

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tevagrastim 30 MUI/0,5 mL soluzione iniettabile o per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di soluzione iniettabile o per infusione contiene 60 milioni di unità internazionali [MUI] (600 µg) di filgrastim

Ogni siringa preriempita contiene 30 MUI (300 µg) di filgrastim in 0,5 mL di soluzione iniettabile o per infusione.

Il filgrastim (fattore ricombinante umano metioninico stimolante le colonie granulocitarie) viene prodotto in *Escherichia coli* K802 con tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipiente con effetti noti

Ogni mL di soluzione contiene 50 mg di sorbitolo.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile o per infusione

Soluzione limpida, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tevagrastim è indicato per la riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di neutropenia febbrile in pazienti trattati con chemioterapia citotossica standard per affezioni maligne (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche) e per la riduzione della durata della neutropenia in pazienti sottoposti a terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo considerati a maggior rischio di neutropenia grave prolungata. La sicurezza e l'efficacia del filgrastim sono simili negli adulti e nei bambini trattati con chemioterapia citotossica.

Tevagrastim è indicato per la mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC).

In pazienti, bambini o adulti, con neutropenia grave congenita, ciclica o idiopatica, con una conta assoluta di neutrofili (CAN) $\leq 0,5 \times 10^9/L$, e una storia di infezioni gravi o ricorrenti, una somministrazione a lungo termine di Tevagrastim è indicata per incrementare la conta dei neutrofili e per ridurre l'incidenza e la durata delle complicanze correlate all'infezione.

Tevagrastim è indicato per il trattamento della neutropenia persistente (CAN minore o uguale a $1,0 \times 10^9/L$) in pazienti con infezione da HIV avanzata, per ridurre il rischio di infezioni batteriche quando non siano appropriate altre opzioni per controllare la neutropenia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Requisiti speciali

La terapia con filgrastim deve essere effettuata solo in collaborazione con centri oncologici con esperienza nel trattamento con il fattore stimolante le colonie granulocitarie (G-CSF) e in ematologia, e dotati delle necessarie attrezzature diagnostiche. Le procedure di mobilizzazione e di aferesi devono essere effettuate in collaborazione con centri ematologici ed oncologici con adeguata esperienza in questo campo, dove il monitoraggio delle cellule progenitrici emopoietiche possa essere correttamente effettuato.

Chemioterapia citotossica standard

La dose raccomandata di filgrastim è di 0,5 MUI (5 µg)/kg/die. La prima dose di filgrastim non deve essere somministrata prima di 24 ore dal termine della chemioterapia citotossica. Filgrastim può essere somministrato quotidianamente tramite iniezione sottocutanea oppure diluito in soluzione glucosata a 50 mg/mL (5%) come infusione endovenosa somministrata in 30 minuti (vedere paragrafo 6.6 per le modalità di diluizione).

La via sottocutanea è preferita nella maggior parte dei casi. Uno studio effettuato per somministrazione singola ha permesso di osservare che la somministrazione endovenosa può abbreviare la durata dell'effetto. Non è chiara la rilevanza clinica di questo dato in caso di somministrazione multipla. La scelta della via di somministrazione deve dipendere dalle condizioni cliniche individuali. Negli studi clinici randomizzati, è stata utilizzata per via sottocutanea una dose pari a 23 MUI (230 µg)/m²/die (4,0–8,4 µg/kg/die).

La dose giornaliera di filgrastim deve continuare fino a quando l'atteso nadir dei neutrofili non sia stato superato e questi non siano tornati ad un livello normale. Dopo chemioterapia standard per tumori solidi, linfomi e leucemia linfoide, la durata del trattamento richiesta per soddisfare questi criteri potrebbe raggiungere i 14 giorni. Dopo terapia di induzione e consolidamento per leucemia mieloide acuta la durata del trattamento può essere sostanzialmente più lunga (fino a 38 giorni) in funzione del tipo, della dose e dello schema di chemioterapia citotossica usati.

Nei pazienti sottoposti a chemioterapia citotossica, solitamente già 1-2 giorni dopo l'inizio della terapia con filgrastim si riscontra un aumento, di natura transitoria, del numero dei neutrofili. Tuttavia, per ottenere una risposta terapeutica prolungata, la terapia con filgrastim non deve essere interrotta prima del raggiungimento del nadir previsto e prima che la conta dei neutrofili sia ritornata a livelli normali. Pertanto si sconsiglia un'interruzione prematura della terapia con filgrastim prima del raggiungimento del previsto nadir dei neutrofili.

Pazienti trattati con terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo

La dose iniziale raccomandata di filgrastim è di 1,0 MUI (10 µg)/kg/die somministrata in infusione endovenosa di 30 minuti o di 24 ore oppure 1,0 MUI (10 µg)/kg/die somministrata come infusione sottocutanea continua di 24 ore. Filgrastim deve essere diluito in 20 mL di soluzione glucosata a 50 mg/mL (5%) (vedere paragrafo 6.6 per le modalità di diluizione).

La prima dose di filgrastim deve essere somministrata dopo almeno 24 ore dalla chemioterapia citotossica ed entro 24 ore dall'infusione di midollo osseo.

Una volta che il nadir dei neutrofili è stato superato, la dose giornaliera di filgrastim deve essere adattata alla risposta dei neutrofili, come riportato nella tabella seguente:

Conta dei neutrofili	Aggiustamento della dose di filgrastim
> 1,0 x 10 ⁹ /L per 3 giorni consecutivi	Ridurre a 0,5 MUI (5 µg)/kg/die
Quindi, se CAN rimane > 1,0 x 10 ⁹ /L per altri 3 giorni consecutivi	Sospendere filgrastim
Se CAN diminuisce a valori < 1,0 x 10 ⁹ /L durante il periodo di trattamento, la dose di filgrastim deve essere ripristinata in modo scalare in base alle indicazioni precedenti	

Per la mobilizzazione delle PBPC in pazienti sottoposti a terapia mielosoppressiva o mieloablattiva seguita da trapianto autologo di cellule progenitrici del sangue periferico

La dose raccomandata di filgrastim per la mobilizzazione delle PBPC quando usato da solo è di 1,0 MUI (10 µg)/kg/die in infusione sottocutanea continua di 24 ore o come singola iniezione sottocutanea giornaliera per 5-7 giorni consecutivi. Quando somministrato per infusione, filgrastim deve essere diluito in 20 mL di soluzione glucosata a 50 mg/mL (5%) (vedere paragrafo 6.6 per le modalità di diluizione). Periodo di effettuazione della leucaferesi: 1 o 2 leucaferesi nei giorni 5 e 6 sono generalmente sufficienti. In altre circostanze possono rendersi necessarie ulteriori leucaferesi. La somministrazione di filgrastim deve essere mantenuta fino all'ultima leucaferesi.

La dose raccomandata di filgrastim per la mobilizzazione delle PBPC dopo chemioterapia mielosoppressiva è di 0,5 MUI (5 µg)/kg/die somministrata giornalmente per iniezione sottocutanea a partire dal primo giorno successivo al completamento della chemioterapia, fino al superamento del nadir atteso dei neutrofili e fino al recupero di una conta normale degli stessi. La leucaferesi deve essere effettuata nel periodo in cui la CAN aumenta da < 0,5 x 10⁹/L a > 5,0 x 10⁹/L. Nei pazienti che non sono stati trattati con chemioterapia ad alte dosi è spesso sufficiente una sola leucaferesi. In altre circostanze, si raccomandano ulteriori leucaferesi.

Per la mobilizzazione delle PBPC in donatori sani prima del trapianto allogenico delle cellule progenitrici del sangue periferico

Per la mobilizzazione delle PBPC in donatori sani, filgrastim deve essere somministrato per via sottocutanea alla dose di 1,0 MUI (10 µg)/kg/die per 4-5 giorni consecutivi. La leucaferesi deve essere iniziata il giorno 5 e deve proseguire fino al giorno 6, se necessario, al fine di raccogliere un numero di cellule CD34⁺ pari a 4 x 10⁶ per kg di peso corporeo del ricevente.

Pazienti con neutropenia cronica grave (SCN)

Neutropenia congenita

La dose iniziale raccomandata è di 1,2 MUI (12 µg)/kg/die per via sottocutanea in dose singola o in dosi divise.

Neutropenia idiopatica o ciclica

La dose iniziale raccomandata è di 0,5 MUI (5 µg)/kg/die per via sottocutanea in dose singola o in dosi divise.

Aggiustamento della dose

Filgrastim deve essere somministrato quotidianamente per iniezione sottocutanea fino a quando venga raggiunta, e possa essere mantenuta, una conta dei neutrofili superiore a 1,5 x 10⁹/L. Una volta ottenuta tale risposta, deve essere stabilita la dose minima efficace a mantenere questo livello. E' necessaria una somministrazione quotidiana a lungo termine per mantenere un conteggio dei neutrofili adeguato. Dopo una o due settimane di terapia, la dose iniziale può essere raddoppiata o dimezzata, in base alla risposta del paziente. Successivamente la dose può essere aggiustata individualmente ogni 1 o 2 settimane, allo scopo di mantenere un conteggio medio dei neutrofili tra 1,5 x 10⁹/L e 10 x 10⁹/L. Uno schema più rapido di incremento progressivo può essere preso in considerazione nei pazienti che presentano infezioni gravi. Negli studi clinici, il 97% dei pazienti responsivi ha ottenuto una risposta completa a dosi fino a ≤ 2,4 MUI (24 µg)/kg/die. La sicurezza a lungo termine della

somministrazione di filgrastim a dosi maggiori di 2,4 MUI (24 µg)/ kg/die in pazienti affetti da SNC non è stata stabilita.

Pazienti con infezione da HIV

Per il recupero della neutropenia

La dose iniziale raccomandata di filgrastim è di 0,1 MUI (1 µg)/kg/die, somministrata quotidianamente mediante iniezione sottocutanea con incrementi fino ad un massimo di 0,4 MUI (4 µg)/kg/die, fino al raggiungimento, e al mantenimento, di una conta dei neutrofili normale (CAN > 2,0 x 10⁹/L). Negli studi clinici, più del 90% dei pazienti ha risposto a questi dosaggi, ottenendo il recupero della neutropenia in un periodo mediano di 2 giorni.

In un piccolo numero di pazienti (< 10%), sono state necessarie dosi fino a 1,0 MUI (10 µg)/kg/die per ottenere il recupero della neutropenia.

Per il mantenimento di una conta dei neutrofili normali

Una volta ottenuto il recupero della neutropenia, deve essere stabilita la dose minima efficace per mantenere una conta normale dei neutrofili. Si raccomanda un dosaggio iniziale a giorni alterni di 30 MUI (300 µg)/die per iniezione sottocutanea. Ulteriori aggiustamenti del dosaggio possono rendersi necessari, in base alla CAN del paziente, per mantenere una conta dei neutrofili > 2,0 x 10⁹/L. Negli studi clinici, sono stati necessari dosaggi di 30 MUI (300 µg)/die da 1 a 7 giorni alla settimana per mantenere una CAN > 2,0 x 10⁹/L, con una frequenza mediana di 3 giorni alla settimana. Possono essere necessarie somministrazioni a lungo termine per mantenere la CAN > 2,0 x 10⁹/L.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Negli studi clinici con filgrastim è stato incluso un piccolo numero di pazienti anziani, ma non sono stati eseguiti studi specifici per questo gruppo di soggetti; pertanto non è possibile raccomandare uno specifico schema posologico.

Pazienti con compromissione renale o epatica

Gli studi condotti con il filgrastim in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale o epatica, dimostrano che questa sostanza mostra un profilo farmacocinetico e farmacodinamico simile a quello osservato negli individui sani. Non è pertanto richiesto un aggiustamento del dosaggio in tali circostanze.

Uso pediatrico nella SCN e nelle neoplasie

Il 65% dei pazienti studiati nel programma di sperimentazioni sulla SCN aveva meno di 18 anni di età. L'efficacia del trattamento è risultata evidente per questa fascia di età, che comprendeva in maggioranza pazienti con neutropenia congenita. Non si sono osservate differenze nei profili di sicurezza dei pazienti pediatrici trattati per neutropenia cronica grave.

Dai dati degli studi clinici condotti su pazienti pediatrici risulta che la sicurezza e l'efficacia di filgrastim sono simili sia negli adulti che nei bambini trattati con chemioterapia citotossica.

Lo schema posologico per i pazienti pediatrici è quindi uguale a quello impiegato per gli adulti trattati con chemioterapia citotossica mielosoppressiva.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Avvertenze speciali

Filgrastim non deve essere utilizzato per aumentare la dose di chemioterapia citotossica oltre i dosaggi standard (vedere più avanti).

Filgrastim non deve essere somministrato a pazienti con neutropenia congenita grave (sindrome di Kostman) portatori di anomalie citogenetiche (vedere più avanti).

È stata segnalata aortite in seguito a somministrazione di G-CSF in soggetti sani e in pazienti oncologici. Tra i sintomi vi sono febbre, dolore addominale, malessere, dolore dorsale e aumento dei marcatori dell'infiammazione (per es., proteina C-reattiva e conta dei leucociti). Nella maggior parte dei casi, l'aortite è stata diagnosticata con tomografia computerizzata (TC) e si è generalmente risolta dopo l'interruzione del G-CSF. Vedere anche il paragrafo 4.8.

Precauzioni speciali per i pazienti con leucemia mieloide acuta (AML)

Crescita delle cellule tumorali

Il fattore stimolante le colonie granulocitarie può favorire *in vitro* la crescita di cellule mieloidi; lo stesso effetto può essere riscontrato *in vitro* anche su alcune cellule non mieloidi.

La sicurezza e l'efficacia della somministrazione di filgrastim in pazienti affetti da sindrome mielodisplastica o leucemia mieloide cronica non sono state stabilite. Pertanto l'uso di filgrastim non è indicato in queste patologie. Deve essere prestata particolare attenzione nel distinguere la diagnosi di trasformazione blastica della leucemia mieloide cronica da quella di leucemia mieloide acuta.

Poiché per i pazienti affetti da AML secondaria sono disponibili dati limitati di sicurezza ed efficacia, filgrastim deve essere somministrato con cautela.

La sicurezza e l'efficacia della somministrazione di filgrastim in pazienti affetti da AML di nuova diagnosi, con età inferiore a 55 anni ed un buon profilo citogenetico [t(8;21), t(15;17), e inv(16)], non sono state stabilite.

Altre precauzioni speciali

I pazienti affetti da osteoporosi in terapia continua con filgrastim per un periodo superiore a 6 mesi, devono sottoporsi a controlli della densità ossea.

Dopo la somministrazione del G-CSF sono state riportati alcuni rari effetti indesiderati a livello polmonare, in particolare polmonite interstiziale. I pazienti con storia recente di infiltrati polmonari o polmonite sono maggiormente a rischio. L'insorgenza di sintomi polmonari come tosse, febbre e dispnea in associazione con evidenze radiologiche di infiltrati polmonari e deterioramento della funzionalità polmonare, possono rappresentare i segni preliminari della Sindrome da Sofferenza Respiratoria dell'Adulto (ARDS). In questi casi la terapia con filgrastim deve essere interrotta ed è necessario intraprendere un trattamento idoneo.

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).

Precauzioni speciali in pazienti neoplastici

Leucocitosi

Valori dei globuli bianchi uguali o superiori a $100 \times 10^9/L$ sono stati osservati in meno del 5% dei pazienti trattati con filgrastim a dosi superiori a 0,3 MUI/kg/die (3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$). Non sono stati riportati effetti indesiderati direttamente attribuibili a questo grado di leucocitosi. Comunque, in previsione dei rischi potenziali associati ad una marcata leucocitosi, il numero dei globuli bianchi deve essere

controllato ad intervalli regolari durante la terapia con filgrastim. Se la conta dei leucociti supera il valore di $50 \times 10^9/L$ dopo il previsto nadir, la somministrazione di filgrastim deve essere interrotta immediatamente. Tuttavia, durante il periodo di mobilizzazione delle PBPC tramite filgrastim, è necessario interrompere la somministrazione di filgrastim o ridurre il suo dosaggio se la conta dei leucociti risulta $> 70 \times 10^9/L$.

Rischi associati all'incremento delle dosi di chemioterapia

E' necessario usare particolare cautela nel trattamento di pazienti con chemioterapia ad alte dosi, poiché non è stato dimostrato che questa condizioni un esito più favorevole della malattia tumorale, mentre l'intensificazione delle dosi di agenti chemioterapici possa portare ad un aumento della tossicità, che comprende effetti a livello cardiaco, polmonare, neurologico e dermatologico (consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto relativo agli specifici chemioterapici utilizzati).

Il trattamento con solo filgrastim non evita l'insorgenza di trombocitopenia e anemia dovute alla chemioterapia mielosoppressiva. A seguito della possibilità di ricevere dosaggi più alti di chemioterapia (per es. dosaggi pieni secondo lo schema prescritto), il paziente può essere esposto ad un rischio maggiore di trombocitopenia ed anemia. Si raccomanda pertanto un regolare monitoraggio della conta piastrinica e dell'ematocrito. E' richiesta particolare attenzione durante la somministrazione di agenti chemioterapici, singoli o in combinazione, che possono causare trombocitopenia grave.

L'impiego delle PBPC mobilizzate da filgrastim ha dimostrato di ridurre la gravità e la durata della trombocitopenia conseguente a chemioterapia mielosoppressiva o mieloablativa.

Altre precauzioni speciali

Gli effetti di filgrastim in pazienti con una sostanziale riduzione dei progenitori mieloidi non sono stati studiati. Filgrastim agisce primariamente sui precursori dei neutrofili per esercitare il suo effetto di aumento della conta dei neutrofili. Pertanto, nei pazienti con un numero ridotto di precursori dei neutrofili (come quelli trattati con radioterapia o chemioterapia estensiva, o coloro con infiltrazione midollare da tumore) la risposta può essere minore.

Sono stati riferiti casi di malattia del trapianto verso l'ospite (GvHD) e di decesso di pazienti trattati con G-CSF a seguito di trapianto allogenico di midollo osseo (vedere paragrafo 5.1).

L'incremento dell'attività ematopoietica del midollo osseo in risposta alla terapia con il fattore di crescita è stato associato a positività transitoria dei reperti radiologici ossei. Ciò deve essere tenuto in considerazione quando si interpretano i risultati di tali immagini radiologiche.

Precauzioni speciali nei pazienti sottoposti a mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico.

Mobilizzazione

Non sono disponibili confronti prospettici randomizzati tra i due metodi raccomandati per la mobilizzazione (filgrastim da solo o in associazione a chemioterapia mielosoppressiva) nella stessa popolazione di pazienti. Il grado di variabilità tra singoli pazienti e test di laboratorio sulle cellule $CD34^+$ rende difficile il confronto diretto tra studi diversi. Risulta perciò difficile raccomandare un metodo ottimale. La scelta del metodo di mobilizzazione deve considerare per ogni singolo paziente gli obiettivi generali del trattamento.

Precedente esposizione ad agenti citotossici

I pazienti che sono stati sottoposti a terapia mielosoppressiva massiva, potrebbero ottenere una mobilizzazione delle PBPC non sufficiente a raggiungere la soglia cellulare minima raccomandata ($2,0 \times 10^6$ $CD34^+$ cellule/kg) o lo stesso grado di accelerazione del recupero delle piastrine.

