa preriempita



EU/1/22/1632/001

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

ETICHETTA DELLA SIRINGA

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

Stimufend 6 mg injection
pegfilgrastim
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

SCAD

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

0.6 mL

6. ALTRO

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Stimufend 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 o al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi 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 o al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

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

1. Cos'è Stimufend e a cosa serve

Stimufend 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.

Stimufend 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 ad 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 Stimufend 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 Stimufend

Non usi Stimufend

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

Avvertenze e precauzioni

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

- se ha una reazione allergica inclusi debolezza, calo della pressione sanguigna, difficoltà nel respirare, gonfiore della faccia (anafilassi), arrossamento e rossore, rash cutaneo e aree della pelle con prurito.
- se ha un'allergia al lattice. Il cappuccio dell'ago della siringa preriempita contiene un derivato del lattice che può causare reazioni allergiche gravi.
- se ha tosse, febbre e difficoltà nel respirare. Questo può essere un segno della Sindrome da Distress Respiratorio Acuto (ARDS).
- se 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 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 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 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 ha anemia falciforme. Il medico potrebbe volerla tenere sotto stretto controllo.
- se ha un carcinoma mammario o polmonare, Stimufend in combinazione con la chemioterapia e/o la radioterapia può aumentare il rischio di una condizione precancerosa del sangue chiamata sindrome mielodisplastica (SMD) o di un tumore del sangue chiamato leucemia mieloide acuta (LMA). I sintomi possono includere stanchezza, febbre e facilità alla formazione di lividi o al sanguinamento.
- se ha 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 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 suo medico controllerà regolarmente il suo sangue e le urine poiché Stimufend può danneggiare i minuscoli filtri all'interno dei suoi reni (glomerulonefrite).

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

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

Perdita di risposta a pegfilgrastim

Se 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.

Altri medicinali e Stimufend

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

Gravidanza e allattamento

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Stimufend non è stato sperimentato su donne in stato di gravidanza. E' importante che informi il medico se:

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

In caso di gravidanza durante il trattamento con Stimufend, informi il medico.

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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

Stimufend contiene sorbitolo (E420) e sodio acetato

Questo medicinale contiene 30 mg di sorbitolo in ogni dose da 6 mg, che è equivalente a 50 mg/ml. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per 6 mg di dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come usare Stimufend

Stimufend è indicato negli adulti con età di 18 o più anni.

Prenda Stimufend 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 Stimufend da soli

Il medico potrebbe ritenere che per lei è meglio farsi l'iniezione di Stimufend da solo. Il medico o l'infermiere le mostreranno come farsi l'iniezione di Stimufend. 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 ulteriori istruzioni su come farsi l'iniezione di Stimufend da solo.

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

Se usa più Stimufend di quanto deve

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

Se dimentica l'iniezione di Stimufend

Se effettua l'autoiniezione e ha dimenticato la sua dose di Stimufend, 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 può essere associata 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.

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).
- 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 (sindrome mielodisplastica [SMD] o leucemia mieloide acuta [LMA]).

Effetti indesiderati rari (che possono colpire fino a 1 soggetto su 1.000):

- 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 Stimufend 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 all'indirizzo

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Stimufend

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

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

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

Stimufend può essere esposto a temperatura ambiente (non superiore a 30°C) per un singolo periodo massimo fino a 72 ore. Stimufend lasciato a temperatura ambiente per più di 72 ore deve essere gettato. Per tutte le domande sulla conservazione, chiedi al medico, infermiere o farmacista.

Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

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

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

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Stimufend

- Il principio attivo è pegfilgrastim. Ogni siringa preriempita contiene 6 mg di pegfilgrastim in 0.6 mL di soluzione.
- Gli altri componenti sono sodio acetato, sorbitolo (E420), polisorbato 20, acido acetico glaciale e acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il paragrafo 2 'Stimufend contiene sorbitolo (E420) e sodio acetato'.

Descrizione dell'aspetto di Stimufend e contenuto della confezione

Stimufend è una soluzione iniettabile limpida, incolore in siringa preriempita (6 mg/0,6 mL). Ogni confezione contiene 1 siringa preriempita in vetro con ago in acciaio inossidabile attaccato e cappuccio dell'ago.

La siringa preriempita è fornita con protezione automatica dell'ago.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Germania

Produttore

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Austria

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazione

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

Istruzioni per l'uso di Stimufend (pegfilgrastim)

Dose singola in siringa preriempita per iniezione sottocutanea

Importante:

Leggere il foglio illustrativo per informazioni importanti che deve sapere su Stimufend prima di utilizzare queste istruzioni per l'uso di Stimufend.

