

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dyrupeg 6 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută conține pegfilgrastim* 6 mg în 0,6 ml soluție injectabilă. Concentrația este de 10 mg/ml, dacă se iau în calcul numai proteinele**.

* Produs în celule de *Escherichia coli* prin tehnologie cu ADN recombinant urmată de conjugare cu polietilenglicol (PEG).

** Concentrația este de 20 mg/ml dacă este inclus fragmentul PEG.

Potența acestui medicament nu trebuie comparată cu cea a unei alte proteine pegilate sau non-pegilate din aceeași clasă terapeutică. Pentru mai multe informații, vezi pct. 5.1.

Excipients cu efect cunoscut:

Fiecare seringă preumplută conține 0,02 mg polisorbit 20 (E432) și sorbitol 30 mg (E420),

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă. ()

Soluție limpede, incoloră

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Reducerea duratei neutropeniei și a incidenței neutropeniei febrile la pacienții adulți tratați cu chimioterapie citotoxică pentru neoplasme maligne (cu excepția leucemiei mieloide cronice și a sindroamelor mielodisplazice).

4.2 Doze și mod de administrare

Terapia cu Dyrupeg trebuie inițiată și supravegheată de medici specializați în oncologie și/sau hematologie.

Doze

O doză de 6 mg (o singură seringă preumplută) de Dyrupeg este recomandată pentru fiecare ciclu de chimioterapie, cu administrare la cel puțin 24 ore după chimioterapia citotoxică.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Dyrupreg la copii nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

insuficiență renală

Nu se recomandă modificarea dozei în cazul pacienților cu insuficiență renală, inclusiv în cazul celor cu boală renală în stadiu terminal.

Mod de administrare

Dyrupreg este pentru administrare subcutanată. Injecțiile se administrează la nivelul coapsei, abdomenului sau părții superioare a brațului. Pentru instrucțiuni privind manipularea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea factorilor de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF), numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție în dosarul pacientului.

Pacienți cu leucemie mieloidă sau sindroame mielodisplazice

Datele clinice limitate sugerează un efect comparabil asupra timpului de recuperare al neutropeniei severe pentru pegfilgrastim în comparație cu filgrastim, la pacienții cu leucemie mieloidă acută (LMA) *de novo* (vezi pct. 5.1). Totuși, efectele pe termen lung ale pegfilgrastimului nu au fost stabilite în LMA; prin urmare, trebuie folosit cu precauție la această grupă de pacienți.

G-CSF poate promova creșterea celulelor mieloide *in vitro*, efecte similare putând fi observate *in vitro* și la anumite celule non-mieloide.

Siguranța și eficacitatea pegfilgrastimului nu au fost investigate la pacienții cu sindroame mielodisplazice, leucemie mieloidă cronică și la pacienții cu LMA secundară; prin urmare, nu trebuie utilizat la acești pacienți. Trebuie acordată o atenție specială diagnosticului diferențial între transformarea blastică a leucemiei mieloide cronice și LMA.

Siguranța și eficacitatea administrării pegfilgrastimului la pacienții cu LMA *de novo* cu vârsta < 55 ani cu anomalii citogenice t(15;17) nu au fost încă stabilite.

Siguranța și eficacitatea pegfilgrastimului nu au fost investigate la pacienții tratați cu doze mari de chimioterapie. Acest medicament nu trebuie utilizat pentru a crește doza de chimioterapie citotoxică peste regimul de doze convenit.

Evenimente adverse pulmonare

Au fost raportate reacții adverse pulmonare, mai ales pneumonie interstițială, după administrarea G-CSF. Pacienții cu istoric recent de infiltrate pulmonare sau pneumonie prezintă un risc crescut (vezi pct. 4.8). Semnele pulmonare nou apărute, cum sunt tusea, febra și dispneea, în asociere cu semne radiologice de infiltrate pulmonare și deteriorarea funcției respiratorii împreună cu un număr de neutrofile crescut, pot fi semne preliminare ale sindromului de detresă respiratorie acută (SDRA). În această situație, administrarea pegfilgrastimului va fi oprită la cererea medicului și se va administra tratamentul adecvat (vezi pct. 4.8).

Glomerulonefrită

La pacienții tratați cu filgrastim și pegfilgrastim s-au raportat cazuri de glomerulonefrită. În general, evenimentele de glomerulonefrită s-au remis după scăderea dozei de filgrastim și pegfilgrastim sau după retragerea acestora. Se recomandă monitorizarea sumarului de urină.

Sindromul de permeabilitate capilară

După administrarea de factor de stimulare a coloniilor granulocitare s-a raportat sindrom de permeabilitate capilară, care este caracterizat prin hipotensiune arterială, hipoalbuminemie, edeme și hemoconcentrație. Pacienții care dezvoltă simptome ale sindromului de permeabilitate capilară trebuie monitorizați îndeaproape și trebuie să li se administreze tratament simptomatic standard, care poate necesita utilizarea măsurilor de terapie intensivă (vezi pct. 4.8).

Splenomegalie și ruptură splenică

Au fost raportate cazuri în general asimptomatice de splenomegalie și cazuri de ruptură splenică, incluzând cazuri letale, după administrarea de pegfilgrastim (vezi pct. 4.8). Prin urmare, mărimea splinei trebuie atent monitorizată (de exemplu: examen clinic, ecografie). Diagnosticul de ruptură splenică trebuie avut în vedere la pacienții care raportează durere la nivelul părții superioare stângi a abdomenului sau al extremității omoplatului.

Trombocitopenie și anemie

Tratamentul cu pegfilgrastim în monoterapie nu exclude trombocitopenia și anemia, întrucât chimioterapia mielosupresivă în doze întregi este menținută conform regimului prestabilit. Se recomandă monitorizarea periodică a numărului de trombocite și a hematocritului. Trebuie procedat cu precauție specială la administrarea în monoterapie sau în combinație de medicamente antineoplazice despre care se știe că produc trombocitopenie severă.

Sindrom mielodisplazic și leucemie mieloidă acută la pacienți cu cancer de sân și cancer pulmonar

În perioada studiului observațional de după punerea pe piață, pegfilgrastim administrat concomitent cu chimioterapia și/sau radioterapia a fost asociat cu dezvoltarea sindromului mielodisplazic (SMD) și a leucemiei mieloide acute (LMA) la pacienți cu cancer de sân și cancer pulmonar (vezi pct. 4.8). Pacienții tratați în aceste condiții trebuie monitorizați pentru semne și simptome ale SMD/LMA.

Siclemie

La pacienții cu siclemie în formă heterozigotă sau drepanocitoză, crizele de siclemie au fost asociate cu utilizarea pegfilgrastimului (vezi pct. 4.8). Prin urmare, medicii trebuie să fie precauți atunci când prescriu pegfilgrastim la pacienții cu siclemie în formă heterozigotă sau drepanocitoză, să monitorizeze parametrii clinici adecvați și testele de laborator și să fie atenți la posibila asociere a acestui medicament cu splenomegalia și crizele vaso-ocluzive.

Leucocitoză

Un număr de leucocite (LEU) de $100 \times 10^9/l$ sau mai mare a fost observat la mai puțin de 1% dintre pacienții tratați cu pegfilgrastim. O astfel de creștere a numărului de leucocite este tranzitorie, fiind de obicei observată la 24-48 ore după administrare, și este concordantă cu efectele farmacodinamice ale acestui medicament. În concordanță cu efectele clinice și cu potențialul de leucocitoză, număratoarea LEU trebuie efectuată la intervale regulate pe durata terapiei. Dacă numărul de leucocite depășește limita inferioară așteptată de $50 \times 10^9/l$, administrarea acestui medicament trebuie oprită imediat.

Hipersensibilitate

La pacienții tratați cu pegfilgrastim s-a raportat hipersensibilitate, inclusiv reacții anafilactice, care au

apărut în cursul tratamentului inițial sau ulterior. La pacienții cu hipersensibilitate semnificativă clinic se va înceta definitiv tratamentul cu pegfilgrastim. Nu se administrează pegfilgrastim la pacienții cu antecedente de hipersensibilitate la pegfilgrastim sau filgrastim. În eventualitatea apariției unei reacții alergice grave, trebuie administrată o terapie adecvată, cu urmărirea atentă a pacientului timp de mai multe zile.

