

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

▼ 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

UDENYCA 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 il contenuto proteico**.

*Il principio attivo è un coniugato covalente di filgrastim prodotto in cellule di *Escherichia coli* con tecnologia del DNA ricombinante con polietilenglicole (PEG).

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

La potenza di questo medicinale non deve essere confrontata con quella di un'altra proteina 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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

Soluzione iniettabile limpida ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con 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.

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.

Pazienti con compromissione renale

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

Modo di somministrazione

Pegfilgrastim è iniettato per via sottocutanea.

L'iniezione deve essere effettuata nella coscia, nell'addome o nella parte superiore del braccio. Per le istruzioni sulla manipolazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome commerciale del prodotto somministrato deve essere chiaramente registrato.

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 *de novo* (vedere paragrafo 5.1). Tuttavia, gli effetti a lungo termine di pegfilgrastim nella leucemia mieloide acuta non sono stati stabiliti; quindi il prodotto deve essere utilizzato con cautela in tale popolazione di pazienti.

Il G-CSF (*Granulocyte colony stimulating factor*) 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 leucemia mieloide acuta secondaria (LMA); di conseguenza, non deve essere usato in tali pazienti. Deve essere prestata particolare attenzione nel distinguere la diagnosi di trasformazione blastica della leucemia mieloide cronica da quella di leucemia mieloide acuta.

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.

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 referti radiologici ossei.

Reazioni avverse 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 associata a un quadro radiologico di infiltrati polmonari e un deterioramento della funzionalità polmonare, associato a un aumento della conta dei neutrofili, 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).

Aortite

È stata segnalata aortite in seguito a somministrazione di G-CSF in soggetti sani e in pazienti oncologici. I sintomi includevano 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).

Splenomegalia e rottura splenica

Sono stati segnalati casi non comuni ma generalmente asintomatici di splenomegalia e casi non comuni 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 severa.

Anemia falciforme

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

Leucocitosi

Valori di globuli bianchi (*White Blood Cell*, WBC) pari o superiori a $100 \times 10^9/L$ sono stati osservati in meno dell'1% dei pazienti trattati con pegfilgrastim. 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.

Eccipienti

Pegfilgrastim contiene sorbitolo. Pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio (HFI) non devono assumere/ricevere questo medicinale.

Pegfilgrastim contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio in 6 mg di dose, cioè essenzialmente "privo di 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, anch'esso promotore del rilascio di neutrofili. Non vi sono evidenze che tale interazione possa essere dannosa.

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di pegfilgrastim in donne in gravidanza non ci sono o sono in numero limitato. Gli studi effettuati su animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). UDENYCA 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 UDENYCA 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

UDENYCA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o 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) e il dolore muscoloscheletrico (comune). 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 eruzione cutanea, orticaria, angioedema, dispnea, eritema, vampate di calore e ipotensione, con la prima somministrazione o con somministrazioni successive di pegfilgrastim (non comuni). 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 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.

Aortite [frequenza rara] (vedere paragrafo 4.4)

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 reazioni avverse polmonari con frequenza non comune, comprendenti polmonite interstiziale, edema polmonare, infiltrati polmonari e fibrosi polmonare. Casi non comuni, hanno avuto come conseguenza insufficienza respiratoria o sindrome da distress respiratorio acuto (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. Le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza secondo la convenzione seguente: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). 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	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Patologie del sistema emolinfopoietico		Trombocitopenia ¹ Leucocitosi ¹	Crisi falciforme ² ; Splénomegalia 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 ²	
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 ²	
Patologie gastrointestinali	Nausea ¹				
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Sindrome di Sweet (dermatosi 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 generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Dolore in sede di iniezione ¹ Dolore toracico non cardiaco	Reazioni in sede d'iniezione ²		

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse				
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
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 all'inizio del trattamento o durante i successivi trattamenti con pegfilgrastim.

Sono stati riportati casi comuni di leucocitosi (conta dei globuli bianchi [WBC] > 100 x 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 ALT (alanina aminotransferasi) o AST (aspartato aminotransferasi), sono stati osservati in pazienti che hanno ricevuto pegfilgrastim dopo la chemioterapia citotossica. Questi aumenti sono transitori e reversibili.

Sono stati riportati casi comuni di trombocitopenia.