Alcuni agenti citotossici mostrano una tossicità particolare sul pool delle cellule progenitrici ematopoietiche e possono influenzare negativamente la mobilizzazione dei progenitori. Farmaci quali melfalan, carmustina (BCNU) e carboplatino, se somministrati per periodi di tempo prolungati prima del tentativo di mobilizzare le cellule progenitrici, possono ridurre la loro successiva produzione. Tuttavia, la somministrazione concomitante di melfalan, carboplatino o BCNU con filgrastim si è dimostrata efficace per la mobilizzazione delle cellule progenitrici. Quando si prevede di effettuare un trapianto di cellule progenitrici del sangue periferico, è consigliabile programmare la procedura di mobilizzazione delle cellule staminali nella fase iniziale del trattamento. E' necessario porre particolare attenzione al numero di cellule progenitrici mobilizzate in tali pazienti prima della somministrazione della chemioterapia ad alte dosi. Se le produzioni di cellule dovessero rivelarsi inadeguate, secondo i criteri di valutazione precedentemente indicati, si devono prendere in considerazione trattamenti alternativi che non richiedano il supporto di cellule progenitrici.

Valutazione delle produzioni di cellule progenitrici

Nel valutare il numero di cellule progenitrici raccolte in pazienti trattati con filgrastim, deve essere posta particolare attenzione al metodo di quantificazione. I risultati relativi al numero di cellule CD34⁺ calcolato mediante citometria a flusso variano a seconda della metodologia specifica utilizzata e pertanto i numeri ricavati da studi condotti in laboratori diversi devono essere interpretati con cautela.

L'analisi statistica del rapporto tra il numero di cellule CD34⁺ reinfuse e il tasso di recupero delle piastrine dopo chemioterapia ad alte dosi indica una relazione complessa ma continua.

La raccomandazione di una disponibilità minima di cellule CD34⁺ pari a $2,0 \times 10^6$ cellule/kg è basata sull'esperienza pubblicata che evidenzia una adeguata ricostituzione ematologica. Produzioni superiori al numero indicato sono correlate ad un recupero più rapido, mentre raccolte inferiori indicano un recupero più lento.

Precauzioni speciali nei donatori sani sottoposti a mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico

La mobilizzazione delle PBPC non determina un beneficio clinico diretto per i donatori sani, e deve essere considerata soltanto con l'obiettivo di un trapianto di cellule staminali allogene.

La mobilizzazione delle PBPC deve essere presa in considerazione solo in donatori che rientrano nei normali criteri, clinici e di laboratorio, di eleggibilità per la donazione di cellule staminali, ponendo particolare attenzione ai valori ematologici e alla presenza di malattie infettive.

La sicurezza e l'efficacia di filgrastim non sono state valutate in donatori sani con età < 16 anni o > 60 anni.

Una trombocitopenia transitoria (piastrine < $100 \times 10^9/L$) è stata registrata dopo somministrazione di filgrastim e leucaferesi nel 35% dei soggetti studiati. Tra questi soggetti, si sono osservati due casi con piastrine < $50 \times 10^9/L$, che sono stati attribuiti alla procedura di leucaferesi.

Se fosse richiesta più di una leucaferesi, è necessario usare una particolare cautela nei donatori con piastrine < $100 \times 10^9/L$ prima della leucaferesi; in generale, non si deve eseguire una aferesi se le piastrine sono < $75 \times 10^9/L$.

La leucaferesi non va eseguita anche nel caso di donatori in terapia con anticoagulanti o con alterazioni note dell'emostasi.

La somministrazione di filgrastim deve essere interrotta o il suo dosaggio deve essere ridotto se la conta dei leucociti raggiunge valori > $70 \times 10^9/L$.

I donatori che ricevono il G-CSF per la mobilitazione delle PBPC devono essere monitorati fino alla normalizzazione dei parametri ematologici.

Dopo l'uso del G-CSF in donatori sani sono state osservate modificazioni citogenetiche transitorie. Il significato di questi cambiamenti in termini di sviluppo di affezioni maligne ematologiche è sconosciuto. Il follow-up sulla sicurezza a lungo termine nei donatori è in corso. Il rischio di sviluppo di un clone di cellule mieloidi maligne non può essere escluso. Si raccomanda che il centro di aferesi esegua una sistematica registrazione e un controllo dei donatori di cellule staminali per almeno 10 anni, per assicurare il monitoraggio della sicurezza a lungo termine.

Dopo somministrazione del G-CSF, si sono verificati casi comuni ma generalmente asintomatici di splenomegalia e rarissimi casi di rottura della milza sia nei donatori sani che nei pazienti. Alcuni casi di rottura della milza si sono rivelati fatali. Pertanto, il volume della milza deve essere attentamente monitorato (per es. mediante esame clinico, ecografia). Si deve propendere per una diagnosi di rottura splenica nei donatori e/o pazienti che lamentano dolore nel quadrante addominale superiore sinistro o alla scapola.

Nel caso di donatori sani, sono stati riferiti casi molto rari di effetti indesiderati polmonari (emottisi, emorragia polmonare, infiltrazioni polmonari, dispnea e ipossia) nell'esperienza post-marketing. In caso di effetti indesiderati polmonari sospetti o confermati, si deve interrompere il trattamento con filgrastim e fornire l'assistenza medica necessaria.

Precauzioni speciali in pazienti che ricevono PBPC allogeniche mobilizzate con filgrastim

I dati attuali indicano che le interazioni immunologiche tra la trasfusione di PBPC allogeniche e il ricevente possono essere associate ad un rischio maggiore di GvHD acuta e cronica in confronto al trapianto di midollo osseo.

Precauzioni speciali in pazienti con SCN

Conta delle cellule ematiche

Le conte piastriniche devono essere monitorate attentamente, specialmente durante le prime settimane di terapia con filgrastim. Si deve prendere in considerazione l'interruzione intermittente o la diminuzione della dose di filgrastim nei pazienti che sviluppano trombocitopenia, ovvero con piastrine costantemente inferiori a $< 100.000/\text{mm}^3$.

Possono verificarsi altre alterazioni del quadro ematologico, tra cui anemia ed incrementi transitori dei progenitori mieloidi, che richiedono un attento monitoraggio delle conte cellulari.

Trasformazione in leucemia o sindrome mielodisplastica

E' necessario usare cautela nella diagnosi delle neutropenie croniche gravi, per distinguerle da altri disordini ematopoietici quali l'anemia aplastica, la mielodisplasia e la leucemia mieloide. Prima del trattamento si devono quindi effettuare conte complete differenziali delle cellule ematiche e conte piastriniche, associate ad una valutazione della morfologia del midollo osseo e del cariotipo.

E' stata osservata una bassa incidenza (approssimativamente il 3%) di sindromi mielodisplastiche (MDS) o leucemia in pazienti di studi clinici affetti da SCN trattati con filgrastim. Tale evenienza è stata riportata solo in pazienti con neutropenia congenita. Le MDS e la leucemia rappresentano complicazioni naturali della malattia e la loro correlazione con la terapia a base di filgrastim è incerta. Circa il 12% dei pazienti che avevano valutazioni citogenetiche basali normali ha riportato successivamente delle anomalie, compresa la monosomia 7, nel corso di ripetute valutazioni di routine. Se i pazienti con SCN sviluppano anomalie citogenetiche, è necessario soppesare attentamente i rischi e i benefici connessi al proseguimento della terapia con filgrastim; la somministrazione di filgrastim deve essere interrotta se insorgono MDS o leucemia. Non è noto al momento se il trattamento a lungo termine dei pazienti con SCN possa predisporre tali soggetti ad

anomalie citogenetiche, MDS o leucemia. Si raccomanda di effettuare nei pazienti esami morfologici e citogenetici del midollo osseo ad intervalli regolari (circa ogni 12 mesi).

Altre precauzioni speciali

Le cause di neutropenia transitoria, come infezioni virali, devono essere escluse.

L'ingrossamento della milza rappresenta un effetto diretto del trattamento con filgrastim. Negli studi si è osservato che il 31% dei pazienti presentava una splenomegalia palpabile. Incrementi del volume, misurati radiograficamente, sono stati riscontrati precocemente durante la terapia con filgrastim, e tendevano ad un plateau. Si è osservato che le riduzioni della dose rallentano o bloccano la progressione della splenomegalia, mentre nel 3% dei pazienti è stata necessaria una splenectomia. Il volume della milza deve essere controllato regolarmente. La palpazione addominale dovrebbe essere sufficiente per rilevare incrementi anomali del volume splenico.

In un piccolo numero di pazienti si è verificata ematuria/proteinuria. È necessario quindi effettuare una regolare analisi delle urine allo scopo di monitorare tali eventi.

La sicurezza e l'efficacia del farmaco in neonati e pazienti con neutropenia autoimmune non sono state stabilite.

Precauzioni speciali in pazienti con infezione da HIV

Conta delle cellule ematiche

La conta assoluta dei neutrofili (CAN) deve essere attentamente monitorata, specialmente durante le prime settimane di terapia con filgrastim. Alcuni pazienti possono rispondere molto rapidamente e con un considerevole incremento della conta dei neutrofili alla dose iniziale di filgrastim. Si raccomanda di misurare quotidianamente la CAN durante i primi 2-3 giorni di somministrazione di filgrastim. Successivamente, si raccomanda la misurazione della CAN almeno due volte alla settimana per le prime due settimane, ed in seguito una volta alla settimana o a settimane alterne durante la terapia di mantenimento. Nel corso della somministrazione intermittente di filgrastim alla dose di 30 MUI (300 µg)/die, si possono verificare ampie fluttuazioni nel tempo della CAN del paziente. Per determinare il valore minimo o nadir della CAN di un paziente, si raccomanda di effettuare i prelievi di sangue, per la misurazione della CAN, immediatamente prima di ogni somministrazione programmata di filgrastim.

Rischi associati ad incrementi di dose dei farmaci mielosoppressivi

Il trattamento con filgrastim da solo non preclude l'insorgenza di trombocitopenia ed anemia dovute a farmaci mielosoppressivi. A seguito di possibili aumenti dei dosaggi o del numero di questi farmaci durante la terapia con filgrastim, il paziente potrebbe essere esposto ad un rischio maggiore di sviluppare trombocitopenia ed anemia. Si raccomanda quindi un monitoraggio regolare della conta ematica (vedere sopra).

Mielosoppressione causata da infezioni e neoplasie

La neutropenia può essere dovuta ad infiltrazione midollare di infezioni opportunistiche, come per esempio quella dovuta a *Mycobacterium avium* complex o a neoplasie, come i linfomi. Nei pazienti con midollo osseo infiltrato da infezioni o neoplasie, si deve prendere in considerazione un'adeguata terapia della malattia di base, oltre alla somministrazione del filgrastim per il trattamento della neutropenia. Gli effetti di filgrastim sulla neutropenia dovuta ad infezioni o neoplasie infiltranti il midollo osseo non sono stati stabiliti.

Precauzioni speciali in presenza di anemia falciforme

Sono state riportate crisi di anemia falciforme, in alcuni casi con esito fatale, dopo l'uso di filgrastim in soggetti affetti da questa malattia. I medici devono quindi esercitare cautela durante la somministrazione di filgrastim in pazienti con anemia falciforme, valutando attentamente il rapporto rischi e benefici.

Eccipienti

Tevagrastim contiene sorbitolo. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per siringa preriempita, cioè è praticamente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

La sicurezza e l'efficacia di filgrastim somministrato nello stesso giorno della chemioterapia citotossica mielosoppressiva non sono state stabilite in modo definitivo. Dato che le cellule mieloidi in rapida divisione sono sensibili alla chemioterapia citotossica mielosoppressiva, si sconsiglia l'uso di filgrastim nelle 24 ore precedenti e successive alla chemioterapia. Dati preliminari su un piccolo numero di pazienti trattati contemporaneamente con filgrastim e 5-Fluorouracile indicano che la neutropenia può essere aggravata.

Le possibili interazioni con altri fattori di crescita ematopoietici e citochine non sono ancora state studiate in sperimentazioni cliniche.

Poichè il litio promuove il rilascio dei neutrofili, è probabile che potenzi l'effetto di filgrastim. Sebbene questa interazione non sia stata formalmente studiata, non vi è nessuna evidenza che possa essere dannosa.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati adeguati relativi all'uso di filgrastim in donne in gravidanza. Esistono dati pubblicati in letteratura che dimostrano il passaggio transplacentare di filgrastim in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli uomini è sconosciuto. Filgrastim non deve essere usato durante la gravidanza, salvo evidente necessità.

Allattamento

Non è noto se filgrastim sia escreto nel latte materno. L'escrezione di filgrastim nel latte non è stata studiata nell'animale. Pertanto deve essere presa la decisione se continuare/interrompere l'allattamento o continuare/interrompere la terapia con filgrastim tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia con filgrastim per la donna.

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

Filgrastim altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Se il paziente avverte stanchezza, è necessaria cautela nella guida e nell'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Nel corso di studi clinici, 541 pazienti neoplastici e 188 volontari sani sono stati esposti a Tevagrastim. Il profilo di sicurezza di Tevagrastim osservato in questi studi clinici è risultato sovrapponibile a quello registrato per il prodotto di riferimento utilizzato in questi studi.

La sindrome da perdita capillare, che può essere pericolosa per la vita se il trattamento viene ritardato, è stata riportata non comunemente ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) nei pazienti con tumore sottoposti a chemioterapia e nei donatori sani sottoposti a mobilitazione delle cellule progenitrici del sangue

periferico in seguito alla somministrazione di G-CSF; vedere paragrafo 4.4 e sottoparagrafo “Descrizione di reazioni avverse selezionate” del paragrafo 4.8.

I seguenti effetti indesiderati, con relativa frequenza, sono stati osservati durante il trattamento con filgrastim, sulla base dei dati pubblicati.

La valutazione della frequenza degli effetti indesiderati si basa sulla seguente scala:

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:	$< 1/10.000$
Non nota:	la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine di gravità decrescente.

Pazienti neoplastici

Negli studi clinici il più frequente effetto indesiderato attribuibile a filgrastim alla dose raccomandata è stato il dolore muscoloscheletrico da lieve a moderato nel 10% dei pazienti e grave nel 3% dei soggetti. Il dolore muscoloscheletrico è normalmente controllabile con gli analgesici standard. Gli effetti indesiderati meno frequenti includono disturbi urinari, prevalentemente disuria da lieve a moderata.

Negli studi clinici randomizzati controllati verso placebo, filgrastim non ha aumentato l'incidenza degli effetti indesiderati associati alla chemioterapia citotossica. Gli effetti indesiderati che si sono presentati con uguale frequenza nei pazienti trattati con filgrastim/chemioterapia e placebo/chemioterapia comprendono nausea e vomito, alopecia, diarrea, astenia, anoressia, mucositi, cefalea, tosse, rash cutaneo, dolore toracico, debolezza generalizzata, mal di gola, stipsi e dolore non specifico.

Con filgrastim, alle dosi raccomandate, si sono verificati aumenti reversibili, dose-dipendenti e di solito di entità lieve o moderata di lattatodeidrogenasi (LDH), fosfatasi alcalina, acido urico sierico e gamma-glutamilttransferasi (GGT) rispettivamente nel 50%, 35%, 25%, e 10% circa dei pazienti trattati.

Occasionalmente si è osservata una riduzione transitoria della pressione sanguigna, che non ha richiesto trattamento clinico.

Sono stati riferiti casi di GvHD e di decesso di pazienti trattati con G-CSF a seguito di trapianto allogenico di midollo osseo (vedere paragrafo 5.1).

Disturbi vascolari, compresi sindrome veno-occlusiva e disturbi dell'omeostasi idrica, sono stati occasionalmente osservati nei pazienti trattati con alte dosi di chemioterapia seguita da trapianto autologo di midollo osseo. La relazione causale con filgrastim non è stata determinata.

Casi molto rari di vasculite cutanea sono stati riportati in pazienti trattati con filgrastim. Il meccanismo della vasculite nei pazienti in terapia con filgrastim è sconosciuto.

E' stata riportata occasionalmente l'insorgenza della sindrome di Sweet (dermatosi febbrile acuta). Comunque, poichè una percentuale significativa di questi pazienti presentava una diagnosi di leucemia - una condizione che notoriamente è associata con la sindrome di Sweet - non è stata stabilita una relazione causale con filgrastim.

In casi singoli si è osservata l'esacerbazione dell'artrite reumatoide.

Sono stati riferiti casi di pseudogotta in pazienti neoplastici trattati con filgrastim.

Rari effetti indesiderati a livello polmonare, quali polmonite interstiziale, edema polmonare e infiltrati polmonari sono stati riportati in alcuni casi, con esiti di insufficienza respiratoria o sindrome da sofferenza respiratoria dell'adulto (ARDS) che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni allergiche: reazioni di tipo allergico, comprese anafilassi, rash cutaneo, orticaria, angioedema, dispnea e ipotensione, verificatesi all'inizio o durante il trattamento, sono state riportate nei pazienti in trattamento con filgrastim. In generale, le segnalazioni di tali reazioni sono state più comuni dopo somministrazione endovenosa. In alcuni casi, la ripresa della somministrazione ha comportato la ricomparsa dei sintomi, suggerendo così una relazione causale. La somministrazione di filgrastim deve essere definitivamente sospesa nei pazienti che mostrano reazioni allergiche gravi.

Casi isolati di crisi dell'anemia falciforme sono stati riportati in pazienti affetti da tale malattia (vedere paragrafo 4.4).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetto indesiderato
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Molto comune	Elevati livelli di fosfatasi alcalina, LDH, acido urico
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Comune	Cefalea
<i>Patologie vascolari</i>	Raro	Disordini vascolari, aortite
	Non comune	Sindrome da perdita capillare*
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Comune	Tosse, mal di gola
	Molto raro	Infiltrati polmonari
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Molto comune	Nausea/Vomito
	Comune	Stipsi, anoressia, diarrea, mucositi
<i>Patologie epatobiliari</i>	Molto comune	GGT elevate
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Comune	Alopecia, rash cutaneo
	Molto raro	Sindrome di Sweet, vasculite cutanea
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Molto comune	Dolore toracico, dolore muscoloscheletrico
	Molto raro	Esacerbazione dell'artrite reumatoide
<i>Patologie renali e urinarie</i>	Molto raro	Disfunzioni urinarie
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Comune	Astenia, debolezza generalizzata
	Non comune	Dolore non specifico
	Molto raro	Reazione allergica

*Vedere sottoparagrafo "Descrizione di reazioni avverse selezionate" del paragrafo 4.8

Mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico in donatori sani

L'effetto indesiderato più frequentemente riportato è stato il dolore muscoloscheletrico transitorio da lieve a moderato. E' stata riportata leucocitosi (leucociti > 50 x 10⁹/L) nel 41% dei donatori e trombocitopenia transitoria (piastrine < 100 x 10⁹/L) successiva alla somministrazione di filgrastim, mentre si è osservata leucaferesi nel 35% dei donatori.

Incrementi minori e transitori di fosfatasi alcalina, LDH, SGOT (transaminasi glutammico-ossalacetica sierica) e acido urico sono stati riportati in donatori sani in terapia con filgrastim, senza però comportare conseguenze cliniche.

Molto raramente si è osservato un peggioramento dei sintomi artrici.

Sempre di rado sono stati riportati sintomi indicativi di reazioni allergiche gravi.

Negli studi su donatori di PBPC sono state registrate cefalee, ritenute correlate all'uso di filgrastim.

Casi comuni ma generalmente asintomatici di splenomegalia e casi rarissimi di rottura splenica sono stati osservati in donatori sani ed in pazienti dopo somministrazione del G-CSF (vedere paragrafo 4.4).