Sindromul Stevens-Johnson

Sindromul Stevens-Johnson (SJS), care poate pune viața în pericol sau poate fi letal, a fost raportat rar în asocieră cu tratamentul cu pegfilgrastim. În cazul în care un pacient a dezvoltat SJS în urma utilizării pegfilgrastim, pacientul respectiv nu trebuie să reînceapă tratamentul cu pegfilgrastim în niciun moment.

Imunogenitate

Similar tuturor proteinelor folosite în scop terapeutic, există un potențial imunogen. Rata de generare a anticorpilor anti-pegfilgrastim este în general scăzută. Așa cum se așteaptă pentru toate medicamentele biologice, se formează anticorpi de legare; cu toate acestea, până în prezent aceștia nu s-au asociat cu activitate neutralizantă.

Aortită

Aortita a fost raportată la subiecți sănătoși și la pacienți diagnosticați cu neoplasme după administrarea G-CSF. Printre simptomele prezentate se numără febră, durere abdominală, maleză, dursalgie și creștere a valorilor markerilor inflamatori (de exemplu, proteina C reactivă și numărul de leucocite). În majoritatea cazurilor, aortita a fost diagnosticată prin scanare CT și, în general, s-a remis după întreruperea administrării de G-CSF (vezi pct. 4.8).

Mobilizarea CPSP (celule progenitoare din sângele periferic)

Siguranța și eficacitatea Dyrupreg în mobilizarea celulelor progenitoare din sângele periferic la pacienți sau donori sănătoși nu au fost evaluate în mod adecvat.

Alte precauții speciale

Activitatea hematopoietică mărită a măduvei osoase, ca răspuns la terapia cu factor de creștere, a fost asociată cu rezultate pozitive tranzitorii ale examenelor de scintigrafie osoasă. Acest lucru trebuie luat în considerare atunci când se interpretează rezultatele examenelor de scintigrafie osoasă.

Excipienți

Sorbitol (E420)

Acest medicament conține 30 mg sorbitol în fiecare seringă preumplută, care este echivalent cu 50 mg/ml. Efectul aditiv al administrării concomitente a medicamentelor conținând sorbitol (sau fructoză) sau al aportului alimentar de sorbitol (sau fructoză) trebuie luat în considerare.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză de 6 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

Polisorbat 20 (E432)

Acest medicament conține 0,02 mg de polisorbat 20 în fiecare seringă preumplută. Polisorbații pot provoca reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Din cauza sensibilității potențiale a celulelor mieloides cu diviziune rapidă la chimioterapia citotoxică, pegfilgrastim trebuie administrat cu cel puțin 24 ore după administrarea chimioterapiei citotoxice. În studiile clinice, pegfilgrastimul a fost administrat în condiții de siguranță cu 14 zile înaintea chimioterapiei.

Utilizarea concomitentă a pegfilgrastimului cu orice medicament chimioterapic nu a fost evaluată la pacienți. Modelele animale au evidențiat că administrarea concomitentă de pegfilgrastim și de 5-fluorouracil (5-FU) sau de alți antimetaboliți a potențat mielosupresia.

Interacțiunile posibile cu alți factori de creștere hematopoietici și cu citokine nu au fost investigate în mod specific în studiile clinice.

Potențialul interacțiunii cu litiul, care induce, de asemenea, eliberarea neutrofilelor, nu a fost studiat în mod specific. Nu există dovezi că o asemenea interacțiune ar fi dăunătoare.

Siguranța și eficacitatea pegfilgrastimului nu au fost evaluate la pacienții cărora li se administrează chimioterapie asociată cu mielosupresie tardivă, de exemplu nitrozuree.

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile specifice sau privind metabolizarea; totuși, studiile clinice nu au indicat o interacțiune a pegfilgrastimului cu niciun alt medicament.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea pegfilgrastimului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate.

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Pegfilgrastimul nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârstă fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Există informații insuficiente cu privire la excreția pegfilgrastimului/metaboliților acestuia în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a se abține de la tratamentul cu pegfilgrastim având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Pegfilgrastimul nu a afectat performanțele de reproducere sau fertilitatea la masculii sau femeile de șobolan, la doze cumulative săptămânale de aproximativ 6 până la 9 ori mai mari decât doza recomandată la om (bazat pe suprafață corporală) (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pegfilgrastimul nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost durerea osoasă (foarte frecventă $\geq 1/10$) și durerea musculo-scheletică (frecventă $[\geq 1/100 \text{ și } < 1/10]$). Durerea osoasă a fost, în general, de severitate ușoară până la moderată, tranzitorie și, la majoritatea pacienților, a putut fi controlată cu analgezice standard.

Reacțiile de hipersensibilitate, incluzând erupții cutanate tranzitorii, urticarie, angioedem, dispnee, eritem, hiperemie facială și hipotensiune arterială au apărut în timpul tratamentului inițial sau ulterior cu pegfilgrastim (mai puțin frecvente [$\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$]). La pacienții la care se administrează pegfilgrastim pot apărea reacții alergice grave, inclusiv anafilaxie (mai puțin frecvente) (vezi pct. 4.4).

După administrarea de factor stimulator al coloniilor granulocitare, la pacienții diagnosticați cu neoplasme aflați sub tratament chimioterapic s-a raportat mai puțin frecvent ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$) sindromul de permeabilitate capilară, care poate pune viața în pericol, dacă tratamentul este administrat cu întârziere; vezi pct. 4.4 și pct. „Descrierea anumitor reacții adverse” de mai jos.

Splenomegalia, în general asimptomatică, este mai puțin frecventă.

Ruptura splenică, inclusiv unele cazuri letale, este raportată mai puțin frecvent după administrarea de pegfilgrastim (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate mai puțin frecvent reacții adverse pulmonare, inclusiv pneumonie interstițială, edem pulmonar, infiltrate pulmonare și fibroză pulmonară. Mai puțin frecvent, cazurile s-au soldat cu insuficiență respiratorie sau sindrom de detresă respiratorie acută (SDRA), care pot fi letale (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate cazuri izolate de crize de siclemie la pacienții cu siclemie în formă heterozigotă sau cu drepanocitoză (mai puțin frecvente la pacienții cu drepanocitoză) (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Datele din tabelul de mai jos descriu reacțiile adverse raportate în studiile clinice și provenite din raportările spontane. În fiecare grupă de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Lista reacțiilor adverse

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse			
	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$)
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)			Sindrom mielodisplazic ¹ Leucemie mieloidă acută ¹	
Tulburări hematologice și limfatice		Trombocitopenie ¹ Leucocitoză ¹	Siclemie cu criză siclemică ² Splenomegalie ² Ruptură splenică ²	
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții de hipersensibilitate Anafilaxie	
Tulburări metabolice și de nutriție			Creșteri ale valorilor acidului uric	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee ¹			
Tulburări vasculare			Sindrom de permeabilitate capilară ¹	Aortită

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse			
	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Sindrom de detresă respiratorie acută ² Reacții adverse pulmonare (pneumonie interstițială, edem pulmonar, infiltrate pulmonare și fibroză pulmonară) Hemoptizie	Hemoragie pulmonară
Tulburări gastro- intestinale	Greață ¹			
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Sindrom Sweet (dermatoză neutrofilică febrilă acută) ^{1,2} Vasculită cutanată ^{1,2}	Sindromul Stevens- Johnson
Tulburări musculo- scheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere osoasă	Durere musculo- scheletică (mialgie, artralgie, dureri ale extremităților, dorsalgie, durere musculo- scheletică, durere cervicală)		
Tulburări renale și ale căilor urinare			Glomerulonefrită ²	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Durere la locul injectării ¹ ; Durere toracică, alta decât durerea cardiacă	Reacții la locul injectării ²	
Investigații diagnostice			Creșteri ale valorilor lactat dehidrogenazei și fosfatazei alcaline ¹ Creșteri tranzitorii ale valorilor testelor funcționale hepatice pentru ALT sau AST ¹	

¹ A se vedea punctul „Descrierea anumitor reacții adverse” de mai jos.

² Această reacție adversă a fost identificată prin supravegherea după punerea pe piață, dar nu a fost observată în studiile clinice randomizate, controlate, la adulți. Categoria de frecvență a fost estimată printr-un calcul statistic pe baza a 1 576 pacienți cărora li s-a administrat pegfilgrastim în nouă studii clinice randomizate.