Casi di sindrome da perdita capillare sono stati segnalati in fase post-marketing, con l'utilizzo di G-CSF. Questi casi si sono generalmente verificati in pazienti con malattie maligne avanzate, sepsi, che stanno assumendo più medicinali 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 nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

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

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

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

EV associati ad una diagnosi clinica di neutropenia febbrile era più bassa nel gruppo pegfilgrastim rispetto al gruppo placebo (1% versus 14 %, $p < 0,001$; e 2% versus 10% $p < 0,001$).

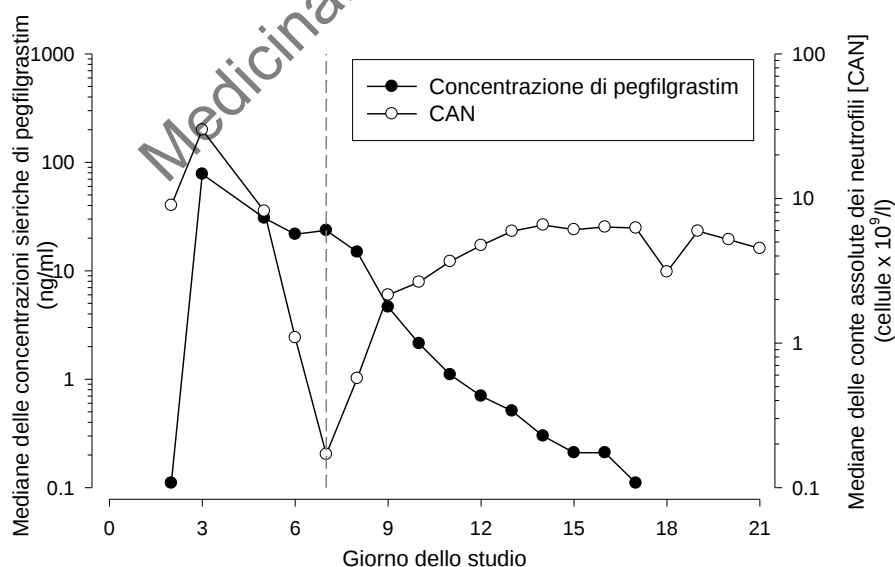
Uno studio su un campione limitato ($n = 83$) di Fase II, randomizzato, in doppio cieco condotto in pazienti sottoposti a chemioterapia per leucemia mieloide acuta *de novo* ha messo a confronto pegfilgrastim (dose singola di 6 mg) con filgrastim, somministrati durante la chemioterapia di induzione.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

In uno studio di fase II ($n = 37$) multicentrico, randomizzato, in aperto, in pazienti pediatriche affette da sarcoma, che hanno ricevuto 100 $\mu\text{g/kg}$ 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 $< 0,5 \times 10^9$) nei bambini di età compresa tra 0-5 anni (8,9 giorni) rispetto a bambini di età superiore tra 6-11 anni e 12-21 anni (6 giorni e 3,7 giorni, rispettivamente) e agli adulti. Inoltre, è stata osservata un'incidenza superiore di neutropenia febbrile nei bambini di età compresa tra 0-5 anni (75%) rispetto a bambini di età superiore tra 6-11 anni e 12-21 anni (70% e 33%, rispettivamente) e agli adulti (vedere paragrafi 4.8 e 5.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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



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

Anziani

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

Popolazione pediatrica

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici derivati da studi tradizionali di tossicità per dosi ripetute hanno rivelato gli effetti farmacologici attesi, inclusi aumenti della conta leucocitaria, iperplasia mieloide in sede midollare, ematopoiesi extramidollare e splenomegalia.

Non si sono osservati effetti sfavorevoli nei ratti nati da femmine incinte alle quali era stato somministrato pegfilgrastim per via sottocutanea, tuttavia nei conigli pegfilgrastim 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* triidrato (per la regolazione del pH)

Acido acetico (per la regolazione del pH)

Sorbitolo (E420)

Polisorbato 20

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

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

UDENYCA può essere conservato a temperatura ambiente (non oltre 30°C) una sola volta e per un periodo massimo di 72 ore. Se 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 pegfilgrastim.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa preriempita con stantuffo in gomma bromobutilica rivestito e con ago in acciaio inossidabile e con protezione automatica dell'ago.

Ogni siringa pre-riempita contiene 0,6 ml di soluzione iniettabile.