Prima di usare una siringa preriempita di Stimufend, leggere queste importanti informazioni.

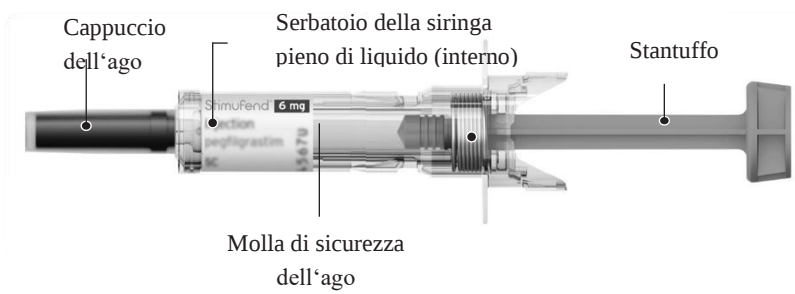
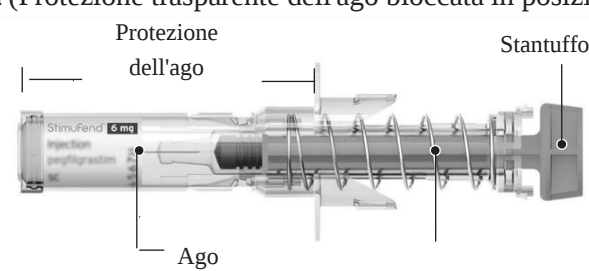
Conservazione delle siringhe preriempite di Stimufend:

- Conservare Stimufend nel frigorifero tra 2°C e 8°C.
- **Non** congelare.
- Tenere la siringa preriempita nella confezione originale per proteggerla dalla luce.
- Gettare (smaltire) Stimufend rimasto a temperatura ambiente, non superiore a 30°C, per più di 72 ore.
- Tenere la siringa preriempita di Stimufend fuori dalla portata dei bambini.

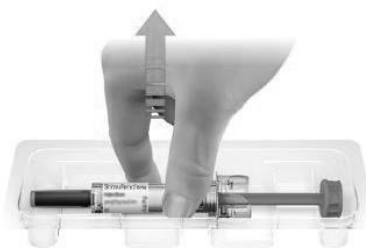
Utilizzo della siringa preriempita:

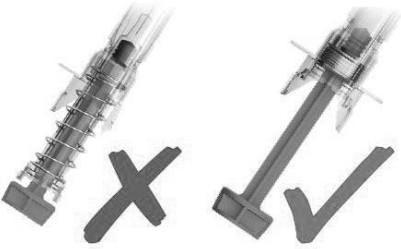
- È importante che non provi a iniettare Stimufend a meno che lei o chi si prende cura di lei non abbiate ricevuto una formazione dal vostro operatore sanitario.
- Non deve iniettare Stimufend ai bambini.
- Non è possibile misurare con accuratezza una dose inferiore a 6 mg/0,6 ml utilizzando la siringa preriempita di Stimufend.
- **Non** usare una siringa preriempita dopo la data di scadenza sull'etichetta perché potrebbe farle male.
- **Non** agiti la siringa preriempita.
- **Non** rimuova il cappuccio dell'ago dalla siringa preriempita finché non è pronto per l'iniezione.
- **Non** usare la siringa preriempita se la confezione è aperta o danneggiata.
- **Non** usi la siringa preriempita se è caduta su una superficie dura. La siringa preriempita potrebbe essere rotta anche se non vede la rottura. Usi una nuova siringa preriempita.
- **Non** utilizzare Stimufend che è stato congelato o lasciato alla luce diretta del sole.
- Il cappuccio dell'ago sulla siringa preriempita contiene gomma naturale secca (lattice). Informi il medico se è allergico al lattice. Non deve somministrare Stimufend utilizzando la siringa preriempita se soffre di allergie al lattice.
- La siringa preriempita di Stimufend ha una protezione trasparente dell'ago che copre l'ago dopo che l'iniezione è stata completata.
- **Non** cerchi di attivare la protezione trasparente dell'ago prima dell'iniezione.
- **Non** inserisca le dita nell'apertura del copriago trasparente perché l'ago potrebbe ferirvi.
- **Non** cerchi di riutilizzare la siringa preriempita di Stimufend perché potrebbe causare un'infezione.

Chiami l'operatore sanitario se ha domande.