Descrierea anumitor reacții adverse

Au fost raportate cazuri mai puțin frecvente de *sindrom Sweet*, deși în unele cazuri este posibil ca afecțiunea malignă hematologică de fond să fi avut rol în etiologie.

La pacienți tratați cu pegfilgrastim au fost raportate evenimente de vasculită cutanată mai puțin frecvente. Mecanismul vasculitei la pacienții cărora li se administrează pegfilgrastim nu este cunoscut.

Au apărut reacții la locul injectării, inclusiv eritem la locul injectării (mai puțin frecvent) și durere la locul injectării (frecventă) în timpul tratamentului inițial sau ulterior cu pegfilgrastim.

Au fost raportate cazuri frecvente de leucocitoză (număr de leucocite (LEU) $> 100 \times 10^9/l$) (vezi pct. 4.4).

Creșterile reversibile ușoare până la moderate ale valorilor acidului uric și fosfatazei alcaline, fără efecte clinice asociate, au fost mai puțin frecvente; creșterile reversibile, ușoare până la moderate ale lactat dehidrogenazei, fără efecte clinice asociate, au fost mai puțin frecvente la pacienții cărora li s-a administrat pegfilgrastim după chimioterapie citotoxică.

La pacienții cărora li s-a administrat chimioterapie au fost observate foarte frecvent greață și cefalee.

Au fost observate cazuri mai puțin frecvente de creșteri ale valorilor testelor funcționale hepatice (TFH) pentru ALT (alanin aminotransferază) sau AST (aspartat aminotransferază), la pacienți cărora li s-a administrat pegfilgrastim după chimioterapie citotoxică. Aceste creșteri sunt tranzitorii și se revine la valorile inițiale.

Au fost raportate cazuri frecvente de trombocitopenie.

A fost observat un risc crescut de SMD/LMA după tratamentul cu pegfilgrastim administrat concomitent cu chimioterapie și/sau radioterapie într-un studiu epidemiologic efectuat la pacienți cu cancer de sân și cancer pulmonar (vezi pct. 4.4).

După punerea pe piață, în condițiile de utilizare a factorilor de stimulare a coloniilor granulocitare s-au raportat cazuri de sindrom de permeabilitate capilară. Acestea au apărut în general la pacienți cu neoplasme maligne avansate, sepsis, care utilizau multiple medicamente chimioterapice sau se aflau sub tratament prin afereză (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Experiența la copii și adolescenți este limitată. A fost observată o frecvență mai mare a reacțiilor adverse grave la copiii mai mici cu vârsta cuprinsă între 0-5 ani (92%), în comparație cu copiii mai mari cu vârsta cuprinsă între 6-11 ani, respectiv adolescenții cu vârsta cuprinsă între 12-21 ani (80% și 67%) și adulți. Cea mai frecventă reacție adversă raportată a fost durerea osoasă (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Doze unice de 300 $\mu g/kg$ s-au administrat subcutanat la un număr limitat de voluntari sănătoși și pacienți cu neoplasm pulmonar non-microcelular, fără apariția de reacții adverse grave. Evenimentele adverse au fost similare cu cele apărute la pacienții cărora li s-au administrat doze mai mici de pegfilgrastim.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunostimulatoare, factor de stimulare a coloniilor; codul ATC: L03AA13.

Dyrupeg este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

Factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF) uman este o glicoproteină care reglează producerea și eliberarea de neutrofile din măduva osoasă. Pegfilgrastimul este un conjugat covalent al G-CSF uman recombinant (r-metHuG-CSF) cu o singură moleculă de 20 kd polietilenglicol (PEG). Pegfilgrastimul este o formă cu durată de acțiune prelungită a filgrastimului, datorită clearance-ului renal redus. S-a evidențiat că pegfilgrastimul și filgrastimul au moduri de acțiune identice, determinând creșterea pronunțată a numărului de neutrofile în circulația periferică în decurs de 24 ore, cu creșteri minore ale numărului de monocite și/sau a limfocite. Similar filgrastimului, neutrofilele produse ca răspuns la administrarea de pegfilgrastim au o funcție normală sau crescută, așa cum s-a demonstrat în testele funcției chemotactice și fagocitare. Similar altor factori de creștere hematopoietici, G-CSF a prezentat *in vitro* proprietăți de stimulare a celulelor endoteliale umane. *In vitro*, G-CSF poate induce creșterea celulelor mieloide, inclusiv a celulelor maligne, iar *in vitro* pot apărea efecte similare și asupra anumitor celule non-mieloide.

În două studii pivot randomizate, în regim dublu-orb la pacienți cu cancer de sân în stadiul II-IV, cu risc crescut, aflați sub terapie mielosupresivă constând în doxorubicină și docetaxel, utilizarea pegfilgrastimului în doză unică per ciclu, a redus durata neutropeniei și incidența neutropeniei febrile în mod similar cu efectele observate la administrarea zilnică de filgrastim (un număr median de 11 administrări zilnice). În absența tratamentului de susținere cu factor de creștere, s-a raportat că acest regim a determinat o durată medie de 5-7 zile a neutropeniei de grad 4 și o incidență de 30-40% a neutropeniei febrile. Într-un studiu (n = 157) în care s-a utilizat o doză fixă de pegfilgrastim 6 mg, durata medie a neutropeniei de grad 4 în grupul tratat cu pegfilgrastim a fost de 1,8 zile, în comparație cu 1,6 zile în grupul tratat cu filgrastim (diferență 0,23 zile, ÎI 95% -0,15, 0,63). În întreg studiul, incidența neutropeniei febrile a fost de 13% la pacienții tratați cu pegfilgrastim, în comparație cu 20 % la pacienții tratați cu filgrastim (diferență 7 %, ÎI 95% -19 %, 5%). Într-un al doilea studiu (n = 310), în care s-a utilizat o doză ajustată în funcție de greutate (100 mcg/kg), durata medie a neutropeniei de grad 4 în grupul tratat cu pegfilgrastim a fost de 1,7 zile, în comparație cu 1,8 zile în grupul tratat cu filgrastim (diferență 0,03 zile, ÎI 95% -0,36, 0,30). În general, rata neutropeniei febrile a fost de 9% la pacienții tratați cu pegfilgrastim și de 18 % la pacienții tratați cu filgrastim (diferență 9%, ÎI 95% -16,8%, -1,1%).

Într-un studiu placebo-controlat, în regim dublu-orb, la pacienți cu cancer de sân, efectul pegfilgrastimului asupra incidenței neutropeniei febrile a fost evaluat în urma administrării unui regim chimioterapic asociat unei incidențe a neutropeniei febrile de 10-20% (docetaxel 100 mg/m² la intervale de 3 săptămâni pentru 4 cicluri). Nouă sute douăzeci și opt de pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie o doză unică de pegfilgrastim, fie placebo la aproximativ 24 ore (ziua 2) după chimioterapie, în fiecare ciclu. Incidența neutropeniei febrile a fost mai mică la pacienții randomizați pentru a li se administra pegfilgrastim, în comparație cu cei cărora li s-a administrat placebo (1% comparativ cu 17%, p < 0,001). Incidența spitalizărilor și a utilizării terapiei antiinfecțioase i.v. asociate cu un diagnostic clinic de neutropenie febrilă a fost mai mică în grupul tratat cu pegfilgrastim, în comparație cu grupul la care s-a administrat placebo (1 % comparativ cu 14 %, p < 0,001 și 2% comparativ cu 10%, p < 0,001).

Un studiu restrâns (n = 83), de fază II, randomizat, în regim dublu-orb, la pacienți cărora li s-a administrat chimioterapie pentru leucemie mieloidă acută *de novo*, a comparat pegfilgrastimul (doză unică de 6 mg) cu filgrastimul, administrat în timpul chimioterapiei de inducere. Timpul median până la recuperarea în urma neutropeniei severe a fost estimat la 22 zile în ambele grupuri de tratament. Rezultatul pe termen lung nu a fost studiat (vezi pct. 4.4).