Confezione: ogni confezione contiene una siringa preriempita, con una protezione automatica dell'ago confezionata in una vaschetta di plastica.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima della somministrazione, la soluzione di pegfilgrastim deve essere ispezionata per verificare l'assenza di particelle visibili. La soluzione deve essere iniettata solo se risulta limpida ed incolore.

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

Permettere alla siringa preriempita di raggiungere la temperatura ambiente prima di iniettare la soluzione.

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

ERA Consulting GmbH
Lange Strasse 70
29664 Walsrode
Germania
Tel. +49 (0) 5161 9890 0
Fax +49 (0) 5161 9890 18
E-mail: EUAgent@eraconsulting.com

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

EU/1/18/1303/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 settembre 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

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

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

KBI Biopharma, Inc
2500 Central Avenue
Boulder
Colorado
80301
STATI UNITI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Millmount Healthcare Limited
Block 7, City North Business Campus,
Stamullen Co. Meath, K32 YD60
Irlanda

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

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

UDENYCA 6 mg soluzione iniettabile in una 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, acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in siringa preriempita (0,6 ml).

Soluzione iniettabile in siringa preriempita monouso con protezione automatica dell'ago.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Importante: leggere il foglio illustrativo prima di usare/maneggiare la siringa preriempita.
Per uso sottocutaneo.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

Non agitare vigorosamente.

8. 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
--

ERA Consulting GmbH
Lange Strasse 70
29664 Walsrode
Germania

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

EU/1/18/1303/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

UDENYCA

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Verrà incluso un codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI
--

PC:

SN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

ETICHETTA DELLA VASCHETTA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

UDENYCA 6 mg iniettabile in una siringa preriempita
pegfilgrastim

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

ERA Consulting GmbH
Lange Strasse 70
29664 Walsrode
Germania

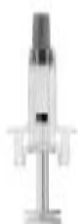
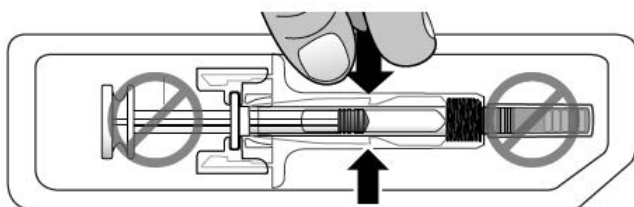
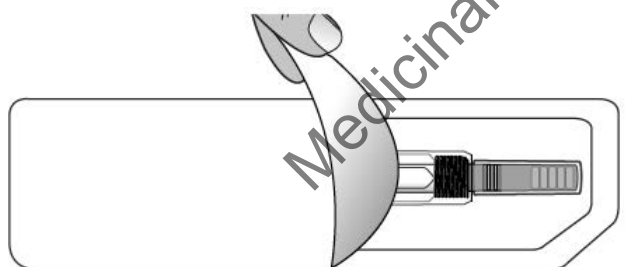
3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO



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

ETICHETTA DELLA SIRINGA

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

UDENYCA 6 mg
pegfilgrastim
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,6 mL

6. ALTRO

ERA, GmbH - Germania

Medicinale non più autorizzato

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

UDENYCA 6 mg soluzione iniettabile in una siringa preriempita Pegfilgrastim

▼ 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.

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

1. Che cos'è UDENYCA e a cosa serve

UDENYCA contiene il principio attivo pegfilgrastim. Pegfilgrastim è una proteina prodotta con una tecnica biotecnologica in una cellula batterica chiamata *Escherichia coli* seguita da coniugazione con polietilenglicole (PEG). Esso appartiene ad un gruppo di proteine chiamato citochine. La parte proteica è molto simile ad una proteina naturale prodotta dal nostro corpo.

Il medicinale è usato per ridurre la durata della neutropenia (basso numero di globuli bianchi) e il verificarsi della 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 UDENYCA 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 UDENYCA

Non usi UDENYCA

- se lei è allergico a pegfilgrastim, a filgrastim o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale.