Nel caso di donatori sani, sono stati riferiti casi di effetti indesiderati polmonari (emottisi, emorragia polmonare, infiltrazioni polmonari, dispnea e ipossia) nell'esperienza post-marketing (vedere paragrafo 4.4).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetto indesiderato
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Molto comune	Leucocitosi, trombocitopenia
	Non comune	Disturbi alla milza
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Comune	Elevati livelli di fosfatasi alcalina e LDH
	Non comune	Aumento delle SGOT, iperuricemia
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Molto comune	Cefalea
<i>Patologie vascolari</i>	Non comune	Sindrome da perdita capillare*
	Raro	Aortite
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Molto comune	Dolore muscoloscheletrico
	Non comune	Esacerbazione dell'artrite reumatoide
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Non comune	Reazione allergica grave

*Vedere sottoparagrafo "Descrizione di reazioni avverse selezionate" del paragrafo 4.8

Pazienti con SCN

Sono stati riportati effetti indesiderati correlati alla terapia con filgrastim in pazienti affetti da NCG, e per alcuni di questi la frequenza tende a diminuire con il tempo.

Gli effetti indesiderati più frequenti attribuibili a filgrastim sono stati dolore osseo e dolore muscoloscheletrico generalizzato.

Altri effetti indesiderati includono splenomegalia, che può essere progressiva in una minoranza di casi e trombocitopenia. Cefalea e diarrea sono state riportate subito dopo l'inizio della terapia con filgrastim in meno del 10% dei pazienti. Sono state osservate anche anemia ed epistassi.

Sono stati osservati incrementi transitori, non associati a sintomi clinici, di acido urico, lattatodeidrogenasi e fosfatasi alcalina. Sono state inoltre riportate riduzioni transitorie e moderate della glicemia misurata non a digiuno.

Gli effetti indesiderati, possibilmente correlati alla somministrazione di filgrastim e generalmente riscontrabili in meno del 2% dei pazienti con NCG includevano reazioni a livello del sito di somministrazione, cefalea, epatomegalia, artralgia, alopecia, osteoporosi e rash.

Nel corso di somministrazione prolungata è stata osservata vasculite cutanea in 2% dei pazienti con NCG. In qualche raro caso si è notata proteinuria/ematuria.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetto indesiderato
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Molto comune	Anemia, splenomegalia
	Comune	Trombocitopenia
	Non comune	Disturbi alla milza
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Molto comune	Diminuzione del livello di glucosio, elevati livelli di fosfatasi alcalina e LDH, iperuricemia
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Comune	Cefalea
<i>Patologie vascolari</i>	Raro	Aortite
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Molto comune	Epistassi
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Comune	Diarrea
<i>Patologie epatobiliari</i>	Comune	Epatomegalia
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Comune	Alopecia, vasculite cutanea, dolore nel sito di somministrazione, rash
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Molto comune	Dolore muscoloscheletrico
	Comune	Osteoporosi
<i>Patologie renali e urinarie</i>	Non comune	Ematuria, proteinuria

Pazienti con infezione da HIV

Negli studi clinici, gli unici effetti indesiderati considerati correlati alla somministrazione di filgrastim sono stati dolore muscoloscheletrico, dolore osseo principalmente da lieve a moderato e mialgia. L'incidenza di questi eventi è stata simile a quella riportata nei pazienti neoplastici.

E' stata riportata splenomegalia correlata alla terapia con filgrastim in < 3% dei pazienti. In tutti i casi si è rivelata di entità da lieve a moderata all'esame fisico e a decorso benigno; nessun paziente ha avuto diagnosi di ipersplenismo e nessun paziente è stato sottoposto a splenectomia. Poiché la splenomegalia rappresenta un evento comune nei pazienti con infezione da HIV ed è presente a vari livelli nella maggior parte dei pazienti con AIDS, la relazione con la somministrazione di filgrastim non è chiara.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetto indesiderato
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Comune	Disturbi alla milza
<i>Patologie vascolari</i>	Raro	Aortite
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Molto comune	Dolore muscoloscheletrico

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Casi di sindrome da perdita capillare sono stati segnalati in fase post-marketing con l'utilizzo di G-CSF. Questi sono generalmente accaduti in pazienti con malattie maligne avanzate, sepsi, che stavano assumendo più farmaci chemioterapici o sottoposti ad aferesi (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del

medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell' [Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

L'interruzione del trattamento con filgrastim provoca generalmente la diminuzione del 50% del numero dei neutrofili circolanti entro 1 o 2 giorni, con un ritorno a livelli normali in 1-7 giorni.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunostimolanti, fattori stimolanti le colonie, codice ATC: L03AA02

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

Il G-CSF umano è una glicoproteina che regola la produzione e il rilascio di neutrofili funzionali dal midollo osseo. Tevagrastim, che contiene r-metHuG-CSF (filgrastim), induce un notevole aumento del numero dei neutrofili periferici entro 24 ore, con un incremento minore dei monociti. In alcuni pazienti affetti da SCN, filgrastim può inoltre indurre un aumento minore del numero degli eosinofili e dei basofili circolanti rispetto ai valori basali; alcuni di questi pazienti possono presentare eosinofilia o basofilia già prima del trattamento. L'aumento del numero dei neutrofili è dose-dipendente nell'ambito posologico raccomandato. I neutrofili prodotti in risposta a filgrastim mostrano una funzionalità normale o aumentata, come dimostrato da tests sulla chemiotassi e sulle proprietà fagocitarie. Al termine del trattamento con filgrastim, il numero dei neutrofili circolanti diminuisce del 50% entro 1-2 giorni, tornando a livelli normali in 1-7 giorni.

L'uso dei filgrastim in pazienti che sono stati sottoposti a chemioterapia citotossica induce una significativa riduzione dell'incidenza, della gravità e della durata della neutropenia e della neutropenia febbrile. Il trattamento con filgrastim riduce significativamente la durata della neutropenia febbrile, del trattamento antibiotico e dell'ospedalizzazione dopo chemioterapia di induzione per leucemia mieloide acuta o terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo. L'incidenza di febbre e di infezioni documentate non ha mostrato riduzione in entrambe queste aree. La durata della febbre non si è ridotta dopo terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo.

L'impiego di filgrastim da solo o dopo chemioterapia è in grado di mobilitare le cellule progenitrici emopoietiche del sangue periferico. Queste cellule autologhe progenitrici del sangue periferico (PBPC) possono essere raccolte e reinfuse dopo terapia citotossica ad alte dosi, in alternativa o in aggiunta al trapianto di midollo osseo. L'infusione di PBPC accelera il recupero emopoietico riducendo la durata del rischio di complicazioni emorragiche e la necessità di trasfusioni di piastrine.

I pazienti che hanno ricevuto cellule allogeniche progenitrici del sangue periferico mobilitate con filgrastim, hanno mostrato un recupero ematologico significativamente più rapido; questo ha portato ad una significativa diminuzione nel tempo di recupero delle piastrine, senza supporti aggiuntivi, in confronto al trapianto allogenico di midollo osseo.

Uno studio retrospettivo europeo sull'utilizzo del G-CSF a seguito di trapianto allogenico di midollo osseo in pazienti affetti da leucemie acute ha indicato un aumento del rischio di GvHD, di mortalità correlata al trattamento (TRM) e di mortalità a seguito della somministrazione del G-CSF. In uno studio retrospettivo internazionale condotto su pazienti affetti da leucemie mieloidi acute e croniche, non è stato riscontrato alcun effetto sul rischio di GvHD, TRM e di mortalità. Una meta-analisi di

studi sui trapianti allogenici, comprendente i risultati di nove studi prospettici randomizzati, 8 studi retrospettivi e 1 studio caso-controllo, non ha segnalato effetti sul rischio di GvHD acuta o cronica o di mortalità precoce correlata al trattamento.

Rischio relativo (IC: 95%) di GvHD e TRM conseguente al trattamento con il G-CSF a seguito di trapianto allogenico di midollo osseo					
<i>Pubblicazione</i>	<i>Periodo dello studio</i>	<i>N</i>	<i>GvHD acuta di grado II-IV</i>	<i>GvHD cronica</i>	<i>TRM</i>
Meta analisi (2003)	1986- 2001a	1.198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Studio retrospettivo europeo (2004)	1992-2002b	1.789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Studio retrospettivo internazionale (2006)	1995-2000b	2.110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^aL'analisi comprende studi che prevedono il trapianto di midollo osseo durante questo periodo; alcuni studi hanno utilizzato la proteina GM-CSF (fattore stimolante le colonie di granulociti-macrofagi)

^bL'analisi comprende pazienti che hanno subito il trapianto di midollo osseo durante questo periodo

Prima del trapianto allogeneico di PBPC, l'uso di filgrastim per la mobilizzazione delle PBPC in donatori sani ha permesso, nella maggior parte dei donatori dopo due leucaferesi, la raccolta di 4×10^6 cellule CD34⁺ per kg di peso corporeo del ricevente. I donatori sani ricevono una dose di 10 µg/kg/die, somministrata per via sottocutanea per 4-5 giorni consecutivi.

L'uso di filgrastim in pazienti pediatriche o adulti con neutropenia cronica grave (NCG) (neutropenia congenita grave, ciclica o idiopatica) induce un incremento prolungato della conta assoluta dei neutrofili nel sangue periferico ed una riduzione degli episodi infettivi e degli eventi correlati.

L'utilizzo di filgrastim in pazienti con infezione da HIV mantiene la conta dei neutrofili a livelli normali, permettendo così la somministrazione di farmaci antivirali e/o mielosoppressivi ai dosaggi programmati. Non esistono evidenze che comprovino che i pazienti con infezione da HIV trattati con i filgrastim registrino un incremento della replicazione dell'HIV.

Come con altri fattori di crescita emopoietici, il G-CSF ha mostrato proprietà *in vitro* stimolanti sulle cellule endoteliali umane.

L'efficacia e la sicurezza di Tevagrastim sono state valutate in studi randomizzati, controllati e di fase III in pazienti con tumore al seno, tumore al polmone e Linfoma Non-Hodgkin. Non si sono evidenziate differenze apprezzabili tra Tevagrastim e il prodotto di riferimento per quel che concerne la durata della neutropenia grave e l'incidenza della neutropenia febbrile.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Studi randomizzati, in singolo-cieco, in dose singola con disegno crossover condotti su 196 volontari sani hanno mostrato che il profilo farmacocinetico di Tevagrastim risultava comparabile a quello del prodotto di riferimento dopo somministrazione sottocutanea ed endovenosa.

La clearance di filgrastim ha mostrato di seguire una farmacocinetica di primo ordine sia dopo somministrazione sottocutanea che endovenosa. L'emivita di eliminazione di filgrastim è di circa 3,5 ore, con una velocità di clearance pari a circa 0,6 mL/min/kg. L'infusione continua con filgrastim per un periodo fino a 28 giorni in pazienti sottoposti a trapianto autologo di midollo osseo, non ha

evidenziato accumulo del farmaco ed ha mostrato un'emivita di eliminazione comparabile. Esiste una correlazione lineare positiva tra la dose e la concentrazione plasmatica di filgrastim, somministrato sia per via sottocutanea che endovenosa. A seguito della somministrazione sottocutanea delle dosi raccomandate, le concentrazioni sieriche si sono mantenute al di sopra di 10 ng/mL per 8-16 ore. Il volume di distribuzione nel sangue è di circa 150 mL/kg.

Nei pazienti neoplastici, il profilo farmacocinetico di Tenvagrastim e del prodotto di riferimento è risultato comparabile sia dopo somministrazione sottocutanea singola che ripetuta.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di *safety pharmacology*, genotossicità e tolleranza locale.

I dati preclinici derivanti da studi convenzionali sulla tossicità a dosi ripetute rivelano gli effetti farmacologici attesi, compresi aumenti del numero dei leucociti, iperplasia mieloide a livello del midollo osseo, emopoiesi extramidollare e splenomegalia.

Non sono stati osservati effetti sulla fertilità dei ratti maschi e femmine o sulla gestazione nei ratti. Non ci sono dati provenienti da studi condotti su ratti e conigli che depongano per una teratogenicità di filgrastim. Nei conigli si è osservata una maggiore incidenza di perdita degli embrioni, sebbene non siano state notate malformazioni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido acetico glaciale
Sodio idrossido
Sorbitolo (E420)
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Tenvagrastim non deve essere diluito con soluzioni saline.

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Filgrastim diluito può essere adsorbito da materiali in vetro e plastica, tranne se diluito, come menzionato nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

Dopo la diluizione: la stabilità chimica e fisica della soluzione diluita per infusione è stata dimostrata per 24 ore a temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero superare le 24 ore a temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, a meno che la diluizione avvenga in condizioni asettiche controllate e convalidate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa preriempita (vetro di tipo I) con ago per iniezione (acciaio inossidabile), con o senza dispositivo di sicurezza per l'ago.

Confezioni contenenti 1, 5 o 10 siringhe preriempite con 0,5 mL di soluzione o confezioni multiple contenenti 10 (2 confezioni da 5) siringhe preriempite con 0,5 mL di soluzione.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

In caso di necessità, Tevagrastim può essere diluito in soluzione glucosata per infusione a 50 mg/mL (5%).

Diluizioni con concentrazione finale inferiore a 0,2 MUI (2 µg) per mL non sono raccomandate in nessuna circostanza.

La soluzione deve essere ispezionata visualmente prima dell'uso. Possono essere utilizzate solo soluzioni limpide e senza particelle.

Per i pazienti trattati con filgrastim diluito ad una concentrazione inferiore a 1,5 MUI (15 µg) per mL, si deve aggiungere albumina umana sierica (HSA) fino alla concentrazione finale di 2 mg/mL.

Esempio: In un volume finale da iniettare pari a 20 mL, dosi totali di filgrastim inferiori a 30 MUI (300 µg) devono essere somministrati aggiungendo 0,2 mL di soluzione di albumina umana a 200 mg/mL (20%).

Tevagrastim diluito in soluzione glucosata a 50 mg/mL (5%) è compatibile con il vetro e con numerose materie plastiche compresi PVC, poliolefina (un copolimero del polipropilene e del polietilene) e polipropilene.

Tevagrastim non contiene conservanti. In vista di un possibile rischio di contaminazione microbica, le siringhe di Tevagrastim sono solamente monouso.

L'esposizione accidentale a temperature gelide non influenza negativamente la stabilità di Tevagrastim.

Uso della siringa preriempita con dispositivo di sicurezza per l'ago.

Il dispositivo di sicurezza per l'ago ricopre l'ago dopo l'iniezione e impedisce all'operatore di ferirsi. Il dispositivo non interferisce con l'uso normale della siringa. Premere lentamente e in maniera uniforme sullo stantuffo fino al rilascio dell'intera dose e fino a quando lo stantuffo non può essere premuto ulteriormente. Allontanare la siringa dal paziente continuando a premere sullo stantuffo. Il dispositivo di sicurezza ricopre l'ago non appena lo stantuffo viene rilasciato.

Uso della siringa preriempita senza dispositivo di sicurezza per l'ago.

Somministrare la dose secondo la procedura standard.

Smaltimento

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

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Germania

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

EU/1/08/445/001
EU/1/08/445/002
EU/1/08/445/003
EU/1/08/445/004
EU/1/08/445/009
EU/1/08/445/010
EU/1/08/445/011

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 Settembre 2008
Data del rinnovo più recente: 19 luglio 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tevagrastim 48 MUI/0,8 mL soluzione iniettabile o per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di soluzione iniettabile o per infusione contiene 60 milioni di unità internazionali [MUI] (600 µg) di filgrastim

Ogni siringa preriempita contiene 48 MUI (480 µg) di filgrastim in 0,8 mL di soluzione iniettabile o per infusione.

Il filgrastim (fattore ricombinante umano metioninico stimolante le colonie granulocitarie) viene prodotto in *Escherichia coli* K802 con tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipiente con effetti noti

Ogni mL di soluzione contiene 50 mg di sorbitolo.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile o per infusione

Soluzione limpida, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tevagrastim è indicato per la riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di neutropenia febbrile in pazienti trattati con chemioterapia citotossica standard per affezioni maligne (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche) e per la riduzione della durata della neutropenia in pazienti sottoposti a terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo considerati a maggior rischio di neutropenia grave prolungata. La sicurezza e l'efficacia del filgrastim sono simili negli adulti e nei bambini trattati con chemioterapia citotossica.

Tevagrastim è indicato per la mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC).

In pazienti, bambini o adulti, con neutropenia grave congenita, ciclica o idiopatica, con una conta assoluta di neutrofili (CAN) $\leq 0,5 \times 10^9/L$, e una storia di infezioni gravi o ricorrenti, una somministrazione a lungo termine di Tevagrastim è indicata per incrementare la conta dei neutrofili e per ridurre l'incidenza e la durata delle complicanze correlate all'infezione.

Tevagrastim è indicato per il trattamento della neutropenia persistente (CAN minore o uguale a $1,0 \times 10^9/L$) in pazienti con infezione da HIV avanzata, per ridurre il rischio di infezioni batteriche quando non siano appropriate altre opzioni per controllare la neutropenia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Requisiti speciali

La terapia con filgrastim deve essere effettuata solo in collaborazione con centri oncologici con esperienza nel trattamento con il fattore stimolante le colonie granulocitarie (G-CSF) e in ematologia,

e dotati delle necessarie attrezzature diagnostiche. Le procedure di mobilitazione e di aferesi devono essere effettuate in collaborazione con centri ematologici ed oncologici con adeguata esperienza in questo campo, dove il monitoraggio delle cellule progenitrici emopoietiche possa essere correttamente effettuato.

Chemioterapia citotossica standard

La dose raccomandata di filgrastim è di 0,5 MUI (5 µg)/kg/die. La prima dose di filgrastim non deve essere somministrata prima di 24 ore dal termine della chemioterapia citotossica. Filgrastim può essere somministrato quotidianamente tramite iniezione sottocutanea oppure diluito in soluzione glucosata a 50 mg/mL (5%) come infusione endovenosa somministrata in 30 minuti (vedere paragrafo 6.6 per le modalità di diluizione).

La via sottocutanea è preferita nella maggior parte dei casi. Uno studio effettuato per somministrazione singola ha permesso di osservare che la somministrazione endovenosa può abbreviare la durata dell'effetto. Non è chiara la rilevanza clinica di questo dato in caso di somministrazione multipla. La scelta della via di somministrazione deve dipendere dalle condizioni cliniche individuali. Negli studi clinici randomizzati, è stata utilizzata per via sottocutanea una dose pari a 23 MUI (230 µg)/m²/die (4,0–8,4 µg/kg/die).

La dose giornaliera di filgrastim deve continuare fino a quando l'atteso nadir dei neutrofili non sia stato superato e questi non siano tornati ad un livello normale. Dopo chemioterapia standard per tumori solidi, linfomi e leucemia linfoide, la durata del trattamento richiesta per soddisfare questi criteri potrebbe raggiungere i 14 giorni. Dopo terapia di induzione e consolidamento per leucemia mieloide acuta la durata del trattamento può essere sostanzialmente più lunga (fino a 38 giorni) in funzione del tipo, della dose e dello schema di chemioterapia citotossica usati.

Nei pazienti sottoposti a chemioterapia citotossica, solitamente già 1-2 giorni dopo l'inizio della terapia con filgrastim si riscontra un aumento, di natura transitoria, del numero dei neutrofili. Tuttavia, per ottenere una risposta terapeutica prolungata, la terapia con filgrastim non deve essere interrotta prima del raggiungimento del nadir previsto e prima che la conta dei neutrofili sia ritornata a livelli normali. Pertanto si sconsiglia un'interruzione prematura della terapia con filgrastim prima del raggiungimento del previsto nadir dei neutrofili.