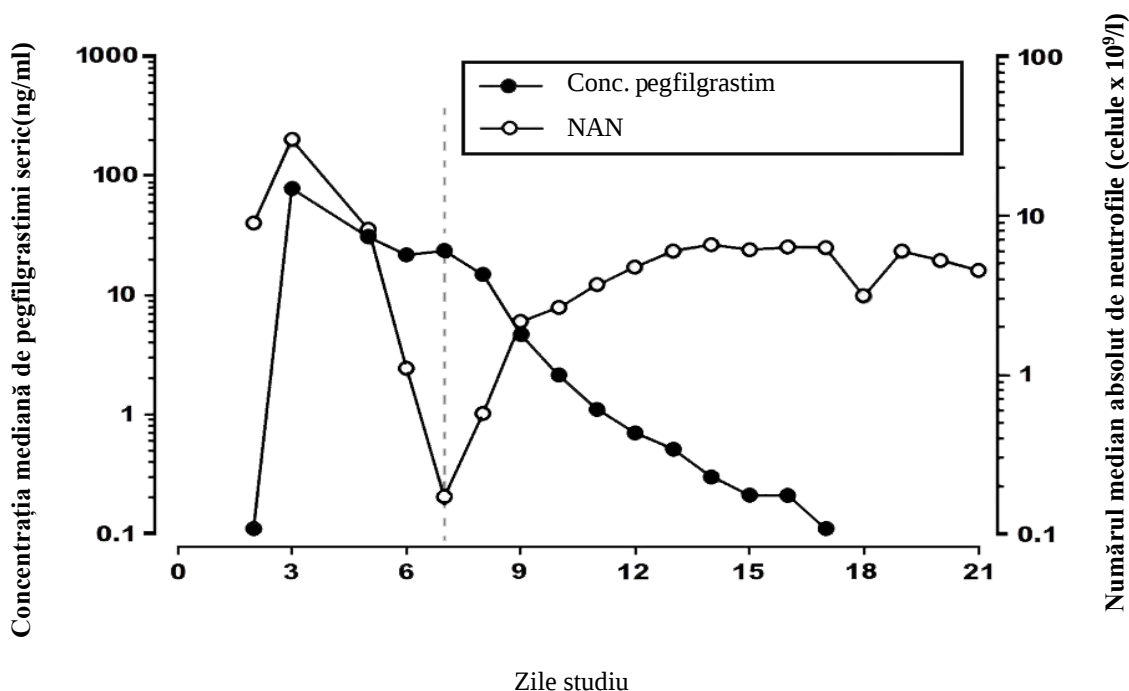
Într-un studiu (n = 37) de fază II, multicentric, randomizat, deschis, la pacienții copii și adolescenți cu sarcom cărora li s-a administrat pegfilgrastim 100 µg/kg după ciclul 1 de chimioterapie cu vincristină, doxorubicină și ciclofosfamidă (VAdriaC/IE), a fost observată o durată mai mare a neutropeniei severe (neutrofile < 0,5 x 10⁹/l) la copiii mai mici cu vârsta cuprinsă între 0-5 ani (8,9 zile), comparativ cu copiii mai mari cu vârsta cuprinsă între 6-11 ani și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 12-21 ani (6 zile, respectiv 3,7 zile) și adulți. În plus, o incidență mai mare a neutropeniei febrile a fost observată la copiii mai mici cu vârsta cuprinsă între 0-5 ani (75%), comparativ cu copiii mai mari cu vârsta cuprinsă între 6-11 ani și între 12-21 ani (70%, respectiv 33%) și adulți (vezi pct. 4.8 și 5.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea subcutanată a unei doze unice de pegfilgrastim, concentrația plasmatică maximă de pegfilgrastim apare la 16-120 ore după administrare și concentrațiile plasmatice de pegfilgrastim sunt menținute în timpul perioadei de neutropenie de după chimioterapia mielosupresivă. Eliminarea pegfilgrastimului este neliniară față de doză; clearance-ul seric al pegfilgrastimului scade odată cu creșterea dozei.

Pegfilgrastimul pare a fi eliminat în mod principal prin clearance mediat de neutrofile, care se saturează la doze mai mari. Conform unui mecanism autoreglat de clearance, concentrația plasmatică de pegfilgrastim scade rapid la debutul revenirii neutrofilelor la valorile normale (vezi figura 1).

Figura 1. Profilul valorilor mediane ale concentrației plasmatice a pegfilgrastimului și numărului absolut de neutrofile (NAN) la pacienți tratați prin chimioterapie, după o injecție unică de 6 mg



Datorită mecanismului de clearance mediat de neutrofile, nu se așteaptă ca farmacocinetica pegfilgrastimului să fie afectată de insuficiența renală sau hepatică. Într-un studiu deschis, cu doză unică (n = 31) s-a constatat că insuficiența renală în diferite stadii, inclusiv boala renală în stadiu terminal, nu au avut impact asupra farmacocineticii pegfilgrastimului.

Vârstnici

Date limitate arată că farmacocinetica pegfilgrastimului la subiecții vârstnici (> 65 ani) este similară cu cea de la adulți.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica pegfilgrastimului a fost studiată la 37 pacienți copii și adolescenți cu sarcom, cărora li s-a administrat pegfilgrastim 100 µg/kg după efectuarea chimioterapiei cu VAdriaC/IE. Grupa cu vârsta cea mai mică (0-5 ani) a avut o expunere medie mai mare la pegfilgrastim (ASC) ($\pm$ abaterea standard) ($47,9 \pm 22,5$ µg x oră/ml), comparativ cu copiii mai mari cu vârsta cuprinsă între 6-11 ani și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 12-21 ani ($22,0 \pm 13,1$ µg x oră/ml, respectiv, $29,3 \pm 23,2$ µg x oră/ml) (vezi pct. 5.1). Cu excepția grupei cu vârsta cea mai mică (0-5 ani), media ASC la pacienții copii și adolescenți a părut similară cu cea a pacienților adulți cu cancer de sân în stadiul II-IV, cu risc crescut, cărora li s-a administrat pegfilgrastim 100 µg/kg după efectuarea tratamentului cu doxorubicină/docetaxel (vezi pct. 4.8 și 5.1).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice din studiile convenționale privind toxicitatea după doze repetate au evidențiat efectele farmacologice așteptate, care includ creșterea numărului de leucocite, hiperplazie mieloidă în măduva osoasă, hematopoieză extramedulară și splenomegalie.

Nu au fost observate reacții adverse la puii femelelor de șobolan cărora li s-a administrat pegfilgrastim subcutanat, dar la iepuri, pegfilgrastimul a determinat toxicitate embriofetală (avort embrionar) la doze cumulative de aproximativ 4 ori mai mari decât doza recomandată la om, care nu s-au observat atunci când iepuroaicele gestante au fost expuse la doza recomandată la om. În studiile la șobolani, s-a evidențiat că pegfilgrastimul poate traversa bariera placentară. Studiile la șobolani au indicat că performanța de reproducere, fertilitatea, ciclul estral, numărul de zile dintre împerechere și coitus și supraviețuirea intrauterină nu au fost afectate de administrarea subcutanată de pegfilgrastim. Relevanța acestor date la om nu este cunoscută.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acetat de sodiu
Sorbitol (E420)
Polisorbat 20 (E432)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, în mod special cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

Dyrupeg poate fi expus la temperatura camerei (nu peste 25 °C) pentru o perioadă unică maximă de până la 72 ore, fapt care nu afectează în mod negativ stabilitatea Dyrupeg.

A nu se congela. Expunerea accidentală la temperaturi de îngheț pentru o perioadă unică de 72 ore nu afectează în mod negativ stabilitatea Dyrupeg.

A se păstra seringă preumplută în cutia exterioară pentru a fi protejată de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

O seringă preumplută (sticlă de tip I) cu opritor din cauciuc al pistonului, piston și un ac de injectare din oțel inoxidabil și un capac din cauciuc pentru ac, cu protecție automată a acului.

Fiecare seringă preumplută conține 0,6 ml de soluție injectabilă. Mărime de ambalaj de o seringă preumplută.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Înainte de administrare, soluția de Dyrupeg trebuie inspectată vizual pentru evidențierea de particule. Numai o soluție care este limpede și incoloră trebuie injectată.

Când se administrează folosind seringă preumplută manuală, lăsați seringă preumplută să ajungă la temperatura camerei înainte de injectare.