Avvertenze e precauzioni

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

- ha una reazione allergica con debolezza, diminuzione della pressione sanguigna, difficoltà nel respirare, gonfiore del viso (anafilassi), arrossamento e rossore, eruzione cutanea e prurito alla pelle;
- ha tosse, febbre e difficoltà nel respirare. Questo può essere un segno della Sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS);
- ha uno o più dei seguenti effetti indesiderati:
 - tumefazione o gonfiore, che possono essere associati con un minor passaggio di liquidi, difficoltà respiratorie, 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 fuoriuscita di sangue dai piccoli vasi sanguigni all'interno del corpo. Vedere paragrafo 4;

- 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);
- 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);
- 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;
- ha anemia falciforme. Il medico potrebbe volerla tenere sotto stretto controllo;
- ha improvvisamente segni di allergia come eruzione cutanea, orticaria o prurito della 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.
- Raramente sono state riportate infiammazione dell'aorta (il grande vaso sanguigno che trasporta il sangue dal cuore al resto dell'organismo) in pazienti oncologici e donatori sani. I sintomi possono includere febbre, dolore addominale, malessere, dolore alla schiena e aumento dei marcatori dell'infiammazione. Informi il medico se si presentano tali sintomi.

Il medico controllerà regolarmente il sangue e le urine poiché UDENYCA può danneggiare i piccoli filtri all'interno dei reni (glomerulonefrite).

Con l'uso di UDENYCA sono state osservate gravi reazioni cutanee (sindrome di Stevens-Johnson). Se nota qualcuno dei sintomi descritti nel paragrafo 4, interrompa l'uso di UDENYCA 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 UDENYCA, 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 abbia sviluppato anticorpi che neutralizzano l'attività di pegfilgrastim.

Altri medicinali e UDENYCA

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. UDENYCA 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;
- sta pianificando una gravidanza.

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

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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

UDENYCA contiene sorbitolo (E420) e sodio acetato

UDENYCA contiene sorbitolo (un tipo di zucchero). Il sorbitolo è una fonte di fruttosio. Se il medico le ha comunicato che lei (o il bambino) ha un'intolleranza agli zuccheri o se le è stata diagnosticata un'intolleranza ereditaria al fruttosio (HFI), una malattia genetica rara in cui i pazienti non riescono a metabolizzare il fruttosio, si rivolga al medico prima che lei (o il bambino) assuma o le venga somministrato il medicinale. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 6 mg di dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

3. Come usare UDENYCA

UDENYCA è indicato negli adulti con età pari o superiore a 18 anni.

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

Dose

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

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

Come farsi l'iniezione di UDENYCA da soli

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

Legga il paragrafo alla fine di questo foglio illustrativo per avere istruzioni su come farsi l'iniezione di UDENYCA da solo.

Se usa più UDENYCA di quanto deve

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

Se dimentica l'iniezione di UDENYCA

Se ha dimenticato la dose di UDENYCA, 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 manifesta qualcuno o una combinazione dei seguenti effetti indesiderati:

- tumefazione o gonfiore, che possono essere associati con un minor passaggio di liquidi, 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 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
- possono verificarsi dei cambiamenti 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, eruzione cutanea (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. E' 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.
- infiammazione dei vasi sanguigni della pelle (vasculite cutanea)
- danni ai piccoli filtri all'interno dei reni (glomerulonefrite)
- rossore nel sito di iniezione
- tosse con emissione di sangue (emottisi)

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 UDENYCA 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 o al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare UDENYCA

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

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

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

Può togliere UDENYCA dal frigorifero e tenerlo a temperatura ambiente (non oltre 30°C) per non più di 72 ore. Una volta che la siringa è stata tolta dal frigorifero e ha raggiunto la temperatura ambiente (non oltre 30°C) deve essere utilizzata entro 72 ore oppure essere gettata.

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

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

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

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. 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 UDENYCA

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

Descrizione dell'aspetto di UDENYCA e contenuto della confezione

UDENYCA 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 e cappuccio dell'ago.

Le siringhe sono fornite con una protezione automatica dell'ago.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

ERA Consulting GmbH
Lange Strasse 70
29664 Walsrode
Germania
Tel. +49 (0) 5161 9890 0
Fax +49 (0) 5161 9890 18
E-mail: EUAgent@eraconsulting.com

Produttore

Millmount Healthcare Limited
Block 7, City North Business Campus,
Stamullen Co. Meath, K32 YD60
Irlanda