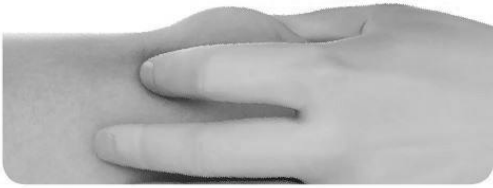
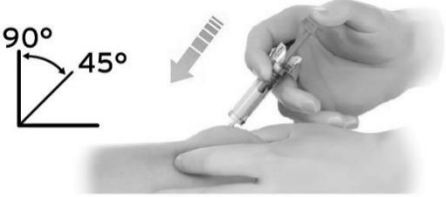
Passaggio1: Preparazione dell'iniezione	
Prima dell'iniezione	
	
Dopo l'iniezione completa (Protezione trasparente dell'ago bloccata in posizione)	
	

1.1 Preparare i materiali	
Preparare una superficie piana e pulita, come un tavolo o un piano di lavoro, in un'area ben illuminata.	
- Avrà anche bisogno di (non incluso) (Figura C): - 1 tampone imbevuto d'alcool - 1 batuffolo di cotone o garza e - un contenitore per lo smaltimento dei materiali taglienti.	
Rimuovere la confezione dal frigorifero.	
Estrarre il vassoio di plastica sigillato dalla confezione	
Mettere la siringa nel vassoio di plastica sigillato su una superficie piana pulita.	
Lasciare la siringa nella sua vaschetta di plastica sigillata e lasciarla a temperatura ambiente per 30 minuti prima dell'iniezione (Figura D). Iniettare il medicinale freddo può essere doloroso	

• Non riscaldare la siringa in nessun altro modo, ad esempio in un forno a microonde, acqua calda o luce solare diretta. • Non rimuovere il cappuccio dell'ago mentre la siringa raggiunge la temperatura ambiente.	
Passaggio 2: lavarsi le mani	
2.1 Si lavi le mani	
• Lavarsi bene le mani con acqua e sapone e asciugarle con un asciugamano pulito (Figura E). • Indossare guanti non sostituisce la necessità di lavarsi le mani.	 <i>Figura E</i>
Passaggio 3: Controllare la siringa	
3.1 Rimuovere la siringa preriempita dal vassoio di plastica sigillato	
• Staccare il sigillo dal vassoio di plastica sigillato.	
• Posizionare due dita su entrambi i lati, al centro del copriago trasparente. Tirare la siringa preriempita verso l'alto ed estrarla dal vassoio (Figura F). Non prendere la siringa preriempita dallo stantuffo o dal cappuccio dell'ago. Ciò potrebbe danneggiare la siringa o attivare la protezione trasparente dell'ago.	 <i>Figura F</i>
3.2 Controllare la siringa	
• Controllare che la siringa preriempita, il copriago trasparente e il cappuccio dell'ago non siano incrinati o danneggiati (Figura G).	 <i>Figura G</i>
• Verificare che il cappuccio dell'ago sia fissato saldamente (Figura H).	 <i>Figura H</i>

• Verificare che la molla di protezione dell'ago non sia estesa (Figura I).	 <i>Figura I</i>
Non usi la siringa preriempita se mostra segni di danneggiamento. In tal caso, getti via la siringa nel contenitore per lo smaltimento degli oggetti taglienti (vedere il passaggio 6) e contatti immediatamente il medico o il farmacista.	
3.3 Controllare il liquido	
• Controllare il liquido attraverso la finestrella trasparente dell'etichetta per assicurarsi che il medicinale sia limpido, incolore e privo di particelle e flocculi (Figura J).	 <i>Figura J</i>
Non usare la siringa preriempita se il medicinale è torbido o colorato o se contiene particelle o flocculi. In tal caso, getti via la siringa nel contenitore per lo smaltimento degli oggetti taglienti (vedere il passaggio 6) e chiami immediatamente il medico o il farmacista.	
3.4 Controllare l'etichetta	
• Controllare l'etichetta sulla siringa per assicurarsi che	
• Il nome sull'etichetta sia Stimufend (Figura K). • La data di scadenza non sia stata superata (Figura L). • Il dosaggio sia di 6 mg/0,6 ml	 <i>Figura K</i>
Non usi la siringa preriempita se: • Il nome sull'etichetta non è Stimufend. • La data di scadenza è stata superata. • Il dosaggio non è di 6 mg/0.6 mL.	 <i>Figura L</i>
In tal caso, getti via la siringa nel contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti (vedere il passaggio 6) e chiami immediatamente il medico o il farmacista.	
Passaggio 4: Prepararsi all'iniezione	