Agitarea excesivă poate agrega pegfilgrastimul, făcându-l biologic inactiv.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

CuraTeQ Biologics s.r.o.
Trtinova 260/1,
Prague, 19600,
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1914/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 28 March 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III

ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU SERINGĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Dyrupeg 6 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
pegfilgrastim

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține pegfilgrastim 6 mg în 0,6 ml soluție injectabilă (10 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acetat de sodiu, sorbitol (E420), polisorbit 20 (E432) și apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMĂ FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 seringă preumplută (0,6 ml)

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Doar pentru o singură utilizare
Pentru administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Citiți prospectul înainte de manipularea seringii preumplute.
Evitați agitarea puternică

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

A se păstra seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

CuraTeQ Biologics s.r.o,
Trtinova 260/1,
Prague 19600,
Republica Cehă

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1914/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Dyrupeg 6 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Dyrupeg 6 mg soluție injectabilă
pegfilgrastim
Utilizare s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUT PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,6 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Dyrupeg 6 mg soluție injectabilă în seringă preumplută Pegfilgrastim

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Dyrupeg și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Dyrupeg
3. Cum să utilizați Dyrupeg
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Dyrupeg
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Dyrupeg și pentru ce se utilizează

Dyrupeg conține substanța activă pegfilgrastim. Pegfilgrastim este o proteină produsă prin biotehnologie în bacteria numită *E. coli*. Aceasta aparține unui grup de proteine numite citokine și este foarte asemănătoare unei proteine naturale (factor de stimulare a coloniilor de granulocite) produsă de propriul dumneavoastră corp.

Dyrupeg se utilizează la pacienți adulți cu vârsta de 18 ani și peste pentru reducerea duratei neutropeniei (număr mic de celule albe din sânge) și a apariției neutropeniei febrile (număr mic de celule albe din sânge, însoțit de febră), care pot fi determinate de utilizarea chimioterapiei citotoxice (medicamente care distrug celulele cu creștere rapidă). Celulele albe din sânge sunt importante, deoarece vă ajută corpul în lupta împotriva infecțiilor. Aceste celule sunt foarte sensibile la efectele chimioterapiei, care le poate reduce numărul în organism. Dacă numărul de celule albe din sânge scade sub un nivel-limită, acestea s-ar putea să nu mai fie suficiente pentru a lupta împotriva bacteriilor și puteți prezenta un risc crescut de infecție.

Medicul dumneavoastră v-a recomandat Dyrupeg pentru a încuraja producerea unui număr mai mare de celule albe din sânge de către măduva dumneavoastră osoasă (acea parte din os care produce celulele din sânge), pentru a vă ajuta corpul să lupte împotriva infecțiilor.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Dyrupeg

Nu utilizați Dyrupeg

- dacă sunteți alergic la pegfilgrastim, filgrastim sau la oricare dintre celelalte componente ale

acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Dyrupeg, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- dacă prezentați o reacție alergică, inclusiv slăbiciune, scădere marcată a tensiunii arteriale, dificultăți la respirație, umflare a feței (anafilaxie), roșeață la nivelul pielii și înroșire trecătoare a feței, erupții trecătoare pe piele și mâncărimi pe unele porțiuni ale pielii.
- dacă prezentați tuse, febră și dificultăți la respirație. Acestea pot fi semne ale sindromului de detresă respiratorie acută (SDRA).
- dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse sau combinații ale următoarelor reacții adverse:
 - umflare localizată sau generalizată, care poate fi asociată cu urinări mai puțin frecvente, dificultăți la respirație, umflare a abdomenului și senzație de sațietate și o senzație generală de oboseală.
Acestea pot fi simptome ale afecțiunii numită „sindrom de permeabilitate capilară”, care face ca sângele să iasă din vasele mici de sânge în corpul dumneavoastră. Vezi pct. 4.
- dacă aveți dureri în partea superioară stângă a abdomenului sau dureri la nivelul vârfului umărului. Acesta poate fi un semn al unei probleme cu splina dumneavoastră (splenomegalie).
- dacă ați avut recent o infecție pulmonară gravă (pneumonie), lichid în plămâni (edem pulmonar), inflamație a plămânilor (boală pulmonară interstițială) sau o radiografie toracică anormală (infiltetrație pulmonară).
- dacă aveți cunoștință despre modificarea numărului oricăror celule din sânge (de exemplu creștere a numărului de celule albe din sânge sau anemie) sau scădere a numărului de plachete din sânge, care determină reducerea capacității sângelui dumneavoastră de a se coagula (trombocitopenie). Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze îndeaproape.
- dacă aveți anemie cu celule în formă de seceră (siclemie). Medicul dumneavoastră vă va monitoriza îndeaproape această afecțiune.
- dacă sunteți un pacient cu cancer de sân sau cancer pulmonar, Dyrupeg administrat în combinație cu chimioterapie și/sau radioterapie poate crește riscul de apariție a unei afecțiuni precanceroase a sângelui, numită sindrom mielodisplazic (SMD) sau a unui tip de cancer al sângelui, numit leucemie mieloidă acută (LMA). Simptomele pot include oboseală, febră și apariție de vânătăi sau sângerare cu ușurință.
- dacă aveți semne de alergii apărute brusc, cum sunt erupții trecătoare pe piele, mâncărime pe piele sau urticarie, umflare a feței, buzelor, limbii sau a altor părți ale corpului, scurtare a respirației, respirație șuierătoare sau tulburări de respirație, acestea pot fi semne ale unei reacții alergice severe.
- Inflamarea aortei (vasul mare de sânge care transportă sângele de la inimă în tot corpul) a fost raportată rar la pacienții cu cancer și la donatorii sănătoși. Simptomele pot include febră, durere abdominală, stare generală de rău, durere de spate și creștere a valorilor markerilor inflamatori. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă apar aceste simptome.

Medicul dumneavoastră vă va verifica periodic sângele și urina, întrucât Dyrupeg poate dăuna filtrelor subțiri din interiorul rinichilor (glomerulonefrită).

Au fost raportate reacții severe la nivelul pielii (sindromul Stevens-Johnson) în asociere cu utilizarea pegfilgrastimului. Opriti utilizarea Dyrupeg și solicitați imediat îngrijiri medicale dacă observați oricare dintre simptomele descrise la pct. 4.

Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră despre riscurile de a dezvolta cancer de sânge. Dacă dezvoltați sau este posibil să dezvoltați cancer de sânge, nu trebuie să utilizați Dyrupeg decât dacă vă recomandă medicul dumneavoastră.

Lipsa răspunsului la pegfilgrastim

În cazul în care prezentați lipsă de răspuns sau eșec în a menține răspunsul la tratamentul cu

pegfilgrastim, medicul dumneavoastră va investiga motivele, incluzând posibilitatea ca dumneavoastră să fi dezvoltat anticorpi care neutralizează activitatea pegfilgrastimului.

Copii și adolescenți

Nu se recomandă administrarea de Dyruppeg la copii și adolescenți, din cauza datelor insuficiente privind siguranța și eficacitatea.

Dyruppeg împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Dyruppeg nu a fost testat la femei gravide. Prin urmare, medicul dumneavoastră poate decide că nu trebuie să utilizați acest medicament. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă:

- sunteți gravidă;
- credeți că puteți fi gravidă; sau
- intenționați să rămâneți gravidă.

Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Dyruppeg, vă rugăm să vă informați medicul.

Dacă medicul dumneavoastră nu vă recomandă altfel, trebuie să opriți alăptarea dacă utilizați Dyruppeg.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Dyruppeg nu are niciun efect sau are un efect neglijabil asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Dyruppeg conține sorbitol

Acest medicament conține 30 mg sorbitol în fiecare seringă preumplută, care este echivalent cu 50 mg/ml.

Dyruppeg conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză de 6 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

Dyruppeg conține polisorbata 20 (E432)

Acest medicament conține 0,02 mg de polisorbata 20 în fiecare seringă preumplută. Polisorbata pot provoca reacții alergice. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți alergii cunoscute.

3. Cum să utilizați Dyruppeg

Utilizați întotdeauna Dyruppeg exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Doza recomandată este o injecție subcutanată (injecție sub piele) de 6 mg, folosind o seringă preumplută și trebuie administrată la cel puțin 24 ore după ultima doză de chimioterapie de la sfârșitul fiecărui ciclu de chimioterapie.

Autoinjectarea Dyrupeg

Medicul dumneavoastră va decide dacă este mai bine pentru dumneavoastră să vă injectați Dyrupeg singur. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor arăta cum să vă efectuați injecția. Nu încercați să vă injectați singur dacă nu ați fost instruit pentru aceasta.