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

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

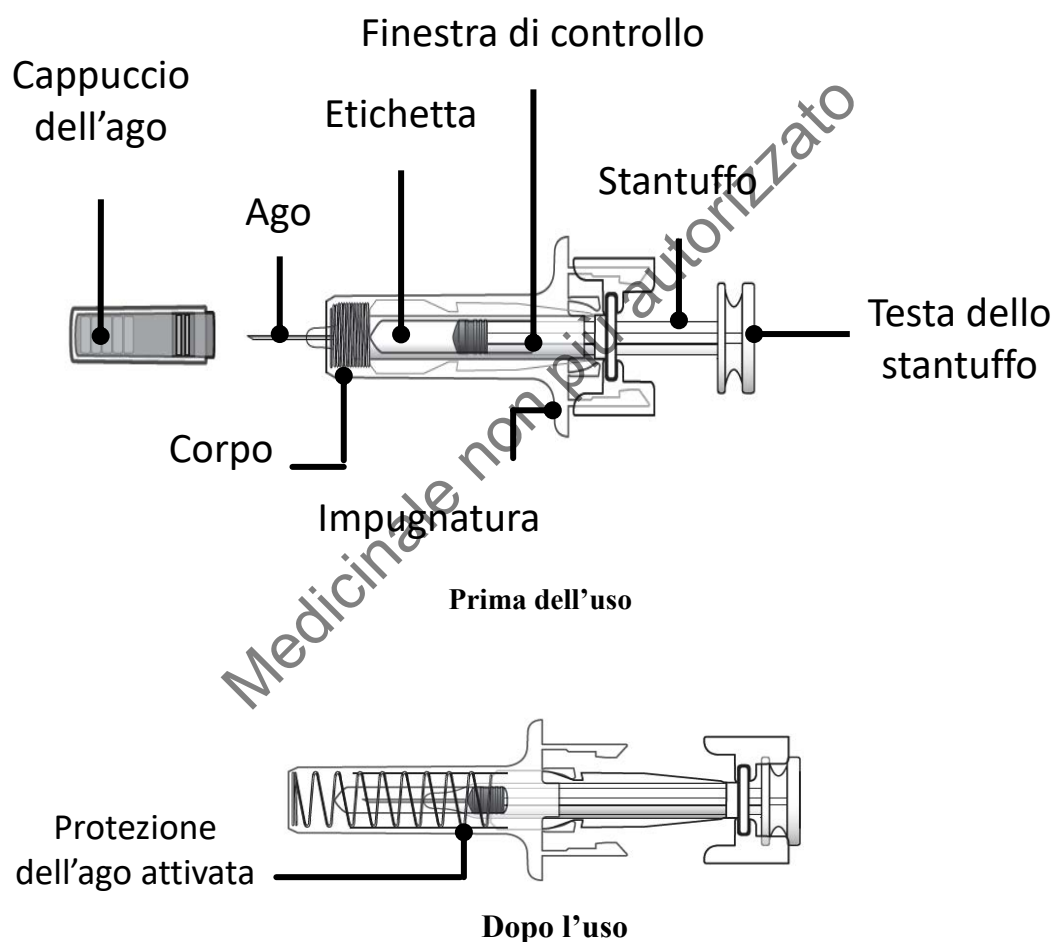
Medicinale non più autorizzato

Istruzioni per l'uso

Questa sezione contiene informazioni su come farsi l'iniezione di UDENYCA 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 delle domande riguardo la modalità di iniezione, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista per assistenza.

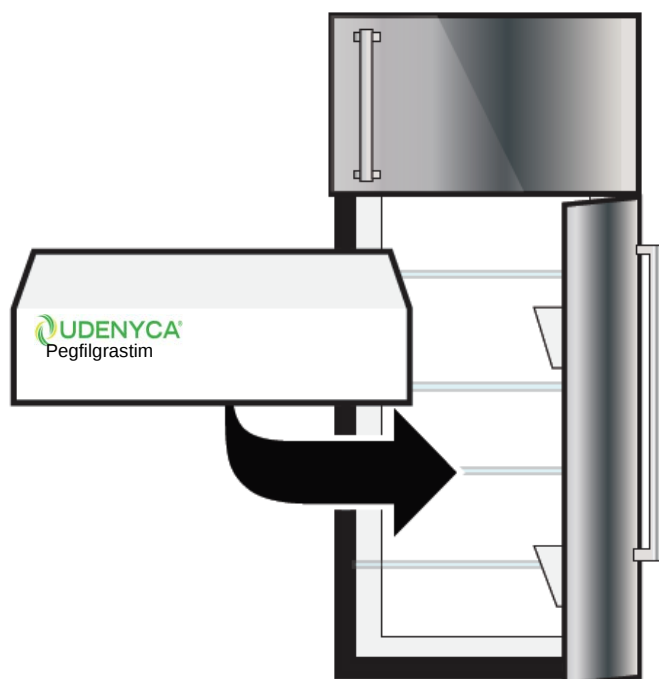
Informazioni relative a questa siringa preriempita con protezione automatica dell'ago