Pazienti trattati con terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo

La dose iniziale raccomandata di filgrastim è di 1,0 MUI (10 µg)/kg/die somministrata in infusione endovenosa di 30 minuti o di 24 ore oppure 1,0 MUI (10 µg)/kg/die somministrata come infusione sottocutanea continua di 24 ore. Filgrastim deve essere diluito in 20 mL di soluzione glucosata a 50 mg/mL (5%) (vedere paragrafo 6.6 per le modalità di diluizione).

La prima dose di filgrastim deve essere somministrata dopo almeno 24 ore dalla chemioterapia citotossica ed entro 24 ore dall'infusione di midollo osseo.

Una volta che il nadir dei neutrofili è stato superato, la dose giornaliera di filgrastim deve essere adattata alla risposta dei neutrofili, come riportato nella tabella seguente:

Conta dei neutrofili	Aggiustamento della dose di filgrastim
> 1,0 x 10 ⁹ /L per 3 giorni consecutivi	Ridurre a 0,5 MUI (5 µg)/kg/die
Quindi, se CAN rimane > 1,0 x 10 ⁹ /L per altri 3 giorni consecutivi	Sospendere filgrastim
Se CAN diminuisce a valori < 1,0 x 10 ⁹ /L durante il periodo di trattamento, la dose di filgrastim deve essere ripristinata in modo scalare in base alle indicazioni precedenti	

Per la mobilitazione delle PBPC in pazienti sottoposti a terapia mielosoppressiva o mieloablativa seguita da trapianto autologo di cellule progenitrici del sangue periferico

La dose raccomandata di filgrastim per la mobilitazione delle PBPC quando usato da solo è di 1,0 MUI (10 µg)/kg/die in infusione sottocutanea continua di 24 ore o come singola iniezione sottocutanea giornaliera per 5-7 giorni consecutivi. Quando somministrato per infusione, filgrastim deve essere diluito in 20 mL di soluzione glucosata a 50 mg/mL (5%) (vedere paragrafo 6.6 per le modalità di diluizione). Periodo di effettuazione della leucaferesi: 1 o 2 leucaferesi nei giorni 5 e 6 sono generalmente sufficienti. In altre circostanze possono rendersi necessarie ulteriori leucaferesi. La somministrazione di filgrastim deve essere mantenuta fino all'ultima leucaferesi.

La dose raccomandata di filgrastim per la mobilitazione delle PBPC dopo chemioterapia mielosoppressiva è di 0,5 MUI (5 µg)/kg/die somministrata giornalmente per iniezione sottocutanea a partire dal primo giorno successivo al completamento della chemioterapia, fino al superamento del nadir atteso dei neutrofili e fino al recupero di una conta normale degli stessi. La leucaferesi deve essere effettuata nel periodo in cui la CAN aumenta da $< 0,5 \times 10^9/L$ a $> 5,0 \times 10^9/L$. Nei pazienti che non sono stati trattati con chemioterapia ad alte dosi è spesso sufficiente una sola leucaferesi. In altre circostanze, si raccomandano ulteriori leucaferesi.

Per la mobilitazione delle PBPC in donatori sani prima del trapianto allogenico delle cellule progenitrici del sangue periferico

Per la mobilitazione delle PBPC in donatori sani, filgrastim deve essere somministrato per via sottocutanea alla dose di 1,0 MUI (10 µg)/kg/die per 4-5 giorni consecutivi. La leucaferesi deve essere iniziata il giorno 5 e deve proseguire fino al giorno 6, se necessario, al fine di raccogliere un numero di cellule CD34⁺ pari a 4×10^6 per kg di peso corporeo del ricevente.

Pazienti con neutropenia cronica grave (SCN)

Neutropenia congenita

La dose iniziale raccomandata è di 1,2 MUI (12 µg)/kg/die per via sottocutanea in dose singola o in dosi divise.

Neutropenia idiopatica o ciclica

La dose iniziale raccomandata è di 0,5 MUI (5 µg)/kg/die per via sottocutanea in dose singola o in dosi divise.

Aggiustamento della dose

Filgrastim deve essere somministrato quotidianamente per iniezione sottocutanea fino a quando venga raggiunta, e possa essere mantenuta, una conta dei neutrofili superiore a $1,5 \times 10^9/L$. Una volta ottenuta tale risposta, deve essere stabilita la dose minima efficace a mantenere questo livello. E' necessaria una somministrazione quotidiana a lungo termine per mantenere un conteggio dei neutrofili adeguato. Dopo una o due settimane di terapia, la dose iniziale può essere raddoppiata o dimezzata, in base alla risposta del paziente. Successivamente la dose può essere aggiustata individualmente ogni 1 o 2 settimane, allo scopo di mantenere un conteggio medio dei neutrofili tra $1,5 \times 10^9/L$ e $10 \times 10^9/L$. Uno schema più rapido di incremento progressivo può essere preso in considerazione nei pazienti che presentano infezioni gravi. Negli studi clinici, il 97% dei pazienti responsivi ha ottenuto una risposta completa a dosi fino a $\leq 2,4$ MUI (24 µg)/ kg/die. La sicurezza a lungo termine della somministrazione di filgrastim a dosi maggiori di 2,4 MUI 24 µg)/ kg/die in pazienti affetti da SNC non è stata stabilita.

Pazienti con infezione da HIV

Per il recupero della neutropenia

La dose iniziale raccomandata di filgrastim è di 0,1 MUI (1 µg)/kg/die, somministrata quotidianamente mediante iniezione sottocutanea con incrementi fino ad un massimo di 0,4 MUI (4 µg)/kg/die, fino al raggiungimento, e al mantenimento, di una conta dei neutrofili normale (CAN

$> 2,0 \times 10^9/L$). Negli studi clinici, più del 90% dei pazienti ha risposto a questi dosaggi, ottenendo il recupero della neutropenia in un periodo mediano di 2 giorni.

In un piccolo numero di pazienti ($< 10\%$), sono state necessarie dosi fino a 1,0 MUI (10 µg)/kg/die per ottenere il recupero della neutropenia.

Per il mantenimento di una conta dei neutrofili normali

Una volta ottenuto il recupero della neutropenia, deve essere stabilita la dose minima efficace per mantenere una conta normale dei neutrofili. Si raccomanda un dosaggio iniziale a giorni alterni di 30 MUI (300 µg)/die per iniezione sottocutanea. Ulteriori aggiustamenti del dosaggio possono rendersi necessari, in base alla CAN del paziente, per mantenere una conta dei neutrofili $> 2,0 \times 10^9/L$. Negli studi clinici, sono stati necessari dosaggi di 30 MUI (300 µg)/die da 1 a 7 giorni alla settimana per mantenere una CAN $> 2,0 \times 10^9/L$, con una frequenza mediana di 3 giorni alla settimana. Possono essere necessarie somministrazioni a lungo termine per mantenere la CAN $> 2,0 \times 10^9/L$.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Negli studi clinici con filgrastim è stato incluso un piccolo numero di pazienti anziani, ma non sono stati eseguiti studi specifici per questo gruppo di soggetti; pertanto non è possibile raccomandare uno specifico schema posologico.

Pazienti con compromissione renale o epatica

Gli studi condotti con il filgrastim in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale o epatica, dimostrano che questa sostanza mostra un profilo farmacocinetico e farmacodinamico simile a quello osservato negli individui sani. Non è pertanto richiesto un aggiustamento del dosaggio in tali circostanze.

Uso pediatrico nella SCN e nelle neoplasie

Il 65% dei pazienti studiati nel programma di sperimentazioni sulla SCN aveva meno di 18 anni di età. L'efficacia del trattamento è risultata evidente per questa fascia di età, che comprendeva in maggioranza pazienti con neutropenia congenita. Non si sono osservate differenze nei profili di sicurezza dei pazienti pediatrici trattati per neutropenia cronica grave.

Dai dati degli studi clinici condotti su pazienti pediatriche risulta che la sicurezza e l'efficacia di filgrastim sono simili sia negli adulti che nei bambini trattati con chemioterapia citotossica.

Lo schema posologico per i pazienti pediatriche è quindi uguale a quello impiegato per gli adulti trattati con chemioterapia citotossica mielosoppressiva.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Avvertenze speciali

Filgrastim non deve essere utilizzato per aumentare la dose di chemioterapia citotossica oltre i dosaggi standard (vedere più avanti).

Filgrastim non deve essere somministrato a pazienti con neutropenia congenita grave (sindrome di Kostman) portatori di anomalie citogenetiche (vedere più avanti).

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

Precauzioni speciali per i pazienti con leucemia mieloide acuta (AML)

Crescita delle cellule tumorali

Il fattore stimolante le colonie granulocitarie può favorire *in vitro* la crescita di cellule mieloidi; lo stesso effetto può essere riscontrato *in vitro* anche su alcune cellule non mieloidi.

La sicurezza e l'efficacia della somministrazione di filgrastim in pazienti affetti da sindrome mielodisplastica o leucemia mieloide cronica non sono state stabilite. Pertanto l'uso di filgrastim non è indicato in queste patologie. Deve essere prestata particolare attenzione nel distinguere la diagnosi di trasformazione blastica della leucemia mieloide cronica da quella di leucemia mieloide acuta.

Poichè per i pazienti affetti da AML secondaria sono disponibili dati limitati di sicurezza ed efficacia, il filgrastim deve essere somministrato con cautela.

La sicurezza e l'efficacia della somministrazione di filgrastim in pazienti affetti da AML di nuova diagnosi, con età inferiore a 55 anni ed un buon profilo citogenetico [t(8;21), t(15;17), e inv(16)], non sono state stabilite.

Altre precauzioni speciali

I pazienti affetti da osteoporosi in terapia continua con filgrastim per un periodo superiore a 6 mesi, devono sottoporsi a controlli della densità ossea.

Dopo la somministrazione del G-CSF sono state riportati alcuni rari effetti indesiderati a livello polmonare, in particolare polmonite interstiziale. I pazienti con storia recente di infiltrati polmonari o polmonite sono maggiormente a rischio. L'insorgenza di sintomi polmonari come tosse, febbre e dispnea in associazione con evidenze radiologiche di infiltrati polmonari e deterioramento della funzionalità polmonare, possono rappresentare i segni preliminari della Sindrome da Sofferenza Respiratoria dell'Adulto (ARDS). In questi casi la terapia con filgrastim deve essere interrotta ed è necessario intraprendere un trattamento idoneo.

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).

Precauzioni speciali in pazienti neoplastici

Leucocitosi

Valori dei globuli bianchi uguali o superiori a $100 \times 10^9/L$ sono stati osservati in meno del 5% dei pazienti trattati con filgrastim a dosi superiori a 0,3 MUI/kg/die ($3 \mu g/kg/die$). Non sono stati riportati effetti indesiderati direttamente attribuibili a questo grado di leucocitosi. Comunque, in previsione dei rischi potenziali associati ad una marcata leucocitosi, il numero dei globuli bianchi deve essere controllato ad intervalli regolari durante la terapia con filgrastim. Se la conta dei leucociti supera il valore di $50 \times 10^9/L$ dopo il previsto nadir, la somministrazione di filgrastim deve essere interrotta immediatamente. Tuttavia, durante il periodo di mobilitazione delle PBPC tramite filgrastim, è necessario interrompere la somministrazione di filgrastim o ridurre il suo dosaggio se la conta dei leucociti risulta $> 70 \times 10^9/L$.

Rischi associati all'incremento delle dosi di chemioterapia

E' necessario usare particolare cautela nel trattamento di pazienti con chemioterapia ad alte dosi, poiché non è stato dimostrato che questa condizioni un esito più favorevole della malattia tumorale, mentre l'intensificazione delle dosi di agenti chemioterapici possa portare ad un aumento della tossicità, che comprende effetti a livello cardiaco, polmonare, neurologico e dermatologico (consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto relativo agli specifici chemioterapici utilizzati).

Il trattamento con solo filgrastim non evita l'insorgenza di trombocitopenia e anemia dovute alla chemioterapia mielosoppressiva. A seguito della possibilità di ricevere dosaggi più alti di chemioterapia (per es. dosaggi pieni secondo lo schema prescritto), il paziente può essere esposto ad un rischio maggiore di trombocitopenia ed anemia. Si raccomanda pertanto un regolare monitoraggio della conta piastrinica e dell'ematocrito. E' richiesta particolare attenzione durante la somministrazione di agenti chemioterapici, singoli o in combinazione, che possono causare trombocitopenia grave.

L'impiego delle PBPC mobilizzate da filgrastim ha dimostrato di ridurre la gravità e la durata della trombocitopenia conseguente a chemioterapia mielosoppressiva o mieloablativa.

Altre precauzioni speciali

Gli effetti di filgrastim in pazienti con una sostanziale riduzione dei progenitori mieloidi non sono stati studiati. Filgrastim agisce primariamente sui precursori dei neutrofilo per esercitare il suo effetto di aumento della conta dei neutrofilo. Pertanto, nei pazienti con un numero ridotto di precursori dei neutrofilo (come quelli trattati con radioterapia o chemioterapia estensiva, o coloro con infiltrazione midollare da tumore) la risposta può essere minore.

Sono stati riferiti casi di malattia del trapianto verso l'ospite (GvHD) e di decesso di pazienti trattati con G-CSF a seguito di trapianto allogenico di midollo osseo (vedere paragrafo 5.1).

L'incremento dell'attività ematopoietica del midollo osseo in risposta alla terapia con il fattore di crescita è stato associato a positività transitoria dei reperti radiologici ossei. Ciò deve essere tenuto in considerazione quando si interpretano i risultati di tali immagini radiologiche.

Precauzioni speciali nei pazienti sottoposti a mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico.

Mobilizzazione

Non sono disponibili confronti prospettici randomizzati tra i due metodi raccomandati per la mobilizzazione (filgrastim da solo o in associazione a chemioterapia mielosoppressiva) nella stessa popolazione di pazienti. Il grado di variabilità tra singoli pazienti e test di laboratorio sulle cellule CD34⁺ rende difficile il confronto diretto tra studi diversi. Risulta perciò difficile raccomandare un metodo ottimale. La scelta del metodo di mobilizzazione deve considerare per ogni singolo paziente gli obiettivi generali del trattamento.

Precedente esposizione ad agenti citotossici

I pazienti che sono stati sottoposti a terapia mielosoppressiva massiva, potrebbero ottenere una mobilizzazione delle PBPC non sufficiente a raggiungere la soglia cellulare minima raccomandata ($2,0 \times 10^6$ CD34⁺ cellule/kg) o lo stesso grado di accelerazione del recupero delle piastrine.

Alcuni agenti citotossici mostrano una tossicità particolare sul pool delle cellule progenitrici ematopoietiche e possono influenzare negativamente la mobilizzazione dei progenitori. Farmaci quali melfalan, carmustina (BCNU) e carboplatino, se somministrati per periodi di tempo prolungati prima del tentativo di mobilizzare le cellule progenitrici, possono ridurre la loro successiva produzione. Tuttavia, la somministrazione concomitante di melfalan, carboplatino o BCNU con filgrastim si è dimostrata efficace per la mobilizzazione delle cellule progenitrici. Quando si prevede di effettuare un trapianto di cellule progenitrici del sangue periferico, è consigliabile programmare la procedura di mobilizzazione delle cellule staminali nella fase iniziale del trattamento. E' necessario porre particolare attenzione al numero di cellule progenitrici mobilizzate in tali pazienti prima della

somministrazione della chemioterapia ad alte dosi. Se le produzioni di cellule dovessero rivelarsi inadeguate, secondo i criteri di valutazione precedentemente indicati, si devono prendere in considerazione trattamenti alternativi che non richiedano il supporto di cellule progenitrici.

Valutazione delle produzioni di cellule progenitrici

Nel valutare il numero di cellule progenitrici raccolte in pazienti trattati con filgrastim, deve essere posta particolare attenzione al metodo di quantificazione. I risultati relativi al numero di cellule CD34⁺ calcolato mediante citometria a flusso variano a seconda della metodologia specifica utilizzata e pertanto i numeri ricavati da studi condotti in laboratori diversi devono essere interpretati con cautela.

L'analisi statistica del rapporto tra il numero di cellule CD34⁺ reinfuse e il tasso di recupero delle piastrine dopo chemioterapia ad alte dosi indica una relazione complessa ma continua.

La raccomandazione di una disponibilità minima di cellule CD34⁺ pari a $2,0 \times 10^6$ cellule/kg è basata sull'esperienza pubblicata che evidenzia una adeguata ricostituzione ematologica. Produzioni superiori al numero indicato sono correlate ad un recupero più rapido, mentre raccolte inferiori indicano un recupero più lento.

Precauzioni speciali nei donatori sani sottoposti a mobilitazione delle cellule progenitrici del sangue periferico

La mobilitazione delle PBPC non determina un beneficio clinico diretto per i donatori sani, e deve essere considerata soltanto con l'obiettivo di un trapianto di cellule staminali allogeniche.

La mobilitazione delle PBPC deve essere presa in considerazione solo in donatori che rientrano nei normali criteri, clinici e di laboratorio, di eleggibilità per la donazione di cellule staminali, ponendo particolare attenzione ai valori ematologici e alla presenza di malattie infettive.

La sicurezza e l'efficacia di filgrastim non sono state valutate in donatori sani con età < 16 anni o > 60 anni.

Una trombocitopenia transitoria (piastrine < $100 \times 10^9/L$) è stata registrata dopo somministrazione di filgrastim e leucaferesi nel 35% dei soggetti studiati. Tra questi soggetti, si sono osservati due casi con piastrine < $50 \times 10^9/L$, che sono stati attribuiti alla procedura di leucaferesi.

Se fosse richiesta più di una leucaferesi, è necessario usare una particolare cautela nei donatori con piastrine < $100 \times 10^9/L$ prima della leucaferesi; in generale, non si deve eseguire una aferesi se le piastrine sono < $75 \times 10^9/L$.

La leucaferesi non va eseguita anche nel caso di donatori in terapia con anticoagulanti o con alterazioni note dell'emostasi.

La somministrazione di filgrastim deve essere interrotta o il suo dosaggio deve essere ridotto se la conta dei leucociti raggiunge valori > $70 \times 10^9/L$.

I donatori che ricevono il G-CSF per la mobilitazione delle PBPC devono essere monitorati fino alla normalizzazione dei parametri ematologici.

Dopo l'uso del G-CSF in donatori sani sono state osservate modificazioni citogeniche transitorie. Il significato di questi cambiamenti in termini di sviluppo di affezioni maligne ematologiche è sconosciuto. Il follow-up sulla sicurezza a lungo termine nei donatori è in corso. Il rischio di sviluppo di un clone di cellule mieloidi maligne non può essere escluso. Si raccomanda che il centro di aferesi esegua una sistematica registrazione e un controllo dei donatori di cellule staminali per almeno 10 anni, per assicurare il monitoraggio della sicurezza a lungo termine.

Dopo somministrazione del G-CSF, si sono verificati casi comuni ma generalmente asintomatici di splenomegalia e rarissimi casi di rottura della milza sia nei donatori sani che nei pazienti. Alcuni casi di rottura della milza si sono rivelati fatali. Pertanto, il volume della milza deve essere attentamente monitorato (per es. mediante esame clinico, ecografia). Si deve propendere per una diagnosi di rottura splenica nei donatori e/o pazienti che lamentano dolore nel quadrante addominale superiore sinistro o alla scapola.

Nel caso di donatori sani, sono stati riferiti casi molto rari di effetti indesiderati polmonari (emottisi, emorragia polmonare, infiltrazioni polmonari, dispnea e ipossia) nell'esperienza post-marketing. In caso di effetti indesiderati polmonari sospetti o confermati, si deve interrompere il trattamento con filgrastim e fornire l'assistenza medica necessaria.