Pentru alte instrucțiuni despre modul de autoinjectare al Dyrupeg, vă rugăm să citiți secțiunea de la sfârșitul acestui prospect.

Nu agitați puternic Dyrupeg, întrucât această manevră îi poate afecta activitatea.

Dacă utilizați mai mult Dyrupeg decât trebuie

Dacă utilizați mai mult Dyrupeg decât trebuie, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Dacă uitați să injectați Dyrupeg

Dacă vă autoinjectați și ați uitat o doză de Dyrupeg, trebuie să vă contactați medicul pentru a discuta când trebuie să vă injectați următoarea doză.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Vă rugăm să spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse sau combinații ale următoarelor reacții adverse:

- umflare localizată sau generalizată, care pot fi asociate cu urinări mai puțin frecvente, dificultăți la respirație, umflare a abdomenului și senzație de sațietate și o senzație generală de oboseală. Aceste simptome se dezvoltă în general într-un mod rapid.

Acestea pot fi simptome ale unei afecțiuni mai puțin frecvente (poate afecta până la 1 din 100 persoane), numită „sindrom de permeabilitate capilară”, care face ca sângele să iasă din vasele mici de sânge în corpul dumneavoastră și care necesită îngrijiri medicale de urgență.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- durere osoasă. Medicul vă va spune ce să luați pentru a ameliora durerea osoasă.
- greață și dureri de cap.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- durere la locul injectării.
- dureri generale ale articulațiilor și mușchilor.
- pot apărea anumite modificări ale sângelui, dar ele vor fi detectate de analizele de sânge de rutină. Numărul dumneavoastră de elule albe din sânge poate crește pentru o scurtă perioadă de timp. Numărul de plachete din sânge poate scădea, ceea ce poate duce la apariția de vânătăi.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- reacții de tip alergic, cum sunt roșeață la nivelul pielii și înroșire trecătoare a feței, erupții trecătoare pe piele și umflături mici pe piele însoțite de mâncărimi.
- reacții alergice grave, inclusiv anafilaxie (slăbiciune, scădere marcată a tensiunii arteriale, dificultăți la respirație, umflare a feței).

- creștere a mărimii splinei.
- ruptură splenică. Anumite cazuri de ruptură splenică au fost letale. Este important să vă contactați imediat medicul dacă aveți dureri în partea superioară stângă a abdomenului sau în umărul stâng, întrucât acestea pot indica apariția unei probleme legate de splină.
- probleme la respirație. Dacă tușiți, aveți febră sau dificultăți la respirație, spuneți medicului dumneavoastră.
- sindrom Sweet (leziuni purpurii, reliefate, dureroase, la nivelul membrelor și câteodată la nivelul feței și gâtului, cu febră) – s-a înregistrat apariția acestuia, dar și alți factori pot juca un rol.
- vasculită cutanată (inflamare a vaselor de sânge din piele).
- modificări ale filtrelor subțiri din rinichi (glomerulonefrită).
- roșeață la locul injectării.
- tuse cu sânge (hemoptizie).
- tulburări ale sângelui (sindrom mielodisplazic [SMD] sau leucemie mieloidă acută [LMA]).

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane):

- inflamare a aortei (vasul mare de sânge care transportă sângele de la inimă către corp), vezi pct. 2.
- sângerare la nivelul plămânilor (hemoragie pulmonară).
- sindromul Stevens-Johnson se poate manifesta sub formă de pete roșiatice în formă de țintă sau circulare, adesea cu bășici centrale, la nivelul trunchiului, cu exfoliere a pielii, ulceratii la nivelul gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor și poate fi precedat de febră și simptome asemănătoare gripei. Opriți utilizarea Dyrupog dacă dezvoltăți aceste simptome și adresați-vă medicului dumneavoastră sau solicitați imediat îngrijiri medicale. Vezi pct. 2.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Dyrupog

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta seringii, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

Puteți scoate Dyrupog din frigider și să îl țineți la temperatura camerei (nu peste 25 °C) timp de cel mult trei zile. Odată ce seringă a fost scoasă din frigider și a ajuns la temperatura camerei (nu peste 25 °C), trebuie utilizată în interval de trei zile.

A nu se congela. Dyrupog poate fi utilizat dacă este congelat accidental pentru o perioadă unică de mai puțin de 72 ore.

A se păstra seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că acesta este tulbure sau prezintă particule.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Dyrupeg

- Substanța activă este pegfilgrastim. Fiecare seringă preumplută conține pegfilgrastim 6 mg în 0,6 ml soluție.
- Celelalte componente sunt acetat de sodiu , sorbitol (E420), polisorbat 20(E432), și apă pentru preparate injectabile. Vezi pct. 2 „Dyrupeg conține sorbitol (E420) , polisorbat 20(E432) și sodiu”.

Cum arată Dyrupeg și conținutul ambalajului

Dyrupeg este o soluție injectabilă limpede, incoloră, în seringă preumplută (6 mg/0,6 ml).

Fiecare ambalaj conține o seringă preumplută din sticlă, cu opritor al pistonului din cauciuc, piston, un ac din oțel inoxidabil atașat și un capac pentru ac. Seringa este furnizată într-un blister tip tăviță.

Seringa este prevăzută cu o protecție automată a acului.

Deținătorul autorizației de punere

CuraTeQ Biologics s.r.o,
Trtinova 260/1,
Prague, 19600,
Republica Cehă

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Aurobindo NV/SA
Tel/Tél: +32 24753540

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

PUREN Pharma GmbH Co. KG
Phone: + 49 895589090

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Aurobindo NV/SA
Tel/Tél: +32 24753540

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

ARROW GENERIQUES
Phone: + 33 4 72 72 60 72

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Generis Farmaceutica S. A
Phone: +351 21 4967120

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

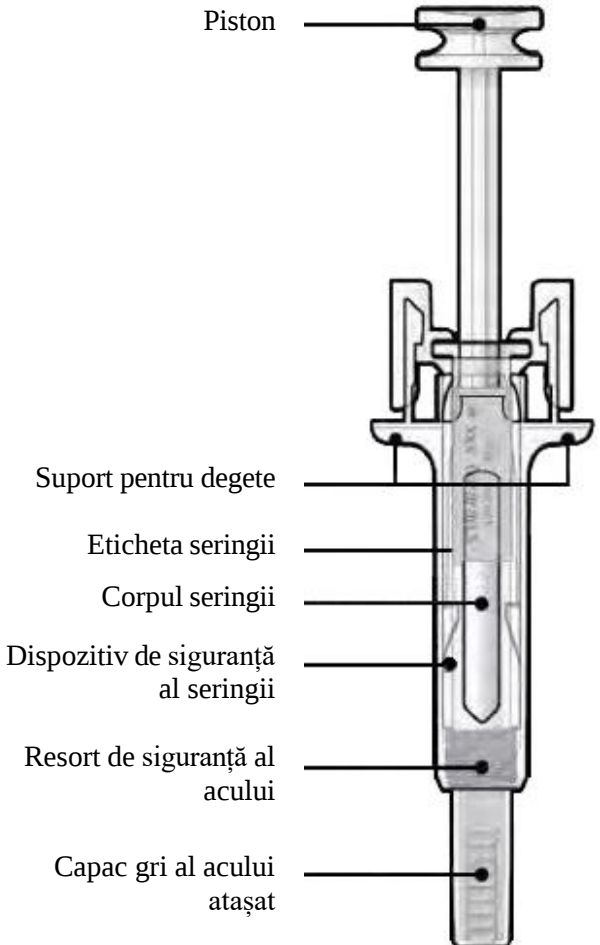
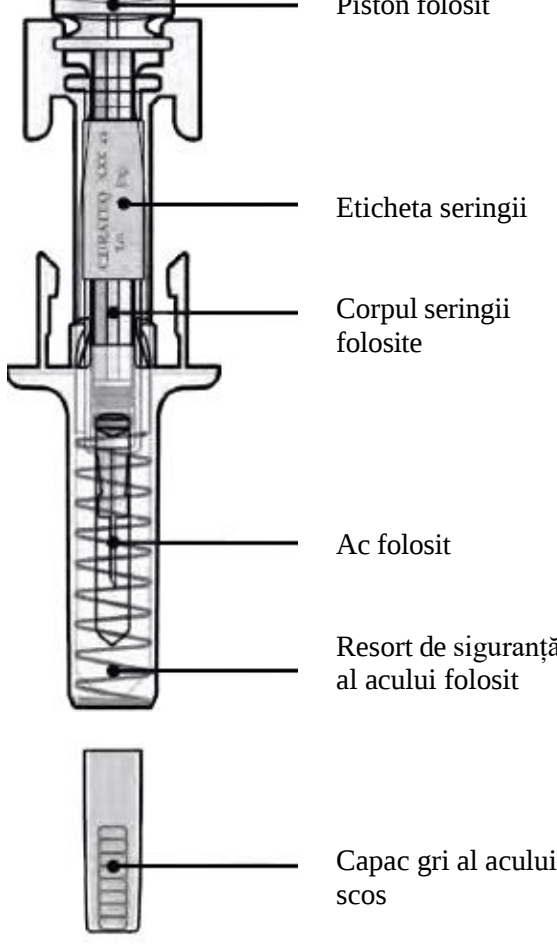
Acest prospect a fost revizuit în <{LL/AAAA}>