4.1 Scegliere un sito di iniezione (Figura M)	
Può usare: • Parte superiore delle cosce, o • Zona dello stomaco (basso addome), tranne quella a distanza di 5 centimetri dall'ombelico (ombelico).	 <i>Figura M</i>
• Se sta iniettando in qualcun altro, è possibile utilizzare la parte posteriore del braccio o le aree superiori esterne dei glutei (Figura N). • Iniettare solo nei siti mostrati	 <i>Figura N</i>
Non iniettare in un'area che è dolorante (tenera), contusa, rossa, dura, con cicatrici o dove ha smagliature o tatuaggi	
Non iniettare attraverso i vestiti	
4.2 Pulire il sito di iniezione	
• Pulisca la pelle del sito di iniezione con un tampone imbevuto di alcol (Figura O). Lasci asciugare la pelle. Non toccare di nuovo il sito di iniezione prima di iniettare.	 <i>Figura O</i>
Passaggio 5: iniettare il medicinale	
5.1 Rimuovere il cappuccio dell'ago	
• Tenga la siringa dalla protezione trasparente dell'ago. • Usi l'altra mano per rimuovere il cappuccio dell'ago tirandolo via (Figura P). • Getti via il cappuccio dell'ago nel contenitore per lo smaltimento degli oggetti taglienti.	 <i>Figura P</i>
Non toccare l'ago né lasciare che venga a contatto con qualsiasi superficie dopo aver rimosso il cappuccio dell'ago.	
5.2 Pizzicare la pelle	

• Pizzicare delicatamente la pelle intorno all'area in cui si prevede di fare l'iniezione (senza comprimere o toccare l'area pulita) per evitare di iniettare nel muscolo (Figura Q).	 <i>Figura Q</i>
5.3 Inserire l'ago	
• Tenga la siringa nell'altra mano come una matita. • Inserisca rapidamente l'ago direttamente nella pelle con un'angolazione compresa tra 45 e 90 gradi (Figura R).	 <i>Figura R</i>
5.4 Iniettare	
• Usi il pollice per spingere delicatamente lo stantuffo fino in fondo per iniettare l'intera dose (Figura S).	 <i>Figura S</i>
• Lo stantuffo deve essere spinto completamente verso il basso per assicurarsi che sia stata iniettata l'intera dose (Figura T). • Tenere saldamente la siringa senza muoverla.	 <i>Figura T</i>
Non rimuovere l'ago dalla pelle quando lo stantuffo raggiunge la fine.	
5.5 Completare l'iniezione	
• Rilasciare lentamente il pollice verso l'alto. Ciò consentirà all'ago di spostarsi verso l'alto nella protezione trasparente e di coprire l'intero ago (Figura U).	 <i>Figura U</i>
Importante: Chiami subito il medico o il farmacista se: • non ha iniettato l'intera dose o • la protezione trasparente dell'ago non si attiva dopo un'iniezione completa.	

L'iniezione di una quantità errata di medicinale potrebbe influenzare o ritardare il trattamento	
Non riutilizzare una siringa in caso di iniezione parziale.	
Non tentare di richiudere l'ago in quanto potrebbe causare lesioni da puntura d'ago.	
Se è presente sangue o liquido nel sito di iniezione, premere delicatamente un batuffolo di cotone o una garza sulla pelle (Figura V). Se necessario, può usare una benda adesiva.	 <i>Figura V</i>
Non strofinare il sito di iniezione.	
Passaggio 6: gettare via la siringa preriempita	
6.1 Subito dopo l'uso mettere le siringhe preriempite usate in un contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti (Figura W). Non gettare (smaltire) le siringhe preriempite nei rifiuti domestici,	 <i>Figura W</i>
- Se non si dispone di un contenitore per lo smaltimento dei taglienti, è possibile utilizzare un contenitore domestico che: - sia fatto di plastica resistente; - si possa chiudere con un coperchio a tenuta e antiperforazione, evitando così che gli oggetti taglienti possano uscire, - sia verticale e stabile durante l'uso, - sia resistente alle perdite e - adeguatamente etichettato per segnalare la presenza di rifiuti pericolosi all'interno del contenitore.	
Quando il suo contenitore per lo smaltimento dei materiali taglienti è quasi pieno, dovrà seguire le linee guida locali per smaltire in modo corretto il contenitore per lo smaltimento dei materiali taglienti. Potrebbero esserci norme locali su come gettare aghi e siringhe usati.	
Non gettare il contenitore per lo smaltimento dei materiali taglienti usati nella spazzatura domestica a meno che le linee guida locali non lo consentano.	
Non riciclare il contenitore per lo smaltimento dei materiali taglienti usato.	