Precauzioni speciali in pazienti che ricevono PBPC allogeniche mobilizzate con filgrastim

I dati attuali indicano che le interazioni immunologiche tra la trasfusione di PBPC allogeniche e il ricevente possono essere associate ad un rischio maggiore di GvHD acuta e cronica in confronto al trapianto di midollo osseo.

Precauzioni speciali in pazienti con SCN

Conta delle cellule ematiche

Le conte piastriniche devono essere monitorate attentamente, specialmente durante le prime settimane di terapia con filgrastim. Si deve prendere in considerazione l'interruzione intermittente o la diminuzione della dose di filgrastim nei pazienti che sviluppano trombocitopenia, ovvero con piastrine costantemente inferiori a $< 100.000/\text{mm}^3$.

Possono verificarsi altre alterazioni del quadro ematologico, tra cui anemia ed incrementi transitori dei progenitori mieloidi, che richiedono un attento monitoraggio delle conte cellulari.

Trasformazione in leucemia o sindrome mielodisplastica

E' necessario usare cautela nella diagnosi delle neutropenie croniche gravi, per distinguerle da altri disordini ematopoietici quali l'anemia aplastica, la mielodisplasia e la leucemia mieloide. Prima del trattamento si devono quindi effettuare conte complete differenziali delle cellule ematiche e conte piastriniche, associate ad una valutazione della morfologia del midollo osseo e del cariotipo.

E' stata osservata una bassa incidenza (approssimativamente il 3%) di sindromi mielodisplastiche (MDS) o leucemia in pazienti di studi clinici affetti da SCN trattati con filgrastim. Tale evenienza è stata riportata solo in pazienti con neutropenia congenita. Le MDS e la leucemia rappresentano complicazioni naturali della malattia e la loro correlazione con la terapia a base di filgrastim è incerta. Circa il 12% dei pazienti che avevano valutazioni citogenetiche basali normali ha riportato successivamente delle anomalie, compresa la monosomia 7, nel corso di ripetute valutazioni di routine. Se i pazienti con SCN sviluppano anomalie citogenetiche, è necessario soppesare attentamente i rischi e i benefici connessi al proseguimento della terapia con il filgrastim; la somministrazione di filgrastim deve essere interrotta se insorgono MDS o leucemia. Non è noto al momento se il trattamento a lungo termine dei pazienti con SCN possa predisporre tali soggetti ad anomalie citogenetiche, MDS o leucemia. Si raccomanda di effettuare nei pazienti esami morfologici e citogenetici del midollo osseo ad intervalli regolari (circa ogni 12 mesi).

Altre precauzioni speciali

Le cause di neutropenia transitoria, come infezioni virali, devono essere escluse.

L'ingrossamento della milza rappresenta un effetto diretto del trattamento con filgrastim. Negli studi si è osservato che il 31% dei pazienti presentava una splenomegalia palpabile. Incrementi del volume, misurati radiograficamente, sono stati riscontrati precocemente durante la terapia con filgrastim, e tendevano ad un plateau. Si è osservato che le riduzioni della dose rallentano o bloccano la progressione della splenomegalia, mentre nel 3% dei pazienti è stata necessaria una splenectomia. Il

volume della milza deve essere controllato regolarmente. La palpazione addominale dovrebbe essere sufficiente per rilevare incrementi anomali del volume splenico.

In un piccolo numero di pazienti si è verificata ematuria/proteinuria. È necessario quindi effettuare una regolare analisi delle urine allo scopo di monitorare tali eventi.

La sicurezza e l'efficacia del farmaco in neonati e pazienti con neutropenia autoimmune non sono state stabilite.

Precauzioni speciali in pazienti con infezione da HIV

Conta delle cellule ematiche

La conta assoluta dei neutrofili (CAN) deve essere attentamente monitorata, specialmente durante le prime settimane di terapia con filgrastim. Alcuni pazienti possono rispondere molto rapidamente e con un considerevole incremento della conta dei neutrofili alla dose iniziale di filgrastim. Si raccomanda di misurare quotidianamente la CAN durante i primi 2-3 giorni di somministrazione di filgrastim. Successivamente, si raccomanda la misurazione della CAN almeno due volte alla settimana per le prime due settimane, ed in seguito una volta alla settimana o a settimane alterne durante la terapia di mantenimento. Nel corso della somministrazione intermittente di filgrastim alla dose di 30 MUI (300 µg)/die, si possono verificare ampie fluttuazioni nel tempo della CAN del paziente. Per determinare il valore minimo o nadir della CAN di un paziente, si raccomanda di effettuare i prelievi di sangue, per la misurazione della CAN, immediatamente prima di ogni somministrazione programmata di filgrastim.

Rischi associati ad incrementi di dose dei farmaci mielosoppressivi

Il trattamento con filgrastim da solo non preclude l'insorgenza di trombocitopenia ed anemia dovute a farmaci mielosoppressivi. A seguito di possibili aumenti dei dosaggi o del numero di questi farmaci durante la terapia con filgrastim, il paziente potrebbe essere esposto ad un rischio maggiore di sviluppare trombocitopenia ed anemia. Si raccomanda quindi un monitoraggio regolare della conta ematica (vedere sopra).

Mielosoppressione causata da infezioni e neoplasie

La neutropenia può essere dovuta ad infiltrazione midollare di infezioni opportunistiche, come per esempio quella dovuta a *Mycobacterium avium* complex o a neoplasie, come i linfomi. Nei pazienti con midollo osseo infiltrato da infezioni o neoplasie, si deve prendere in considerazione un'adeguata terapia della malattia di base, oltre alla somministrazione del filgrastim per il trattamento della neutropenia. Gli effetti di filgrastim sulla neutropenia dovuta ad infezioni o neoplasie infiltranti il midollo osseo non sono stati stabiliti.

Precauzioni speciali in presenza di anemia falciforme

Sono state riportate crisi di anemia falciforme, in alcuni casi con esito fatale, dopo l'uso del filgrastim in soggetti affetti da questa malattia. I medici devono quindi esercitare cautela durante la somministrazione di filgrastim in pazienti con anemia falciforme, valutando attentamente il rapporto rischi e benefici.

Eccipienti

Tevagrastim contiene sorbitolo. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per siringa preriempita, cioè è praticamente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

La sicurezza e l'efficacia di filgrastim somministrato nello stesso giorno della chemioterapia citotossica mielosoppressiva non sono state stabilite in modo definitivo. Dato che le cellule mieloidi in rapida divisione sono sensibili alla chemioterapia citotossica mielosoppressiva, si sconsiglia l'uso di filgrastim nelle 24 ore precedenti e successive alla chemioterapia. Dati preliminari su un piccolo numero di pazienti trattati contemporaneamente con filgrastim e 5-Fluorouracile indicano che la neutropenia può essere aggravata.

Le possibili interazioni con altri fattori di crescita ematopoietici e citochine non sono ancora state studiate in sperimentazioni cliniche.

Poichè il litio promuove il rilascio dei neutrofili, è probabile che potenzi l'effetto del filgrastim. Sebbene questa interazione non sia stata formalmente studiata, non vi è nessuna evidenza che possa essere dannosa.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati adeguati relativi all'uso di filgrastim in donne in gravidanza. Esistono dati pubblicati in letteratura che dimostrano il passaggio transplacentare di filgrastim nelle donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli uomini è sconosciuto. Filgrastim non deve essere usato durante la gravidanza, salvo evidente necessità.

Allattamento

Non è noto se il filgrastim sia escreto nel latte materno. L'escrezione di filgrastim nel latte non è stata studiata nell'animale. Pertanto deve essere presa la decisione se continuare/interrompere l'allattamento o continuare/interrompere la terapia con il filgrastim tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia con il filgrastim per la donna.

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

Filgrastim altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Se il paziente avverte stanchezza, è necessaria cautela nella guida e nell'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Nel corso di studi clinici, 541 pazienti neoplastici e 188 volontari sani sono stati esposti a Tevagrastim. Il profilo di sicurezza di Tevagrastim osservato in questi studi clinici è risultato sovrapponibile a quello registrato per il prodotto di riferimento utilizzato in questi studi.

La sindrome da perdita capillare, che può essere pericolosa per la vita se il trattamento viene ritardato, è stata riportata non comunemente ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) nei pazienti con tumore sottoposti a chemioterapia e nei donatori sani sottoposti a mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico in seguito alla somministrazione di G-CSF; vedere paragrafo 4.4 e sottoparagrafo "Descrizione di reazioni avverse selezionate" del paragrafo 4.8.

I seguenti effetti indesiderati, con relativa frequenza, sono stati osservati durante il trattamento con filgrastim, sulla base dei dati pubblicati.

La valutazione della frequenza degli effetti indesiderati si basa sulla seguente scala:

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
Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine di gravità decrescente.

Pazienti neoplastici

Negli studi clinici il più frequente effetto indesiderato attribuibile a filgrastim alla dose raccomandata è stato il dolore muscoloscheletrico da lieve a moderato nel 10% dei pazienti e grave nel 3% dei soggetti. Il dolore muscoloscheletrico è normalmente controllabile con gli analgesici standard. Gli effetti indesiderati meno frequenti includono disturbi urinari, prevalentemente disuria da lieve a moderata.

Negli studi clinici randomizzati controllati verso placebo, filgrastim non ha aumentato l'incidenza degli effetti indesiderati associati alla chemioterapia citotossica. Gli effetti indesiderati che si sono presentati con uguale frequenza nei pazienti trattati con filgrastim/chemioterapia e placebo/chemioterapia comprendono nausea e vomito, alopecia, diarrea, astenia, anoressia, mucositi, cefalea, tosse, rash cutaneo, dolore toracico, debolezza generalizzata, mal di gola, stipsi e dolore non specifico.

Con filgrastim, alle dosi raccomandate, si sono verificati aumenti reversibili, dose-dipendenti e di solito di entità lieve o moderata di lattatodeidrogenasi (LDH), fosfatasi alcalina, acido urico sierico e gamma-glutamilttransferasi (GGT) rispettivamente nel 50%, 35%, 25%, e 10% circa dei pazienti trattati.

Occasionalmente si è osservata una riduzione transitoria della pressione sanguigna, che non ha richiesto trattamento clinico.

Sono stati riferiti casi di GvHD e di decesso di pazienti trattati con G-CSF a seguito di trapianto allogenico di midollo osseo (vedere paragrafo 5.1).

Disturbi vascolari, compresi sindrome veno-occlusiva e disturbi dell'omeostasi idrica, sono stati occasionalmente osservati nei pazienti trattati con alte dosi di chemioterapia seguita da trapianto autologo di midollo osseo. La relazione causale con filgrastim non è stata determinata.

Casi molto rari di vasculite cutanea sono stati riportati in pazienti trattati con filgrastim. Il meccanismo della vasculite nei pazienti in terapia con filgrastim è sconosciuto.

E' stata riportata occasionalmente l'insorgenza della sindrome di Sweet (dermatosi febbrile acuta). Comunque, poichè una percentuale significativa di questi pazienti presentava una diagnosi di leucemia - una condizione che notoriamente è associata con la sindrome di Sweet - non è stata stabilita una relazione causale con filgrastim.

In casi singoli si è osservata l'esacerbazione dell'artrite reumatoide.

Sono stati riferiti casi di pseudogotta in pazienti neoplastici trattati con filgrastim.

Rari effetti indesiderati a livello polmonare, quali polmonite interstiziale, edema polmonare e infiltrati polmonari sono stati riportati in alcuni casi, con esiti di insufficienza respiratoria o sindrome da sofferenza respiratoria dell'adulto (ARDS) che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni allergiche: reazioni di tipo allergico, comprese anafilassi, rash cutaneo, orticaria, angioedema, dispnea e ipotensione, verificatesi all'inizio o durante il trattamento, sono state riportate nei pazienti in trattamento con filgrastim. In generale, le segnalazioni di tali reazioni sono state più comuni dopo somministrazione endovenosa. In alcuni casi, la ripresa della somministrazione ha

comportato la ricomparsa dei sintomi, suggerendo così una relazione causale. La somministrazione di filgrastim deve essere definitivamente sospesa nei pazienti che mostrano reazioni allergiche gravi.

Casi isolati di crisi dell'anemia falciforme sono stati riportati in pazienti affetti da tale malattia (vedere paragrafo 4.4).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetto indesiderato
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Molto comune	Elevati livelli di fosfatasi alcalina, LDH, acido urico
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Comune	Cefalea
<i>Patologie vascolari</i>	Raro	Disordini vascolari, aortite
	Non comune	Sindrome da perdita capillare*
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Comune	Tosse, mal di gola
	Molto raro	Infiltrati polmonari
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Molto comune	Nausea/Vomito
	Comune	Stipsi, anoressia, diarrea, mucositi
<i>Patologie epatobiliari</i>	Molto comune	GGT elevate
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Comune	Alopecia, rash cutaneo
	Molto raro	Sindrome di Sweet, vasculite cutanea
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Molto comune	Dolore toracico, dolore muscoloscheletrico
	Molto raro	Esacerbazione dell'artrite reumatoide
<i>Patologie renali e urinarie</i>	Molto raro	Disfunzioni urinarie
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Comune	Astenia, debolezza generalizzata
	Non comune	Dolore non specifico
	Molto raro	Reazione allergica
*Vedere sottoparagrafo "Descrizione di reazioni avverse selezionate" del paragrafo 4.8		

Mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico in donatori sani

L'effetto indesiderato più frequentemente riportato è stato il dolore muscoloscheletrico transitorio da lieve a moderato. E' stata riportata leucocitosi (leucociti > 50 x 10⁹/L) nel 41% dei donatori e trombocitopenia transitoria (piastrine < 100 x 10⁹/L) successiva alla somministrazione di filgrastim, mentre si è osservata leucaferesi nel 35% dei donatori.

Incrementi minori e transitori di fosfatasi alcalina, LDH, SGOT (transaminasi glutammico-ossalacetica sierica) e acido urico sono stati riportati in donatori sani in terapia con filgrastim, senza però comportare conseguenze cliniche.

Molto raramente si è osservato un peggioramento dei sintomi artritici.

Sempre di rado sono stati riportati sintomi indicativi di reazioni allergiche gravi.

Negli studi su donatori di PBPC sono state registrate cefalee, ritenute correlate all'uso di filgrastim.

Casi comuni ma generalmente asintomatici di splenomegalia e casi rarissimi di rottura splenica sono stati osservati in donatori sani ed in pazienti dopo somministrazione del G-CSF (vedere paragrafo 4.4).

Nel caso di donatori sani, sono stati riferiti casi di effetti indesiderati polmonari (emottisi, emorragia polmonare, infiltrazioni polmonari, dispnea e ipossia) nell'esperienza post-marketing (vedere paragrafo 4.4).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetto indesiderato
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Molto comune	Leucocitosi, trombocitopenia
	Non comune	Disturbi alla milza
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Comune	Elevati livelli di fosfatasi alcalina e LDH
	Non comune	Aumento delle SGOT, iperuricemia
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Molto comune	Cefalea
<i>Patologie vascolari</i>	Non comune	Sindrome da perdita capillare*
	Raro	Aortite
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Molto comune	Dolore muscoloscheletrico
	Non comune	Esacerbazione dell'artrite reumatoide
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Non comune	Reazione allergica grave
*Vedere sottoparagrafo "Descrizione di reazioni avverse selezionate" del paragrafo 4.8		

Pazienti con SCN

Sono stati riportati effetti indesiderati correlati alla terapia con filgrastim in pazienti affetti da NCG, e per alcuni di questi la frequenza tende a diminuire con il tempo.

Gli effetti indesiderati più frequenti attribuibili a filgrastim sono stati dolore osseo e dolore muscoloscheletrico generalizzato.

Altri effetti indesiderati includono splenomegalia, che può essere progressiva in una minoranza di casi e trombocitopenia. Cefalea e diarrea sono state riportate subito dopo l'inizio della terapia con filgrastim in meno del 10% dei pazienti. Sono state osservate anche anemia ed epistassi.

Sono stati osservati incrementi transitori, non associati a sintomi clinici, di acido urico, lattatodeidrogenasi e fosfatasi alcalina. Sono state inoltre riportate riduzioni transitorie e moderate della glicemia misurata non a digiuno.

Gli effetti indesiderati, possibilmente correlati alla somministrazione di filgrastim e generalmente riscontrabili in meno del 2% dei pazienti con NCG includevano reazioni a livello del sito di somministrazione, cefalea, epatomegalia, artralgia, alopecia, osteoporosi e rash.

Nel corso di somministrazione prolungata è stata osservata vasculite cutanea in 2% dei pazienti con NCG. In qualche raro caso si è notata proteinuria/ematuria.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetto indesiderato
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Molto comune	Anemia, splenomegalia
	Comune	Trombocitopenia
	Non comune	Disturbi alla milza
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Molto comune	Diminuzione del livello di glucosio, elevati livelli di fosfatasi alcalina e LDH, iperuricemia
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Comune	Cefalea
<i>Patologie vascolari</i>	Raro	Aortite
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Molto comune	Epistassi
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Comune	Diarrea
<i>Patologie epatobiliari</i>	Comune	Epatomegalia
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Comune	Alopecia, vasculite cutanea, dolore nel sito di somministrazione, rash
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Molto comune	Dolore muscoloscheletrico
	Comune	Osteoporosi
<i>Patologie renali e urinarie</i>	Non comune	Ematuria, proteinuria

Pazienti con infezione da HIV

Negli studi clinici, gli unici effetti indesiderati considerati correlati alla somministrazione di filgrastim sono stati dolore muscoloscheletrico, dolore osseo principalmente da lieve a moderato e mialgia. L'incidenza di questi eventi è stata simile a quella riportata nei pazienti neoplastici.

E' stata riportata splenomegalia correlata alla terapia con il filgrastim in < 3% dei pazienti. In tutti i casi si è rivelata di entità da lieve a moderata all'esame fisico e a decorso benigno; nessun paziente ha avuto diagnosi di ipersplenismo e nessun paziente è stato sottoposto a splenectomia. Poiché la splenomegalia rappresenta un evento comune nei pazienti con infezione da HIV ed è presente a vari livelli nella maggior parte dei pazienti con AIDS, la relazione con la somministrazione di filgrastim non è chiara.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetto indesiderato
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Comune	Disturbi alla milza
<i>Patologie vascolari</i>	Raro	Aortite
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Molto comune	Dolore muscoloscheletrico

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Casi di sindrome da perdita capillare sono stati segnalati in fase post-marketing con l'utilizzo di G-CSF. Questi sono generalmente accaduti in pazienti con malattie maligne avanzate, sepsi, che stavano assumendo più farmaci chemioterapici o sottoposti ad aferesi (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del

medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell' [Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

L'interruzione del trattamento con filgrastim provoca generalmente la diminuzione del 50% del numero dei neutrofili circolanti entro 1 o 2 giorni, con un ritorno a livelli normali in 1-7 giorni.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunostimolanti, fattori stimolanti le colonie, codice ATC: L03AA02

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

Il G-CSF umano è una glicoproteina che regola la produzione e il rilascio di neutrofili funzionali dal midollo osseo. Tevagrastim, che contiene r-metHuG-CSF (filgrastim), induce un notevole aumento del numero dei neutrofili periferici entro 24 ore, con un incremento minore dei monociti. In alcuni pazienti affetti da SCN, filgrastim può inoltre indurre un aumento minore del numero degli eosinofili e dei basofili circolanti rispetto ai valori basali; alcuni di questi pazienti possono presentare eosinofilia o basofilia già prima del trattamento. L'aumento del numero dei neutrofili è dose-dipendente nell'ambito posologico raccomandato. I neutrofili prodotti in risposta a filgrastim mostrano una funzionalità normale o aumentata, come dimostrato da tests sulla chemiotassi e sulle proprietà fagocitarie. Al termine del trattamento con filgrastim, il numero dei neutrofili circolanti diminuisce del 50% entro 1-2 giorni, tornando a livelli normali in 1-7 giorni.