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/>

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

PREZENTAREA COMPONENTELOR

ÎNAINTE DE UTILIZARE	DUPĂ UTILIZARE
	
Atenționare: Evitați contactul cu pistonul și acul în timpul pregătirii seringii. Dispozitivul de siguranță este activat în mod normal prin presiunea pistonului asupra seringii.	

IMPORTANT

Înainte de a utiliza Dyrupreg seringă preumplută cu protecție automată a acului, citiți aceste informații importante:

- Este important să nu încercați să vă administrați singur injecția, cu excepția cazului în care ați fost instruit de către medicul dumneavoastră sau profesionistul din domeniul sănătății care se ocupă de dumneavoastră.
- Dyrupreg se administrează ca injecție la nivelul țesutului aflat imediat sub piele (injecție subcutanată).

Nu scoateți capacul de culoare gri al acului de pe seringă preumplută decât în momentul în care sunteți pregătit să efectuați injecția.

Nu utilizați seringă preumplută dacă a fost scăpată pe o suprafață dură. Utilizați o seringă preumplută nouă și luați legătura cu medicul dumneavoastră sau cu profesionistul din domeniul sănătății care se ocupă de dumneavoastră.

Nu încercați să activați seringă preumplută înainte de injectare.

Nu încercați să scoateți dispozitivul de siguranță transparent de protecție a seringii preumplute de pe aceasta.

Nu încercați să dezlipiți eticheta adezivă de pe corpul seringii preumplute înainte de a vă administra injecția.

Luați legătura cu medicul dumneavoastră sau cu profesionistul din domeniul sănătății care se ocupă de dumneavoastră dacă aveți întrebări.

Etapa 1: Pregătiți-vă

A Scoateți tăvița cu seringă preumplută din ambalaj și adunați materialele care vă sunt necesare pentru administrarea injecției: tampoane cu alcool, un tampon de vată sau o compresă de tifon, un plasture și un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite (nu sunt incluse).

Pentru administrarea mai confortabilă a injecției, lăsați seringă preumplută la temperatura camerei timp de aproximativ 30 de minute înainte de injectare. Spălați-vă bine pe mâini cu apă și săpun.

Puneți seringă preumplută nou scoasă din ambalaj și celelalte materiale pe o suprafață de lucru curată, bine iluminată.

Nu încercați să încălziți seringă folosind o sursă de căldură, cum ar fi apă fierbinte sau cuptorul cu microunde.

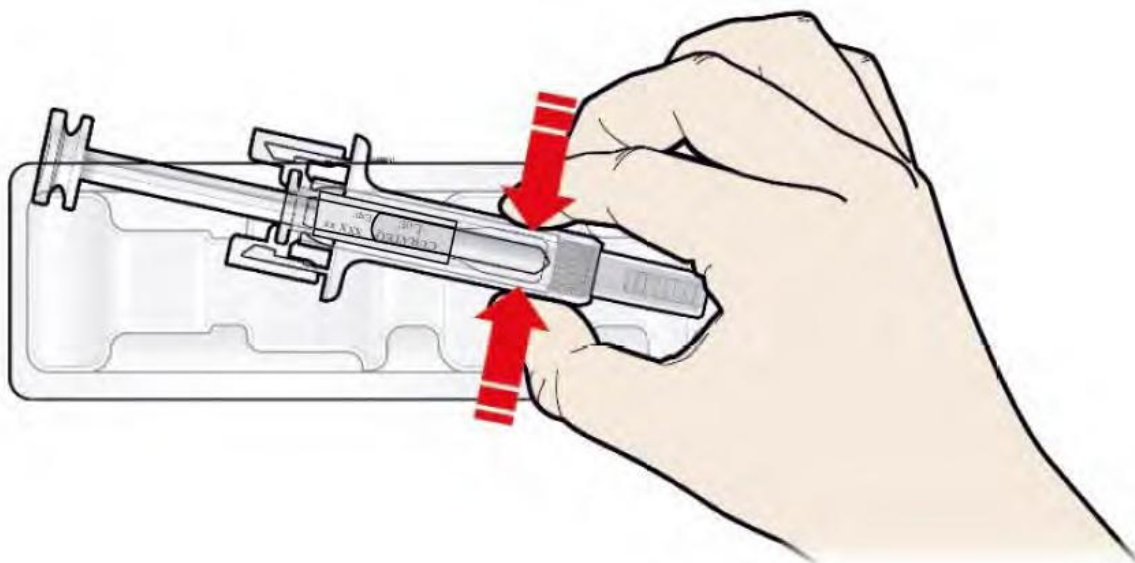
Nu lăsați seringă preumplută sub acțiunea directă a luminii solare.

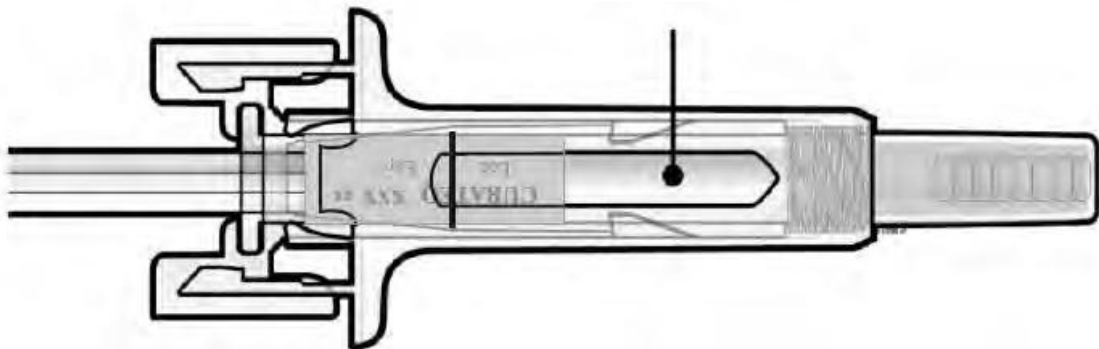
Nu agitați seringă preumplută.

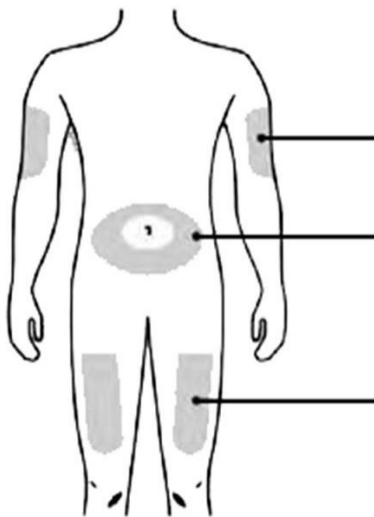
Nu lăsați seringile preumplute la vederea și îndemâna copiilor.

B Atenționare/Precauție: Verificați pentru a vă asigura că nu există fragmente libere sau lichid în interiorul ambalajului. Dacă aveți dubii, NU deschideți acest ambalaj; folosiți un alt ambalaj în schimb.

C Atenționare/Precauție: NU manipulați medicamentul ținându-l de piston sau de capacul acului. Pentru a scoate seringă preumplută din blisterul tip tăviță, țineți seringă de dispozitivul de protecție.