- È importante che legga le istruzioni prima di usare la siringa e che comprenda come effettuare l'iniezione.
- Questo medicinale si presenta sotto forma di una siringa di sicurezza, preriempita e monouso, contenente una sola dose. La siringa deve essere eliminata dopo l'iniezione.
- La siringa dispone di una protezione automatica dell'ago che copre l'ago dopo la somministrazione del medicinale evitando ferite da punture di ago.



Informazioni sulla conservazione

- Conservi le siringhe preriempite nel frigorifero ad una temperatura compresa tra i 2° e gli 8° all'interno della loro imballaggio originale.



NON congeli o agiti la siringa preriempita. Se è stata congelata, la lasci scongelare in frigorifero prima della somministrazione. Getti la siringa se è stata congelata più di una volta.

- Conservi la siringa preriempita nell'imballaggio originale al fine di proteggerla dalla luce fino al momento dell'utilizzo.

NON usi la siringa preriempita se è stata lasciata fuori a temperatura ambiente per più di 72 ore.

NON agiti la siringa preriempita. Se agitata eccessivamente, la soluzione potrebbe apparire schiumosa e in tal caso non deve essere usata.

NON usi il medicinale se è:

- allergico a pegfilgrastim o ad uno qualsiasi dei suoi eccipienti.

Preparazione dell'iniezione

1 Rimuova la confezione dal frigorifero e verifichi la data di scadenza.

A: rimuova la confezione dal frigorifero e verifichi la data di scadenza stampata sull'imballaggio (vedere figura 1).

NON usi il medicinale se la data di scadenza è stata superata. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese indicato.

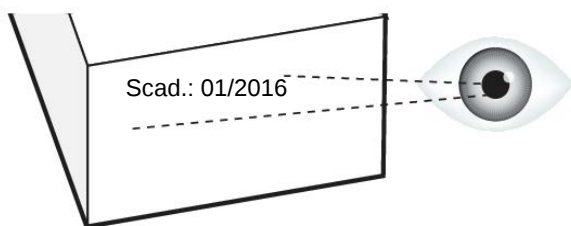
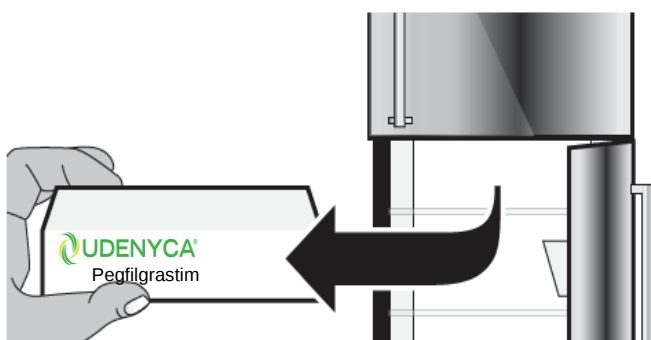


FIGURA 1

B : apra la confezione e rimuova la vaschetta sigillata della siringa (vedere figura 2).

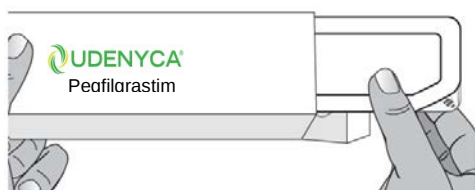


FIGURA 2

2 Lasci che il medicinale raggiunga la temperatura ambiente e raccolga i materiali necessari.

A. Collochi la vaschetta sigillata della siringa su una superficie piatta e pulita e la lasci a temperatura ambiente per almeno 30 minuti (vedere figura 3).



FIGURA 3

NON cerchi di scaldare la siringa in un altro modo, ad esempio usando il forno a microonde, l'acqua calda o la luce diretta del sole.

B: raccolga i seguenti materiali (vedere figura 4).



FIGURA 4

3 Si lavi le mani e rimuova la siringa dalla vaschetta.

A: si lavi le mani con acqua calda e sapone (vedere figura 5).