L'uso di filgrastim in pazienti che sono stati sottoposti a chemioterapia citotossica induce una significativa riduzione dell'incidenza, della gravità e della durata della neutropenia e della neutropenia febbrile. Il trattamento con filgrastim riduce significativamente la durata della neutropenia febbrile, del trattamento antibiotico e dell'ospedalizzazione dopo chemioterapia di induzione per leucemia mieloide acuta o terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo. L'incidenza di febbre e di infezioni documentate non ha mostrato riduzione in entrambe queste aree. La durata della febbre non si è ridotta dopo terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo.

L'impiego di filgrastim da solo o dopo chemioterapia è in grado di mobilitare le cellule progenitrici emopoietiche del sangue periferico. Queste cellule autologhe progenitrici del sangue periferico (PBPC) possono essere raccolte e reinfuse dopo terapia citotossica ad alte dosi, in alternativa o in aggiunta al trapianto di midollo osseo. L'infusione di PBPC accelera il recupero emopoietico riducendo la durata del rischio di complicazioni emorragiche e la necessità di trasfusioni di piastrine.

I pazienti che hanno ricevuto cellule allogeniche progenitrici del sangue periferico mobilitate con filgrastim, hanno mostrato un recupero ematologico significativamente più rapido; questo ha portato ad una significativa diminuzione nel tempo di recupero delle piastrine, senza supporti aggiuntivi, in confronto al trapianto allogenico di midollo osseo.

Uno studio retrospettivo europeo sull'utilizzo del G-CSF a seguito di trapianto allogenico di midollo osseo in pazienti affetti da leucemia acuta ha indicato un aumento del rischio di GvHD, di mortalità correlata al trattamento (TRM) e di mortalità a seguito della somministrazione del G-CSF. In uno studio retrospettivo internazionale condotto su pazienti affetti da leucemie mieloidi acute e croniche,

non è stato riscontrato alcun effetto sul rischio di GvHD, TRM e di mortalità. Una meta-analisi di studi sui trapianti allogenici, comprendente i risultati di nove studi prospettici randomizzati, 8 studi retrospettivi e 1 studio caso-controllo, non ha segnalato effetti sul rischio di GvHD acuta o cronica o di mortalità precoce correlata al trattamento.

Rischio relativo (IC: 95%) di GvHD e TRM conseguente al trattamento con il G-CSF a seguito di trapianto allogenico di midollo osseo					
<i>Pubblicazione</i>	<i>Periodo dello studio</i>	<i>N</i>	<i>GvHD acuta di grado II-IV</i>	<i>GvHD cronica</i>	<i>TRM</i>
Meta analisi (2003)	1986-2001 ^a	1.198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Studio retrospettivo europeo (2004)	1992-2002 ^b	1.789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Studio retrospettivo internazionale (2006)	1995-2000 ^b	2.110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)
^a L'analisi comprende studi che prevedono il trapianto di midollo osseo durante questo periodo; alcuni studi hanno utilizzato la proteina GM-CSF (fattore stimolante le colonie di granulociti-macrofagi) ^b L'analisi comprende pazienti che hanno subito il trapianto di midollo osseo durante questo periodo					

Prima del trapianto allogenico di PBPC, l'uso di filgrastim per la mobilitazione delle PBPC in donatori sani ha permesso, nella maggior parte dei donatori dopo due leucaferesi, la raccolta di 4×10^6 cellule CD34⁺ per kg di peso corporeo del ricevente. I donatori sani ricevono una dose di 10 µg/kg/die, somministrata per via sottocutanea per 4-5 giorni consecutivi.

L'uso di filgrastim in pazienti pediatriche o adulti con neutropenia cronica grave (NCG) (neutropenia congenita grave, ciclica o idiopatica) induce un incremento prolungato della conta assoluta dei neutrofili nel sangue periferico ed una riduzione degli episodi infettivi e degli eventi correlati.

L'utilizzo di filgrastim in pazienti con infezione da HIV mantiene la conta dei neutrofili a livelli normali, permettendo così la somministrazione di farmaci antivirali e/o mielosoppressivi ai dosaggi programmati. Non esistono evidenze che comprovino che i pazienti con infezione da HIV trattati con il filgrastim registrino un incremento della replicazione dell'HIV.

Come con altri fattori di crescita emopoietici, il G-CSF ha mostrato proprietà *in vitro* stimolanti sulle cellule endoteliali umane.

L'efficacia e la sicurezza di Tevagrastim sono state valutate in studi randomizzati, controllati e di fase III in pazienti con tumore al seno, tumore al polmone e Linfoma Non-Hodgkin. Non si sono evidenziate differenze apprezzabili tra Tevagrastim e il prodotto di riferimento per quel che concerne la durata della neutropenia grave e l'incidenza della neutropenia febbrile.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Studi randomizzati, in singolo-cieco, in dose singola con disegno crossover condotti su 196 volontari sani hanno mostrato che il profilo farmacocinetico di Tevagrastim risultava comparabile a quello del prodotto di riferimento dopo somministrazione sottocutanea ed endovenosa.

La clearance di filgrastim ha mostrato di seguire una farmacocinetica di primo ordine sia dopo somministrazione sottocutanea che endovenosa. L'emivita di eliminazione di filgrastim è di circa 3,5 ore, con una velocità di clearance pari a circa 0,6 mL/min/kg. L'infusione continua con il filgrastim per un periodo fino a 28 giorni in pazienti sottoposti a trapianto autologo di midollo osseo,

non ha evidenziato accumulo del farmaco ed ha mostrato un'emivita di eliminazione comparabile. Esiste una correlazione lineare positiva tra la dose e la concentrazione plasmatica di filgrastim, somministrato sia per via sottocutanea che endovenosa. A seguito della somministrazione sottocutanea delle dosi raccomandate, le concentrazioni sieriche si sono mantenute al di sopra di 10 ng/mL per 8-16 ore. Il volume di distribuzione nel sangue è di circa 150 mL/kg.

Nei pazienti neoplastici, il profilo farmacocinetico di Tevagrastim e del prodotto di riferimento è risultato comparabile sia dopo somministrazione sottocutanea singola che ripetuta.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di *safety pharmacology*, genotossicità e tolleranza locale.

I dati preclinici derivanti da studi convenzionali sulla tossicità a dosi ripetute rivelano gli effetti farmacologici attesi, compresi aumenti del numero dei leucociti, iperplasia mieloide a livello del midollo osseo, emopoiesi extramidollare e splenomegalia.

Non sono stati osservati effetti sulla fertilità dei ratti maschi e femmine o sulla gestazione nei ratti. Non ci sono dati provenienti da studi condotti su ratti e conigli che depongano per una teratogenicità di filgrastim. Nei conigli si è osservata una maggiore incidenza di perdita degli embrioni, sebbene non siano state notate malformazioni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido acetico glaciale
Sodio idrossido
Sorbitolo (E420)
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Tevagrastim non deve essere diluito con soluzioni saline.

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Filgrastim diluito può essere adsorbito da materiali in vetro e plastica, tranne se diluito, come menzionato nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

Dopo la diluizione: la stabilità chimica e fisica della soluzione diluita per infusione è stata dimostrata per 24 ore a temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero superare le 24 ore a temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, a meno che la diluizione avvenga in condizioni asettiche controllate e convalidate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa preriempita (vetro di tipo I) con ago per iniezione (acciaio inossidabile), con o senza dispositivo di sicurezza per l'ago.

Confezioni contenenti 1, 5 o 10 siringhe preriempite con 0,8 mL di soluzione o confezione multipla contenente 10 (2 confezioni da 5) siringhe preriempite con 0,8 mL di soluzione.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

In caso di necessità, Tevagrastim può essere diluito in soluzione glucosata per infusione a 50 mg/mL (5%).

Diluizioni con concentrazione finale inferiore a 0,2 MUI (2 µg) per mL non sono raccomandate in nessuna circostanza.

La soluzione deve essere ispezionata visualmente prima dell'uso. Possono essere utilizzate solo soluzioni limpide e senza particelle.

Per i pazienti trattati con filgrastim diluito ad una concentrazione inferiore a 1,5 MUI (15 µg) per mL, si deve aggiungere albumina umana sierica (HSA) fino alla concentrazione finale di 2 mg/mL.

Esempio: In un volume finale da iniettare pari a 20 mL, dosi totali di filgrastim inferiori a 30 MUI (300 µg) devono essere somministrati aggiungendo 0,2 mL di soluzione di albumina umana a 200 mg/mL (20%).

Tevagrastim diluito in soluzione glucosata a 50 mg/mL (5%) è compatibile con il vetro e con numerose materie plastiche compresi PVC, poliolefina (un copolimero del polipropilene e del polietilene) e polipropilene.

Tevagrastim non contiene conservanti. In vista di un possibile rischio di contaminazione microbica, le siringhe di Tevagrastim sono solamente monouso.

L'esposizione accidentale a temperature gelide non influenza negativamente la stabilità di Tevagrastim

Uso della siringa preriempita con dispositivo di sicurezza per l'ago.

Il dispositivo di sicurezza per l'ago ricopre l'ago dopo l'iniezione e impedisce all'operatore di ferirsi. Il dispositivo non interferisce con l'uso normale della siringa. Premere lentamente e in maniera uniforme sullo stantuffo fino al rilascio dell'intera dose e fino a quando lo stantuffo non può essere premuto ulteriormente. Allontanare la siringa dal paziente continuando a premere sullo stantuffo. Il dispositivo di sicurezza ricopre l'ago non appena lo stantuffo viene rilasciato.

Uso della siringa preriempita senza dispositivo di sicurezza per l'ago.

Somministrare la dose secondo la procedura standard.

Smaltimento

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

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Germania

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

EU/1/08/445/005
EU/1/08/445/006
EU/1/08/445/007
EU/1/08/445/008
EU/1/08/445/012
EU/1/08/445/013
EU/1/08/445/014

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 Settembre 2008
Data del rinnovo più recente: 19 luglio 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della 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

SICOR Biotech UAB
Molètu pl. 5
08409 Vilnius
Lituania

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Paesi Bassi

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)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2010/84/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

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 gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio – Siringa preriempita

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tevagrastim 30 MUI/0,5 mL soluzione iniettabile o per infusione

Filgrastim

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 30 milioni di unità internazionali [MUI] (300 microgrammi) di filgrastim in 0,5 mL (60 MUI/mL, 600 microgrammi/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio idrossido, acido acetico glaciale, sorbitolo, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile o per infusione

1 siringa preriempita con 0,5 mL

5 siringhe preriempite con 0,5 mL

10 siringhe preriempite con 0,5 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Usò sottocutaneo ed endovenoso.

Solo monouso.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Dopo la diluizione usare entro 24 ore.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

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**

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Germania

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

EU/1/08/445/001 1 siringa preriempita
EU/1/08/445/002 5 siringhe preriempite
EU/1/08/445/004 10 siringhe preriempite

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

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

Tevagrastim 30 MUI/0,5 mL

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio – Siringa preriempita

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tevagrastim 48 MUI/0,8 mL soluzione iniettabile o per infusione

Filgrastim

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 48 milioni di unità internazionali [MUI] (480 microgrammi) di filgrastim in 0,8 mL (60 MUI/mL, 600 microgrammi/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio idrossido, acido acetico glaciale, sorbitolo, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile o per infusione

1 siringa preriempita con 0,8 mL

5 siringhe preriempite con 0,8 mL

10 siringhe preriempite con 0,8 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Usò sottocutaneo ed endovenoso.

Solo monouso.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Dopo la diluizione usare entro 24 ore.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

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**

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Germania

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

EU/1/08/445/005 1 siringa preriempita
EU/1/08/445/006 5 siringhe preriempite
EU/1/08/445/008 10 siringhe preriempite

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

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

Tevagrastim 48 MUI/0,8 mL

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio– Siringa preriempita con dispositivo di sicurezza per l'ago

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tevagrastim 30 MUI/0,5 mL soluzione iniettabile o per infusione

Filgrastim

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 30 milioni di unità internazionali [MUI] (300 microgrammi) di filgrastim in 0,5 mL (60 MUI/mL, 600 microgrammi/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio idrossido, acido acetico glaciale, sorbitolo, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile o per infusione

1 siringa preriempita con 0,5 mL con dispositivo di sicurezza per l'ago

5 siringhe preriempite con 0,5 mL con dispositivo di sicurezza per l'ago

10 siringhe preriempite con 0,5 mL con dispositivo di sicurezza per l'ago

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Usò sottocutaneo ed endovenoso.

Solo monouso.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Dopo la diluizione usare entro 24 ore.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

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**

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Germania

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

EU/1/08/445/009 1 siringa preriempita con dispositivo di sicurezza per l'ago
EU/1/08/445/010 5 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza per l'ago
EU/1/08/445/011 10 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza per l'ago

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

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

Tevagrastim 30 MUI/0,5 mL

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio – Siringa preriempita con dispositivo di sicurezza per l'ago

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tevagrastim 48 MUI/0,8 mL soluzione iniettabile o per infusione

Filgrastim

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 48 milioni di unità internazionali [MUI] (480 microgrammi) di filgrastim in 0,8 mL (60 MUI/mL, 600 microgrammi/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio idrossido, acido acetico glaciale, sorbitolo, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile o per infusione

1 siringa preriempita con 0,8 mL con dispositivo di sicurezza per l'ago

5 siringhe preriempite con 0,8 mL con dispositivo di sicurezza per l'ago

10 siringhe preriempite con 0,8 mL con dispositivo di sicurezza per l'ago

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Usò sottocutaneo ed endovenoso.

Solo monouso.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Dopo la diluizione usare entro 24 ore.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

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**

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Germania

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

EU/1/08/445/012 1 siringa preriempita con dispositivo di sicurezza per l'ago
EU/1/08/445/013 5 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza per l'ago
EU/1/08/445/014 10 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza per l'ago

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

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

Tevagrastim 48 MUI/0,8 mL

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:

SN:

NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Etichetta esterna sulle confezioni multiple con Blue Box

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tevagrastim 30 MUI/0,5 mL soluzione iniettabile o per infusione

Filgrastim

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 30 milioni di unità internazionali [MUI] (300 microgrammi) di filgrastim in 0,5 mL (60 MUI/mL, 600 microgrammi/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio idrossido, acido acetico glaciale, sorbitolo, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile o per infusione

Confezione multipla: 10 (2 confezioni da 5) siringhe preriempite contenenti 0,5 mL.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo ed endovenoso.

Solo monouso.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Dopo la diluizione usare entro 24 ore.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

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

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Germania

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

EU/1/08/445/003 2 x 5 siringhe preriempite

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Etichetta esterna sulle confezioni multiple con Blue Box

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tevagrastim 48 MUI/0,8 mL soluzione iniettabile o per infusione

Filgrastim

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 48 milioni di unità internazionali [MUI] (480 microgrammi) di filgrastim in 0,8 mL (60 MUI/mL, 600 microgrammi/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio idrossido, acido acetico glaciale, sorbitolo, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile o per infusione

Confezione multipla: 10 (2 confezioni da 5) siringhe preriempite contenenti 0,8 mL.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo ed endovenoso.

Solo monouso.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Dopo la diluizione usare entro 24 ore.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

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

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Germania

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

EU/1/08/445/007 2 x 5 siringhe preriempite

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO INTERMEDIO

Cartone confezione multipla – Senza Blue Box

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tevagrastim 30 MUI/0,5 mL soluzione iniettabile o per infusione

Filgrastim

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 30 milioni di unità internazionali [MUI] (300 microgrammi) di filgrastim in 0,5 mL (60 MUI/mL, 600 microgrammi/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio idrossido, acido acetico glaciale, sorbitolo, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile o per infusione

5 siringhe preriempite contenenti 0,5 mL. Componente di una confezione multipla, non vendibile separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo ed endovenoso.

Solo monouso.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Dopo la diluizione usare entro 24 ore.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

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

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Germania

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

EU/1/08/445/003 2 x 5 siringhe preriempite

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Tevagrastim 30 MUI/0,5 mL

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO INTERMEDIO

Cartone confezione multipla – Senza Blue Box

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tevagrastim 48 MUI/0,8 mL soluzione iniettabile o per infusione

Filgrastim

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 48 milioni di unità internazionali [MUI] (480 microgrammi) di filgrastim in 0,8 mL (60 MUI/mL, 600 microgrammi/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio idrossido, acido acetico glaciale, sorbitolo, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile o per infusione

5 siringhe preriempite contenenti 0,8 mL. Componente di una confezione multipla, non vendibile separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo ed endovenoso.

Solo monouso.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Dopo la diluizione usare entro 24 ore.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

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

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Germania

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

EU/1/08/445/007 2 x 5 siringhe preriempite

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica .

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Tevagrastim 48 MUI/0,8 mL

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

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

Siringa preriempita

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

Tevagrastim 30 MUI/0,5 mL soluzione iniettabile o per infusione

Filgrastim

s.c.

e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,5 mL

6. ALTRO

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

Siringa preriempita

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

Tevagrastim 48 MUI/0,8 mL soluzione iniettabile o per infusione

Filgrastim

s.c.

e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,8 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Tevagrastim 30 MUI/0,5 mL soluzione iniettabile o per infusione Tevagrastim 48 MUI/0,8 mL soluzione iniettabile o per infusione

Filgrastim

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Tevagrastim e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Tevagrastim
3. Come usare Tevagrastim
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Tevagrastim
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
7. Informazioni per eseguire l'autoiniezione
8. Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari

1. Che cos'è Tevagrastim e a cosa serve

Che cos'è Tevagrastim

Tevagrastim contiene il principio attivo filgrastim. Filgrastim è una proteina prodotta dalla biotecnologia in un batterio chiamato *Escherichia coli*. Appartiene ad un gruppo di proteine chiamate citochine ed è molto simile ad una proteina naturale (il fattore stimolante colonie granulocitarie [G-CSF]) prodotta dal nostro stesso organismo. Filgrastim stimola il midollo osseo (il tessuto dove si formano nuove cellule ematiche) a produrre più cellule ematiche, specialmente alcuni tipi di globuli bianchi. I globuli bianchi sono importanti perché aiutano l'organismo a combattere le infezioni.

A cosa serve Tevagrastim

Il medico le ha prescritto Tevagrastim per aiutare il suo organismo a produrre più globuli bianchi. Il medico le spiegherà perché è in trattamento con Tevagrastim. Tevagrastim è utile in diverse patologie, come le seguenti:

- chemioterapia;
- trapianto del midollo osseo;
- neutropenia cronica grave (bassa conta di globuli bianchi);
- neutropenia in pazienti con infezione da HIV;
- mobilizzazione delle cellule staminali del sangue periferico (per la donazione di cellule staminali).

2. Cosa deve sapere prima di usare Tevagrastim

Non usi Tevagrastim

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

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Tevagrastim.

- se compaiono tosse, febbre e difficoltà respiratorie. Potrebbero essere una conseguenza di un disturbo polmonare (vedere paragrafo "4. Possibili effetti indesiderati")
- se ha l'anemia falciforme (una malattia ereditaria caratterizzata da globuli rossi a forma di falce).
- se avverte dolore nella parte superiore sinistra dell'addome o dolore alla scapola. Potrebbero essere conseguenza di un disturbo alla milza (vedere paragrafo "4. Possibili effetti indesiderati").
- se ha determinate malattie del sangue (ad es. sindrome di Kostman, sindrome mielodisplastica, diversi tipi di leucemia).
- se ha l'osteoporosi. Il medico potrebbe controllare a intervalli regolari la densità ossea.
- se soffre di una qualsiasi altra malattia, in particolare se crede di avere un'infezione.