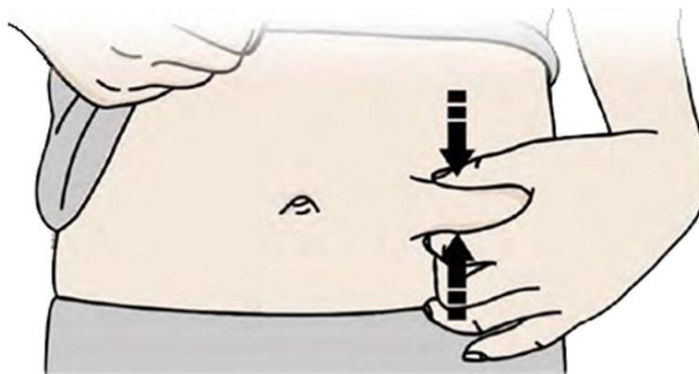
D	Scoateți seringă preumplută din blisterul tip tăviță, așa cum se arată
Nu utilizați seringă preumplută în cazul în care: • Medicamentul este tulbure sau prezintă particule. Acesta trebuie să se prezinte ca lichid limpede și incolor. • Oricare dintre componente prezintă fisuri sau este spartă. • Capacul gri al acului lipsește sau nu este atașat bine. • Este depășită data de expirare indicată pe etichetă (medicamentul este valabil până în ultima zi a lunii respective). Indiferent de situație, luați legătura cu medicul dumneavoastră sau cu profesionistul din domeniul sănătății care se ocupă de dumneavoastră.	
Medicamentul 	

Etapă 2: Pregătiți-vă	
A	Spălați-vă bine pe mâini. Pregătiți și dezinfectați locul de administrare a injecției.
 Partea superioară a brațului Abdomenul Partea superioară a coapsei	
Puteți utiliza pentru injectare: • Partea superioară a coapsei. • Abdomenul, mai puțin zona de 5 cm din jurul ombilicului. • Regiunea superioară de pe partea exterioară a brațului (numai în cazul în care altă persoană vă administrează injecția). Curățați locul de administrare a injecției cu un tampon cu alcool. Lăsați pielea să se usuce. Nu atingeți locul de administrare a injecției înainte de injectare.	

Nu injectați în zonele în care pielea prezintă sensibilitate, vânătăi, roșeață sau unde este întărită. Evitați injectarea în zone în care sunt prezente cicatrice sau vergeturi.

B Trageți capacul gri al acului cu grijă, drept și în sens opus corpului dumneavoastră.

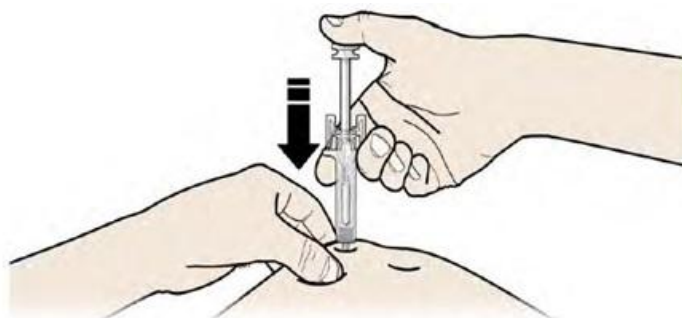
C Prindeți între degete locul de administrare a injecției, pentru a forma un pli.



Atenționare/Precauție: Este important să țineți pielea între degete atunci când injectați.

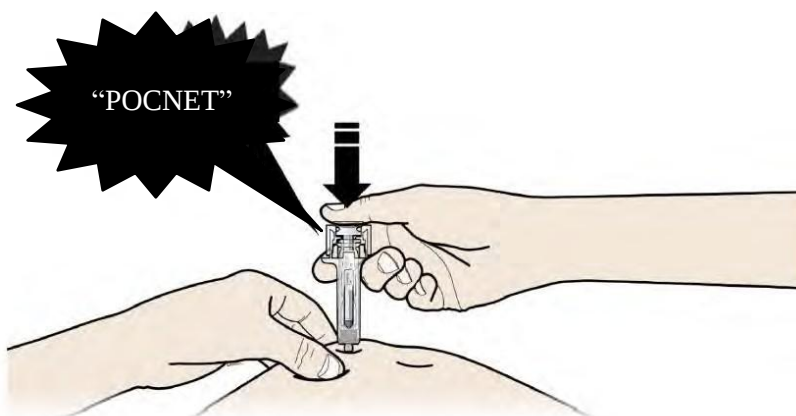
Etapa 3: Injectați

A Țineți în continuare pielea între degete. **INTRODUCEȚI** acul în piele. Împingeți pistonul în timp ce țineți seringă de suportul pentru degete.



Atenționare/Precauție: Nu atingeți zona de piele curățată.

B **APĂSAȚI** pistonul aplicând lent și constant presiune, până când simțiți sau auziți un „pocnet”. Împingeți până la capăt în jos, inclusiv cât timp se aude pocnetul. Pentru a declanșa protecția, trebuie administrată întreaga doză.



Precauție: Este important să împingeți inclusiv cât timp se aude pocnetul, pentru a vă administra doza completă.

C	RIDICAȚI degetul mare de pe piston. Apoi SCOATEȚI printr-o mișcare de ridicare seringă din piele.
---	---



După ce ați luat degetul de pe piston, dispozitivul de siguranță al seringii preumplute va acoperi acul.

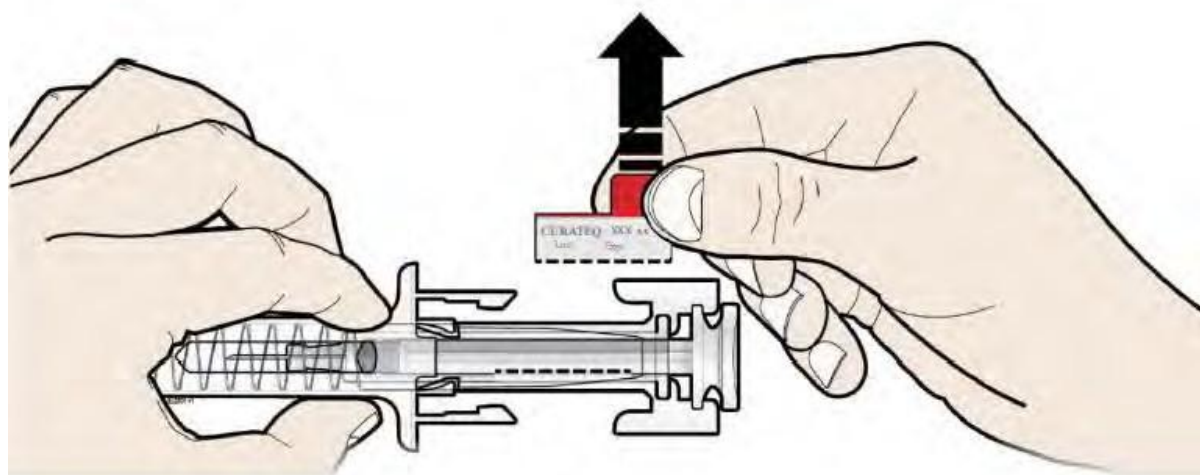
Atenționare/Precauție: **Nu** puneți la loc capacul acului pe seringile preumplute folosite.

Dacă protecția nu s-a activat sau s-a activat doar parțial, aruncați medicamentul fără a pune la loc capacul acului.

Doar pentru profesioniștii din domeniul sănătății

Denumirea comercială a medicamentului administrat trebuie să fie înregistrată în mod clar în dosarul pacientului.

Îndepărtați și păstrați eticheta seringii preumplute.



Rotiți pistonul pentru a muta eticheta într-o poziție în care să o puteți îndepărta.

Etapa 4: Finalizați	
A	Aruncați seringă preumplută utilizată și restul materialelor utilizate într-un recipient special pentru eliminarea obiectelor ascuțite.
Medicamentele trebuie eliminate în conformitate cu reglementările locale. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului. Nu lăsați seringă și recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite la vederea și îndemâna copiilor. Atenționări: Nu reutilizați seringă preumplută.	
B	Examinați locul de administrare a injecției. Dacă vedeți sânge, țineți apăsat un tampon de vată sau o compresă sterilă pe locul respectiv. Nu frecați locul de administrare a injecției. Puneți un plasture dacă este necesar.