FIGURA 5

B: rimuova la siringa dalla vaschetta sigillata nel seguente modo: strappi la copertura della vaschetta, rimuova la siringa afferrando il centro del corpo della siringa (vedere figura 6). **NON** prenda la siringa afferrandola dallo stantuffo, dalla testa dello stantuffo o dal cappuccio dell'ago.

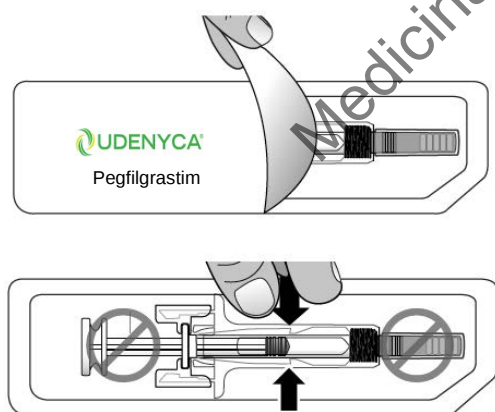


FIGURA 6

4 Controlli la siringa e la soluzione.

Controlli la soluzione attraverso la finestra di controllo. La soluzione deve essere limpida e incolore. La presenza di una o più bolle d'aria nella siringa è normale. Non è necessario rimuovere l'aria (vedere figura 7).

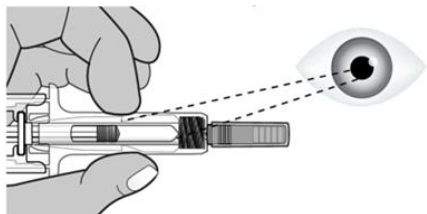


FIGURA 7

NON usi la siringa se la soluzione ha cambiato colore o risulta torbida.
NON usi la siringa se la soluzione contiene grumi, flocculi o particelle.
NON usi la siringa se appare usata o danneggiata.

Selezioni e pulisca il sito di iniezione

5 Selezioni il sito di iniezione.

I siti di iniezione raccomandati per un'iniezione sottocutanea sono:

- l'addome (tranne nell'area di 5 cm intorno all'ombelico)
- le cosce
- la parte posteriore delle braccia
- i glutei

(vedere figura 8)

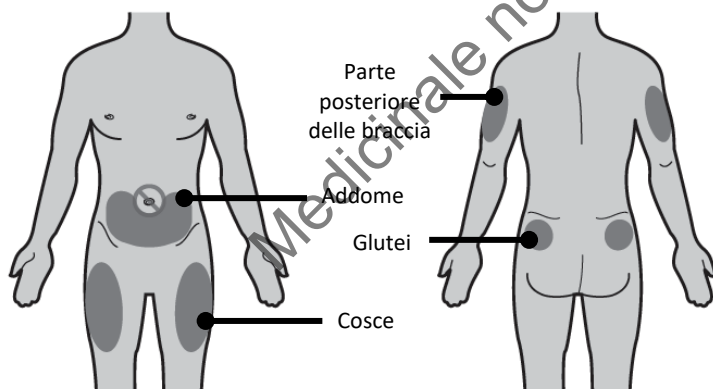


FIGURA 8

NON inietti in nei, cicatrici, voglie o in aree dove la pelle è sensibile, livida, arrossata o indurita.

6 Pulisca il sito di iniezione.

Pulisca il sito di iniezione con un tampone imbevuto di alcool (vedere figura 9).

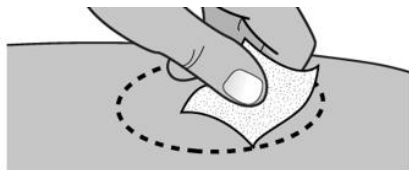


FIGURA 9

Inietti la dose

7 Rimuova il cappuccio dell'ago.

Rimuova il cappuccio dell'ago tirandolo in modo da non toccare l'ago (vedere figura 10)

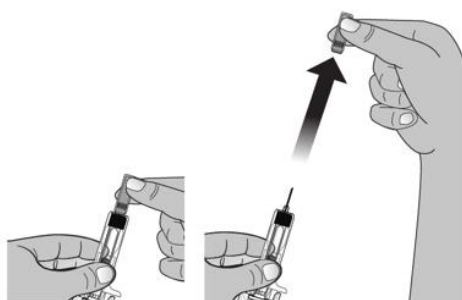


FIGURA 10

NON reinserisca il cappuccio nella siringa.