È stata segnalata raramente infiammazione dell'aorta (il grande vaso sanguigno che trasporta il sangue dal cuore al resto dell'organismo) in pazienti oncologici e persone sane. I sintomi possono includere febbre, dolore addominale, malessere, dolore alla schiena e aumento dei marcatori dell'infiammazione. Informi il medico se si presentano tali sintomi.

Informi il medico o l'infermiere del trattamento con Tevagrastim se deve sottoporsi a un esame che prevede l'acquisizione di immagini delle ossa.

Durante il trattamento con Tevagrastim deve eseguire degli esami del sangue regolari per contare il numero dei neutrofili e di altri globuli bianchi presenti nel suo sangue. Il risultato di tali esami potrà indicare al medico se il trattamento sta funzionando bene e se deve essere proseguito.

Altri medicinali e Tevagrastim

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Non usi Tevagrastim nelle 24 ore precedenti o seguenti la chemioterapia.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Tevagrastim non è stato studiato in donne in gravidanza. Perciò, il medico potrebbe decidere di non prescrivere questo medicinale.

Non è noto se filgrastim sia escreto nel latte materno. Pertanto, il medico può decidere di sospendere l'uso di questo medicinale mentre sta allattando.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Se avverte stanchezza, non guidi e non utilizzi utensili o macchinari..

Tevagrastim contiene sorbitolo e sodio

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di usare questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per siringa preriempita, cioè è praticamente "senza sodio".

3. Come usare Tevagrastim

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

La dose raccomandata è

La quantità di Tevagrastim da assumere dipende dalla sua patologia e dal suo peso corporeo. Il medico le dirà quando smettere di usare Tevagrastim. E' abbastanza normale seguire diversi cicli di trattamento con Tevagrastim.

Tevagrastim e chemioterapia

La dose abituale è di 0,5 milioni di unità internazionali (MUI) al giorno per chilogrammo di peso corporeo. Per esempio, se lei pesa 60 kg, la sua dose giornaliera sarà di 30 milioni di unità internazionali (MUI). La prima dose di Tevagrastim viene somministrata di solito almeno 24 ore dopo la chemioterapia. Il trattamento avrà in genere una durata di 14 giorni. Tuttavia, alcune patologie potrebbero richiedere trattamenti più lunghi, fino a circa un mese.

Tevagrastim e trapianto di midollo osseo

La dose usuale iniziale è di 1 milione di unità internazionali (MUI) al giorno per chilogrammo di peso corporeo. Per esempio, se lei pesa 60 kg, la sua dose giornaliera sarà di 60 milioni di unità internazionali (MUI). La prima dose di Tevagrastim viene somministrata di solito almeno 24 ore dopo la chemioterapia ma entro 24 ore dalla trasfusione di midollo osseo. Il medico eseguirà degli esami del sangue giornalmente per controllare gli effetti del trattamento e per individuare la dose più appropriata per lei. Il trattamento verrà interrotto quando i suoi globuli bianchi avranno raggiunto il giusto livello nel sangue.

Tevagrastim e neutropenia cronica grave

La dose usuale iniziale oscilla tra 0,5 milioni e 1,2 milioni di unità internazionali (MUI) al giorno per chilogrammo di peso corporeo come dose singola o suddivisa. Il medico poi eseguirà degli esami del sangue per verificare gli effetti del trattamento e per decidere quale dose è più appropriata per lei. La neutropenia richiede un trattamento a lungo termine con Tevagrastim.

Tevagrastim e neutropenia in pazienti con infezione da HIV

La dose abituale iniziale oscilla tra 0,1 e 0,4 milioni di unità internazionali (MUI) al giorno per chilogrammo di peso corporeo. Il medico controllerà i suoi valori ematici regolarmente, per verificare il corso del trattamento. Una volta che il numero dei globuli bianchi è rientrato nella norma, è possibile ridurre la frequenza della dose a meno di una volta al giorno. Il medico continuerà a controllare regolarmente i suoi valori ematici e le raccomanderà la dose più adatta. Per mantenere un numero normale di globuli bianchi nel sangue potrebbe rendersi necessario un trattamento a lungo termine con Tevagrastim.

Tevagrastim e mobilizzazione di cellule staminali del sangue periferico

Se deve prelevare le sue cellule staminali per un autotrapianto, la dose abituale oscilla tra 0,5 milioni e 1 milione di unità internazionali (MUI) al giorno per chilogrammo di peso corporeo. Il trattamento con Tevagrastim durerà fino a 2 settimane, e solo in casi eccezionali sarà necessario un trattamento più prolungato. Il medico controllerà i suoi valori ematici per determinare il momento migliore per il prelievo delle cellule staminali.

Se lei è invece donatore di cellule staminali, destinate ad un'altra persona, la dose abituale è di 1 milione di unità internazionali (MUI) al giorno per chilogrammo di peso corporeo. Il trattamento con Tevagrastim avrà una durata di 4-5 giorni.

Modo di somministrazione

Il medicinale viene somministrato per iniezione, sia mediante infusione endovenosa (e.v.) (fleboclisi) o iniezione sottocutanea (s.c.) (nel tessuto appena sotto la pelle). Se lei è in trattamento con iniezione sottocutanea, il medico può suggerirle di eseguire personalmente le iniezioni. Il medico stesso o un'infermiera le forniranno istruzioni in merito. Non cerchi di autoiniettarsi il medicinale senza aver ricevuto questo addestramento. Alcune informazioni al riguardo le può trovare nella parte finale di questo foglio illustrativo, ma il trattamento appropriato della sua malattia richiede una stretta e costante cooperazione col medico.

Se usa più Tevagrastim di quanto deve

Se usa più Tevagrastim di quanto deve, contatti il medico o il farmacista al più presto.

Se dimentica di usare Tevagrastim

Non usi una dose doppia per compensare la dimenticanza di una iniezione.

Se interrompe il trattamento con Tevagrastim

Prima di interrompere il trattamento con Tevagrastim, consulti il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati importanti

- Sono state segnalate reazioni allergiche come eruzione cutanea, rigonfiamenti della pelle con prurito e gravi reazioni allergiche con debolezza, calo della pressione del sangue, difficoltà a respirare e gonfiore del viso. Se crede di avere questo tipo di reazione, deve interrompere l'iniezione di Tevagrastim e rivolgersi immediatamente al medico.
- Sono stati segnalati aumenti di volume della milza e casi di rottura della milza. Alcuni casi di rottura della milza hanno avuto esito letale. È importante contattare immediatamente il medico se avverte ***dolore alla parte superiore sinistra dell'addome o alla spalla sinistra***, perché può essere un segno di problemi a carico della milza.
- Tosse, febbre e difficoltà a respirare o dolore durante la respirazione possono essere segni di gravi effetti indesiderati a carico dei polmoni, come polmonite e sindrome da distress respiratorio acuto, che possono essere fatali. Se ha la febbre o uno qualsiasi di questi sintomi, è importante che contatti immediatamente il medico.
- È importante contattare immediatamente il medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati o una combinazione di essi:
gonfiore o tumefazione, che può essere associata a minzione meno frequente, difficoltà respiratorie, gonfiore addominale e sensazione di pienezza, e una sensazione generale di stanchezza. Questi sintomi di solito si sviluppano in modo rapido.
Questi potrebbero essere i sintomi di una condizione non comune (può riguardare fino a 1 persona su 100) chiamata "sindrome da perdita capillare", che causa la fuoriuscita di sangue dai piccoli vasi sanguigni all'interno del corpo e che necessita di cure mediche urgenti.
- Se è affetto da anemia falciforme, si ricordi di informare il medico prima di iniziare la terapia con Tevagrastim. Si sono verificate crisi di anemia falciforme in alcuni pazienti con questa malattia che erano stati trattati con filgrastim.
- Tra gli effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10), filgrastim può causare dolore osseo e muscolare. Chieda al medico quali medicinali può prendere in questi casi.

Potrebbero comparire anche i seguenti effetti indesiderati:

Nei pazienti affetti da cancro

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10):

- livelli elevati di alcuni enzimi epatici o ematici, livelli ematici elevati di acido urico;
- nausea, vomito;
- dolore toracico.

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

- cefalea;
- tosse, mal di gola;
- stipsi, perdita dell'appetito, diarrea, mucosite (infiammazione dolorosa e ulcerazione delle membrane mucose che rivestono il tratto digestivo);
- perdita di capelli, eruzione cutanea;
- stanchezza, debolezza generalizzata.

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100):

- dolore imprecisato.

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1.000):

- disturbi vascolari che possono causare dolore, arrossamento e rigonfiamento degli arti.
- infiammazione dell'aorta (il grande vaso sanguigno che trasporta il sangue dal cuore al resto dell'organismo), vedere paragrafo 2.

Molto raro (può interessare fino a 1 persona su 10.000):

- lesioni dolorose in rilievo di color prugna localizzate agli arti (talvolta al viso e al collo) con febbre (sindrome di Sweet); infiammazione dei vasi sanguigni, spesso con eruzione cutanea;
- peggioramento delle malattie reumatiche;
- dolore o difficoltà ad urinare

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- rigetto del trapianto di midollo osseo;
- transitorio calo della pressione sanguigna;
- dolori e gonfiori articolari simili a quelli della gotta.

Nei donatori sani di cellule staminali

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10):

- aumento dei globuli bianchi; riduzione delle piastrine, che aumenta il rischio di emorragia o di formazioni di lividi;
- cefalea.

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

- livelli elevati di alcuni enzimi ematici.

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100):

- livelli elevati di alcuni enzimi epatici, livelli ematici elevati di acido urico;
- peggioramento delle malattie reumatiche.

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1.000):

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

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- tosse, febbre, difficoltà a respirare o tosse con emissione di sangue.

Nei pazienti con grave neutropenia cronica

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10):

- riduzione dei globuli rossi, che può rendere pallida la pelle e causare debolezza o affanno;
- bassi livelli di glucosio nel sangue; livelli elevati di alcuni enzimi ematici, livelli ematici elevati di acido urico;
- perdita di sangue dal naso.

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

- riduzione delle piastrine, che aumenta il rischio di emorragia o di formazioni di lividi;
- cefalea;
- diarrea;
- ingrossamento del fegato;
- perdita di capelli; infiammazione dei vasi sanguigni, spesso con eruzione cutanea; dolore nella sede di somministrazione; eruzione cutanea;
- perdita ossea di calcio, dolore articolare.

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100):

- presenza di sangue e di proteine nelle urine.

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1.000):

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

Nei pazienti con infezione da HIV

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1.000):

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

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Tevagrastim

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 sulla siringa preriempita dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

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

Non usi questo medicinale se nota che il liquido appare torbido o con particelle visibili.

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 Tevagrastim

- Il principio attivo è il filgrastim. Ogni mL di soluzione per iniezione o infusione contiene 60 milioni di unità internazionali [MUI] (600 microgrammi) di filgrastim.
Tevagrastim 30 MUI/0,5 mL: Ogni siringa preriempita contiene 30 milioni di unità internazionali [MUI] (300 microgrammi) di filgrastim in 0,5 mL di soluzione.
Tevagrastim 48 MUI/0,8 mL: Ogni siringa preriempita contiene 48 milioni di unità internazionali [MUI] (480 microgrammi) di filgrastim in 0,8 mL di soluzione.
- Gli altri componenti sono: Sodio idrossido, acido acetico glaciale, sorbitolo, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Tevagrastim e contenuto della confezione

Tevagrastim è una soluzione iniettabile o per infusione contenuta in una siringa preriempita. Tevagrastim è una soluzione limpida e incolore. Ogni siringa preriempita contiene 0,5 mL o 0,8 mL di soluzione.

Tevagrastim è disponibile in confezioni da 1, 5 o 10 siringhe preriempite o confezioni multiple da 10 (2 confezioni da 5) siringhe preriempite con ago per iniezione, con o senza dispositivo di sicurezza per l'ago.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Germania

Produttore

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Paesi Bassi

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 0203

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG,
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Eesti

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 02 89 17 98 1

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 007

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 26 79 11

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

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

7. Informazioni per eseguire l'autoiniezione

Questo paragrafo contiene le informazioni necessarie per praticare un'autoiniezione di Tevagrastim. E' importante che non cerchi di eseguire da solo l'iniezione senza prima aver ricevuto dal medico o dall'infermiera istruzioni adeguate al riguardo. Se ha qualsiasi dubbio su come praticare l'iniezione o desidera avere altre informazioni, chiedi consiglio al medico o al farmacista.

E' importante che getti le siringhe usate in un apposito contenitore a prova di puntura.

Come eseguire l'autoiniezione di Tevagrastim

L'iniezione deve essere praticata nel tessuto sottostante la pelle: questo metodo è conosciuto come iniezione sottocutanea. E' necessario che esegua l'iniezione circa allo stesso orario ogni giorno.

Attrezzatura richiesta

Per praticare un'iniezione sottocutanea deve utilizzare:

- una siringa preriempita di Tevagrastim;
- cotone imbevuto di alcol o disinfettante equivalente;
- contenitore a prova di puntura (contenitore di plastica fornito dall'ospedale o dalla farmacia), in modo da poter smaltire la siringa usata in sicurezza.

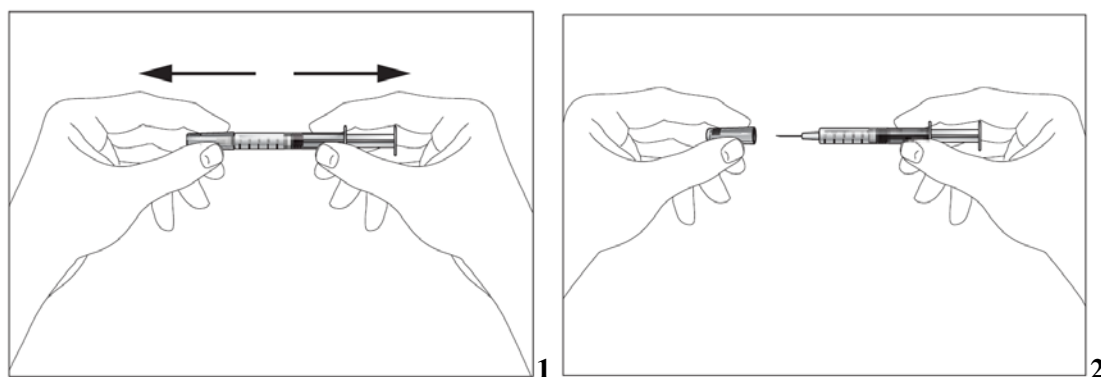
Cosa fare prima di praticare un'autoiniezione sottocutanea di Tevagrastim

1. Cerchi di iniettarsi il medicinale circa alla stessa ora ogni giorno.
2. Tolga la siringa preriempita di Tevagrastim dal frigorifero.
3. Controlli la data di scadenza (Scad.) riportata sull'etichetta della siringa preriempita. Non usi la siringa se la data supera l'ultimo giorno del mese indicato.
4. Controlli l'aspetto di Tevagrastim. Deve apparire come un liquido limpido e trasparente. Se nota delle particelle all'interno, non usi la siringa.
5. Per eseguire l'iniezione con più facilità, tolga la siringa preriempita dal frigo e la lasci esposta per 30 minuti a temperatura ambiente, oppure tenga in mano delicatamente la siringa per alcuni minuti. Non riscaldi Tevagrastim in nessun altro modo (per es. tramite il forno a microonde o in acqua calda).
6. **Non** rimuova il cappuccio della siringa fino al momento dell'iniezione.
7. **Lavi accuratamente le mani.**
8. Trovi un posto confortevole e ben illuminato e sistemi tutto l'occorrente a portata di mano (la siringa preriempita di Tevagrastim, il cotone imbevuto di alcol ed il contenitore a prova di puntura).

Come preparare l'iniezione di Tevagrastim

Prima di eseguire l'iniezione di Tevagrastim, deve procedere come segue:

1. Tenga la siringa con le due mani e tolga delicatamente il cappuccio dall'ago, senza ruotare. Tiri orizzontalmente, come mostrato nelle figure 1 e 2. Non tocchi l'ago e non spinga lo stantuffo.

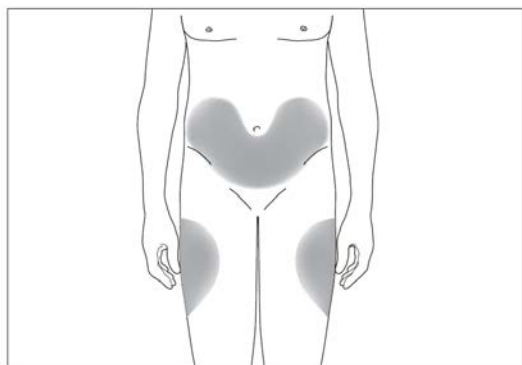


2. Potrebbe notare una piccola bolla d'aria all'interno della siringa preriempita. Se sono presenti delle bolle d'aria, picchietti delicatamente con le dita la siringa, fino a quando le bolle d'aria risalgono in superficie verso la parte alta della siringa. Tenendo la siringa rivolta verso l'alto, espella l'aria dalla siringa spingendo lo stantuffo verso l'alto.
3. Sulla siringa è incisa una scala graduata. Spinga lo stantuffo fino al numero (mL) sulla siringa che corrisponde alla dose prescritta di Tevagrastim.
4. Controlli ancora, per assicurarsi che la siringa contenga la dose corretta di Tevagrastim.
5. La siringa preriempita è ora pronta per l'uso.

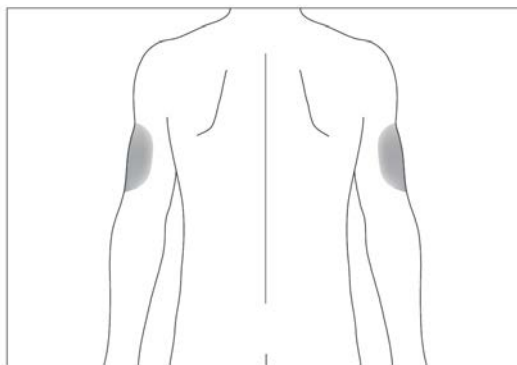
Dove praticare l'iniezione

Le aree del corpo più adatte per praticare l'iniezione sono:

- la parte alta delle cosce; e
- l'addome, tranne l'area intorno all'ombelico (vedere figura 3).



3



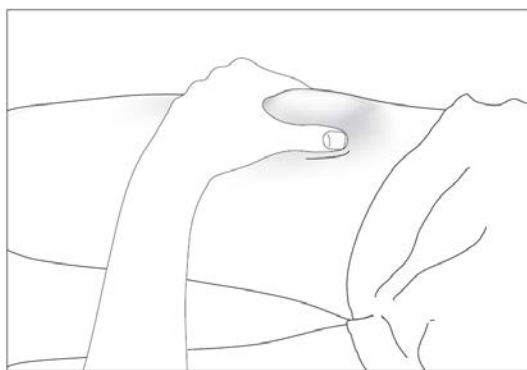
4

Se l'iniezione viene eseguita da un'altra persona, il medicinale può essere iniettato anche nella parte posteriore delle braccia (vedere figura 4).