NON usi la siringa preriempita se è caduta dopo che il cappuccio era stato rimosso.

8 Posizioni le dita.

Afferri il corpo della siringa come se fosse una freccia (proprio al di sotto dell'impugnatura) con il pollice e l'indice (vedere figura 11).

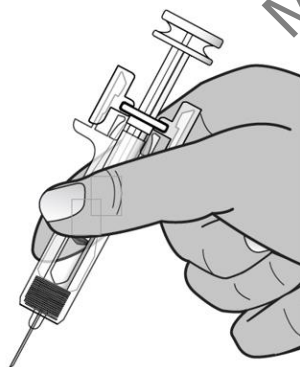


FIGURA 11

NON tocchi lo stantuffo o afferri la siringa al di sopra dell'impugnatura.

9 Sollevi la pelle e inserisca l'ago.

A: usi la mano libera per sollevare gentilmente la pelle intorno al sito di iniezione (vedere figura 12).



FIGURA 12

B: inserisca l'ago nell'area della pelle sollevata con un'angolazione tra 45 e 90 gradi (vedere figura 13).

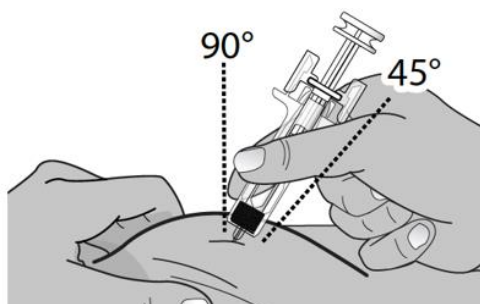


FIGURA 13

NON tocchi la testa dello stantuffo durante l'inserimento dell'ago nella pelle.

C: dopo aver inserito completamente l'ago, rilasci la pelle e usi la mano libera per stabilizzare la base della siringa.

Poi muova l'altra mano in posizione di iniezione collocando il pollice sulla testa dello stantuffo (vedere figura 14).



FIGURA 14

10 Spinga la testa dello stantuffo verso il basso per iniettare l'intera dose.

A: usando il pollice, spinga lentamente e costantemente la testa dello stantuffo verso il basso finchè non va più oltre. In questo modo tutta la dose sarà stata iniettata (vedere figura 15).

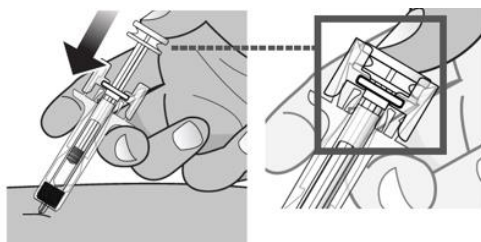


FIGURA 15

B: mentre l'ago è ancora inserito, rilasci lentamente il pollice per permettere allo stantuffo di risalire. In questo modo l'ago si ritirerà per accomodarsi nel corpo della siringa. Successivamente estragga la siringa dal sito di iniezione (vedere figura 16).

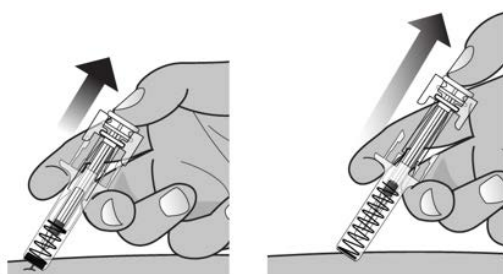


FIGURA 16

C: se nota delle gocce di sangue in corrispondenza del sito di iniezione, tenga premuto con un batuffolo di cotone o una garza, se necessario

11 Getti la siringa e pulisca il sito di iniezione.

Subito dopo l'iniezione getti la siringa usata in un contenitore per rifiuti taglienti (vedere figura 17)



FIGURA 17

NON getti aghi sfusi e siringhe tra i rifiuti domestici.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale non più autorizzato

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per pegfilgrastim, le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) sono le seguenti:

Tre casi segnalati mostrano una relazione causale tra la reazione avversa da farmaci (ADR) sindrome di Stevens-Johnson e pegfilgrastim. Il numero di casi è piccolo, ma a causa della gravità dell'ADR, il PRAC raccomanda che le informazioni sul medicinale siano di conseguenza aggiornate.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su pegfilgrastim il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente pegfilgrastim sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Medicinale non più autorizzato