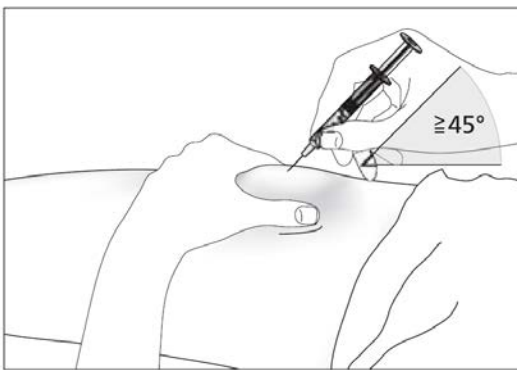
E' preferibile cambiare ogni giorno il sito di iniezione, per evitare rischi di indurimento nella sede di somministrazione.

Come praticare l'iniezione

1. Disinfetti il sito di iniezione usando un batuffolo di cotone imbevuto di alcol e prenda la pelle tra il pollice e l'indice, senza comprimere (vedere figura 5).
2. Inserisca l'ago completamente dentro la pelle, come mostrato dall'infermiera o dal medico (vedere figura 6).
3. Tiri lentamente lo stantuffo per controllare che non sia stato punto un vaso sanguigno. Se nota del sangue nella siringa, rimuova l'ago dalla pelle e lo reinserisca in un'altra area.
4. Inietti il liquido lentamente ed in modo uniforme, sempre tenendo la pelle premuta.
5. Inietti solo la dose indicata dal medico.
6. Dopo aver iniettato il liquido, rimuova l'ago e lasci andare la pelle.
7. Usi una siringa per ogni singola iniezione. Non utilizzi Tevagrastim rimasto nella siringa.



5



6

Ricordi

Se ha qualsiasi dubbio o problema, non esiti a contattare il medico o l'infermiere per un aiuto o un consiglio.

Smaltimento delle siringhe usate

- Non rimetta il cappuccio sugli aghi usati.
- Riponga le siringhe usate all'interno del contenitore a prova di puntura e conservi il contenitore fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

- Per smaltire il contenitore a prova di puntura pieno di siringhe usate, segua le istruzioni fornite dal medico, dall'infermiera o dal farmacista
- Non getti mai le siringhe usate all'interno dei normali contenitori per i rifiuti domestici.

8. Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari

Tevagrastim non contiene conservanti. Per evitare possibili rischi di contaminazione microbica, le siringhe di Tevagrastim sono esclusivamente monouso.

L'esposizione accidentale a temperature di congelamento non produce effetti negativi sulla stabilità di Tevagrastim.

Tevagrastim non deve essere diluito con soluzione di cloruro di sodio. Questo prodotto medicinale non deve essere mischiato con altri medicinali, tranne quelli indicati di seguito. Filgrastim diluito può essere adsorbito dal vetro e materiali plastici, tranne se diluito come specificato di seguito.

Se necessario, Tevagrastim può essere diluito in 50 mg/mL (5%) di soluzione glucosata per infusione. Non è raccomandata in nessuna circostanza una diluizione con concentrazione finale inferiore a 0,2 MUI (2 µg) per mL. La soluzione deve essere ispezionata visivamente prima dell'uso. Possono essere usate solo soluzioni limpide, senza particelle visibili. Nel caso di pazienti trattati con filgrastim diluito a concentrazioni inferiori a 1,5 MUI (15 µg) per mL, si deve aggiungere sieroalbumina umana (HSA) ad una concentrazione finale di 2 mg/mL. Esempio: In un volume di iniezione finale pari a 20 mL, dosi totali di filgrastim inferiori a 30 MUI (300 µg) devono essere somministrate con l'aggiunta di 0,2 mL di sieroalbumina umana a 200 mg/mL (20%). Quando viene diluito in 50 mg/mL (5%) di soluzione glucosata per infusione, Tevagrastim è compatibile con il vetro e numerosi materiali plastici, compreso PVC, poliolefina (un copolimero del polipropilene e del polietilene) e polipropilene.

Dopo la diluizione: La stabilità "in use" chimica e fisica della soluzione diluita per infusione è stata dimostrata per 24 ore a temperature tra i 2 °C e gli 8 °C. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare le 24 ore a temperatura tra i 2 °C e gli 8 °C, a meno che la soluzione sia stata preparata in condizioni aseptiche controllate e validate.

Uso della siringa preriempita senza dispositivo di sicurezza per l'ago

Somministrare la dose secondo la procedura standard.

Smaltimento

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

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Tevagrastim 30 MUI/0,5 mL soluzione iniettabile o per infusione
Tevagrastim 48 MUI/0,8 mL soluzione iniettabile o per infusione

Filgrastim

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Tevagrastim e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Tevagrastim
3. Come usare Tevagrastim
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Tevagrastim
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
7. Informazioni per eseguire l'autoiniezione
8. Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari

1. Che cos'è Tevagrastim e a cosa serve

Che cos'è Tevagrastim

Tevagrastim contiene il principio attivo filgrastim. Filgrastim è una proteina prodotta dalla biotecnologia in un batterio chiamato *Escherichia coli*. Appartiene ad un gruppo di proteine chiamate citochine ed è molto simile ad una proteina naturale (il fattore stimolante colonie granulocitarie [G-CSF]) prodotta dal nostro stesso organismo. Filgrastim stimola il midollo osseo (il tessuto dove si formano nuove cellule ematiche) a produrre più cellule ematiche, specialmente alcuni tipi di globuli bianchi. I globuli bianchi sono importanti perché aiutano l'organismo a combattere le infezioni.

A cosa serve Tevagrastim

Il medico le ha prescritto Tevagrastim per aiutare il suo organismo a produrre più globuli bianchi. Il medico le spiegherà perché è in trattamento con Tevagrastim. Tevagrastim è utile in diverse patologie, come le seguenti:

- chemioterapia;
- trapianto del midollo osseo;
- neutropenia cronica grave (bassa conta di globuli bianchi);
- neutropenia in pazienti con infezione da HIV;
- mobilitazione delle cellule staminali del sangue periferico (per la donazione di cellule staminali).

2. Cosa deve sapere prima di usare Tevagrastim

Non usi Tevagrastim

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

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Tevagrastim.

- se compaiono tosse, febbre e difficoltà respiratorie. Potrebbero essere una conseguenza di un disturbo polmonare (vedere paragrafo "4. Possibili effetti indesiderati")
- se ha l'anemia falciforme (una malattia ereditaria caratterizzata da globuli rossi a forma di falce).
- se avverte dolore nella parte superiore sinistra dell'addome o dolore alla scapola. Potrebbero essere conseguenza di un disturbo alla milza (vedere paragrafo "4. Possibili effetti indesiderati").
- se ha determinate malattie del sangue (ad es. sindrome di Kostman, sindrome mielodisplastica, diversi tipi di leucemia).
- se ha l'osteoporosi. Il medico potrebbe controllare a intervalli regolari la densità ossea.
- se soffre di una qualsiasi altra malattia, in particolare se crede di avere un'infezione.

È stata segnalata raramente infiammazione dell'aorta (il grande vaso sanguigno che trasporta il sangue dal cuore al resto dell'organismo) in pazienti oncologici e persone sane. I sintomi possono includere febbre, dolore addominale, malessere, dolore alla schiena e aumento dei marcatori dell'infiammazione. Informi il medico se si presentano tali sintomi.

Informi il medico o l'infermiere del trattamento con Tevagrastim se deve sottoporsi a un esame che prevede l'acquisizione di immagini delle ossa.

Durante il trattamento con Tevagrastim deve eseguire degli esami del sangue regolari per contare il numero dei neutrofili e di altri globuli bianchi presenti nel suo sangue. Il risultato di tali esami potrà indicare al medico se il trattamento sta funzionando bene e se deve essere proseguito.

Altri medicinali e Tevagrastim

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Non usi Tevagrastim nelle 24 ore precedenti o seguenti la chemioterapia.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale. Tevagrastim non è stato studiato in donne in gravidanza. Perciò, il medico potrebbe decidere di non prescrivere questo medicinale.

Non è noto se filgrastim sia escreto nel latte materno. Pertanto, il medico può decidere di sospendere l'uso di questo medicinale mentre sta allattando.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Se avverte stanchezza, non guidi e non utilizzi utensili o macchinari..

Tevagrastim contiene sorbitolo e sodio

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di usare questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per siringa preriempita, cioè è praticamente "senza sodio".

3. Come usare Tevagrastim

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

La dose raccomandata è

La quantità di Tevagrastim da assumere dipende dalla sua patologia e dal suo peso corporeo. Il medico le dirà quando smettere di usare Tevagrastim. E' abbastanza normale seguire diversi cicli di trattamento con Tevagrastim.

Tevagrastim e chemioterapia

La dose abituale è di 0,5 milioni di unità internazionali (MUI) al giorno per chilogrammo di peso corporeo. Per esempio, se lei pesa 60 kg, la sua dose giornaliera sarà di 30 milioni di unità internazionali (MUI). La prima dose di Tevagrastim viene somministrata di solito almeno 24 ore dopo la chemioterapia. Il trattamento avrà in genere una durata di 14 giorni. Tuttavia, alcune patologie potrebbero richiedere trattamenti più lunghi, fino a circa un mese.

Tevagrastim e trapianto di midollo osseo

La dose usuale iniziale è di 1 milione di unità internazionali (MUI) al giorno per chilogrammo di peso corporeo. Per esempio, se lei pesa 60 kg, la sua dose giornaliera sarà di 60 milioni di unità internazionali (MUI). La prima dose di Tevagrastim viene somministrata di solito almeno 24 ore dopo la chemioterapia ma entro 24 ore dalla trasfusione di midollo osseo. Il medico eseguirà degli esami del sangue giornalmente per controllare gli effetti del trattamento e per individuare la dose più appropriata per lei. Il trattamento verrà interrotto quando i suoi globuli bianchi avranno raggiunto il giusto livello nel sangue.

Tevagrastim e neutropenia cronica grave

La dose usuale iniziale oscilla tra 0,5 milioni e 1,2 milioni di unità internazionali (MUI) al giorno per chilogrammo di peso corporeo come dose singola o suddivisa. Il medico poi eseguirà degli esami del sangue per verificare gli effetti del trattamento e per decidere quale dose è più appropriata per lei. La neutropenia richiede un trattamento a lungo termine con Tevagrastim.

Tevagrastim e neutropenia in pazienti con infezione da HIV

La dose abituale iniziale oscilla tra 0,1 e 0,4 milioni di unità internazionali (MUI) al giorno per chilogrammo di peso corporeo. Il medico controllerà i suoi valori ematici regolarmente, per verificare il corso del trattamento. Una volta che il numero dei globuli bianchi è rientrato nella norma, è possibile ridurre la frequenza della dose a meno di una volta al giorno. Il medico continuerà a controllare regolarmente i suoi valori ematici e le raccomanderà la dose più adatta. Per mantenere un numero normale di globuli bianchi nel sangue potrebbe rendersi necessario un trattamento a lungo termine con Tevagrastim.

Tevagrastim e mobilizzazione di cellule staminali del sangue periferico

Se deve prelevare le sue cellule staminali per un autotrapianto, la dose abituale oscilla tra 0,5 milioni e 1 milione di unità internazionali (MUI) al giorno per chilogrammo di peso corporeo. Il trattamento con Tevagrastim durerà fino a 2 settimane, e solo in casi eccezionali sarà necessario un trattamento più prolungato. Il medico controllerà i suoi valori ematici per determinare il momento migliore per il prelievo delle cellule staminali.

Se lei è invece donatore di cellule staminali, destinate ad un'altra persona, la dose abituale è di 1 milione di unità internazionali (MUI) al giorno per chilogrammo di peso corporeo. Il trattamento con Tevagrastim avrà una durata di 4-5 giorni.

Modo di somministrazione

Il medicinale viene somministrato per iniezione, sia mediante infusione endovenosa (e.v.) (fleboclisi) o iniezione sottocutanea (s.c.) (nel tessuto appena sotto la pelle). Se lei è in trattamento con iniezione sottocutanea, il medico può suggerirle di eseguire personalmente le iniezioni. Il medico stesso o un'infermiera le forniranno istruzioni in merito. Non cerchi di autoiniettarsi il medicinale senza aver ricevuto questo addestramento. Alcune informazioni al riguardo le può trovare nella parte finale di

questo foglio illustrativo, ma il trattamento appropriato della sua malattia richiede una stretta e costante cooperazione col medico.

Se usa più Tevagrastim di quanto deve

Se usa più Tevagrastim di quanto deve, contatti il medico o il farmacista al più presto.

Se dimentica di usare Tevagrastim

Non usi una dose doppia per compensare la dimenticanza di una iniezione.

Se interrompe il trattamento con Tevagrastim

Prima di interrompere il trattamento con Tevagrastim, consulti il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati importanti

- Sono state segnalate reazioni allergiche come eruzione cutanea, rigonfiamenti della pelle con prurito e gravi reazioni allergiche con debolezza, calo della pressione arteriosa, difficoltà a respirare e gonfiore del viso. Se crede di avere questo tipo di reazione, deve interrompere l'iniezione di Tevagrastim e rivolgersi immediatamente al medico.
- Sono stati segnalati aumenti di volume della milza e casi di rottura della milza. Alcuni casi di rottura della milza hanno avuto esito letale. È importante contattare immediatamente il medico se avverte *dolore alla parte superiore sinistra dell'addome o alla spalla sinistra*, perché può essere un segno di problemi a carico della milza.
- Tosse, febbre e difficoltà a respirare o dolore durante la respirazione possono essere segni di gravi effetti indesiderati a carico dei polmoni, come polmonite e sindrome da distress respiratorio acuto, che possono essere fatali. Se ha la febbre o uno qualsiasi di questi sintomi, è importante che contatti immediatamente il medico.
- È importante contattare immediatamente il medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati o una combinazione di essi:
gonfiore o tumefazione, che può essere associata a minzione meno frequente, difficoltà respiratorie, gonfiore addominale e sensazione di pienezza, e una sensazione generale di stanchezza. Questi sintomi di solito si sviluppano in modo rapido.
Questi potrebbero essere i sintomi di una condizione non comune (può riguardare fino a 1 persona su 100) chiamata "sindrome da perdita capillare", che causa la fuoriuscita di sangue dai piccoli vasi sanguigni all'interno del corpo e che necessita di cure mediche urgenti.
- Se è affetto da anemia falciforme, si ricordi di informare il medico prima di iniziare la terapia con Tevagrastim. Si sono verificate crisi di anemia falciforme in alcuni pazienti con questa malattia che erano stati trattati con filgrastim.
- Tra gli effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10), filgrastim può causare dolore osseo e muscolare. Chieda al medico quali medicinali può prendere in questi casi.

Potrebbero comparire anche i seguenti effetti indesiderati:

Nei pazienti affetti da cancro

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10):

- livelli elevati di alcuni enzimi epatici o ematici, livelli ematici elevati di acido urico;
- nausea, vomito;
- dolore toracico.

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

- cefalea;
- tosse, mal di gola;
- stipsi, perdita dell'appetito, diarrea, mucosite (infiammazione dolorosa e ulcerazione delle membrane mucose che rivestono il tratto digestivo);
- perdita di capelli, eruzione cutanea;
- stanchezza, debolezza generalizzata.

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100):

- dolore imprecisato.

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1.000):

- disturbi vascolari che possono causare dolore, arrossamento e rigonfiamento degli arti.
- infiammazione dell'aorta (il grande vaso sanguigno che trasporta il sangue dal cuore al resto dell'organismo), vedere paragrafo 2.

Molto raro (può interessare fino a 1 persona su 10.000):

- lesioni dolorose in rilievo di color prugna localizzate agli arti (talvolta al viso e al collo) con febbre (sindrome di Sweet); infiammazione dei vasi sanguigni, spesso con eruzione cutanea;
- peggioramento delle malattie reumatiche;
- dolore o difficoltà ad urinare

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- rigetto del trapianto di midollo osseo;
- transitorio calo della pressione sanguigna;
- dolori e gonfiori articolari simili a quelli della gotta.

Nei donatori sani di cellule staminali

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10):

- aumento dei globuli bianchi; riduzione delle piastrine, che aumenta il rischio di emorragia o di formazioni di lividi;
- cefalea.

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

- livelli elevati di alcuni enzimi ematici.

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100):

- livelli elevati di alcuni enzimi epatici, livelli ematici elevati di acido urico;
- peggioramento delle malattie reumatiche.

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1.000):

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

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- tosse, febbre, difficoltà a respirare o tosse con emissione di sangue.

Nei pazienti con grave neutropenia cronica

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10):

- riduzione dei globuli rossi, che può rendere pallida la pelle e causare debolezza o affanno;
- bassi livelli di glucosio nel sangue; livelli elevati di alcuni enzimi ematici, livelli ematici elevati di acido urico;
- perdita di sangue dal naso.

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

- riduzione delle piastrine, che aumenta il rischio di emorragia o di formazioni di lividi;
- cefalea;
- diarrea;
- ingrossamento del fegato;
- perdita di capelli; infiammazione dei vasi sanguigni, spesso con eruzione cutanea; dolore nella sede di somministrazione; eruzione cutanea;
- perdita ossea di calcio, dolore articolare.

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100):

- presenza di sangue e di proteine nelle urine.

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1.000):

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

Nei pazienti con infezione da HIV

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1.000):

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

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**.

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

5. Come conservare Tevagrastim

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 sulla siringa preriempita dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

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

Non usi questo medicinale se nota che il liquido appare torbido o con particelle visibili.

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 Tevagrastim

- Il principio attivo è il filgrastim. Ogni mL di soluzione per iniezione o infusione contiene 60 milioni di unità internazionali [MUI] (600 microgrammi) di filgrastim.
Tevagrastim 30 MUI/0,5 mL: Ogni siringa preriempita contiene 30 milioni di unità internazionali [MUI] (300 microgrammi) di filgrastim in 0,5 mL di soluzione.
Tevagrastim 48 MUI/0,8 mL: Ogni siringa preriempita contiene 48 milioni di unità internazionali [MUI] (480 microgrammi) di filgrastim in 0,8 mL di soluzione.
- Gli altri componenti sono: Sodio idrossido, acido acetico glaciale, sorbitolo, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Tevagrastim e contenuto della confezione

Tevagrastim è una soluzione iniettabile o per infusione contenuta in una siringa preriempita. Tevagrastim è una soluzione limpida e incolore. Ogni siringa preriempita contiene 0,5 mL o 0,8 mL di soluzione.

Tevagrastim è disponibile in confezioni da 1, 5 o 10 siringhe preriempite o confezioni multiple da 10 (2 confezioni da 5) siringhe preriempite con ago per iniezione, con o senza dispositivo di sicurezza per l'ago. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Germania

Produttore

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Paesi Bassi

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 0203

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG,
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Deutschland

Nederland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti
UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα
Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España
Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France
Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska
Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 02 89 17 98 1

Κύπρος
Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija
UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 007

Polska
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România
Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija
Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika
TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 26 79 11

Suomi/Finland
ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom
Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

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

7. Informazioni per eseguire l'autoiniezione

Questo paragrafo contiene le informazioni necessarie per praticare un'autoiniezione di Tevagrastim. E' importante che non cerchi di eseguire da solo l'iniezione senza prima aver ricevuto dal medico o

dall'infermiera istruzioni adeguate al riguardo. Se ha qualsiasi dubbio su come praticare l'iniezione o desidera avere altre informazioni, chiedi consiglio al medico o al farmacista.

Come eseguire l'autoiniezione di Tevagrastim

L'iniezione deve essere praticata nel tessuto sottostante la pelle: questo metodo è conosciuto come iniezione sottocutanea. È necessario che esegua l'iniezione circa allo stesso orario ogni giorno.

Attrezzatura richiesta

Per praticare un'iniezione sottocutanea deve utilizzare:

- una siringa preriempita di Tevagrastim;
- cotone imbevuto di alcol o disinfettante equivalente;

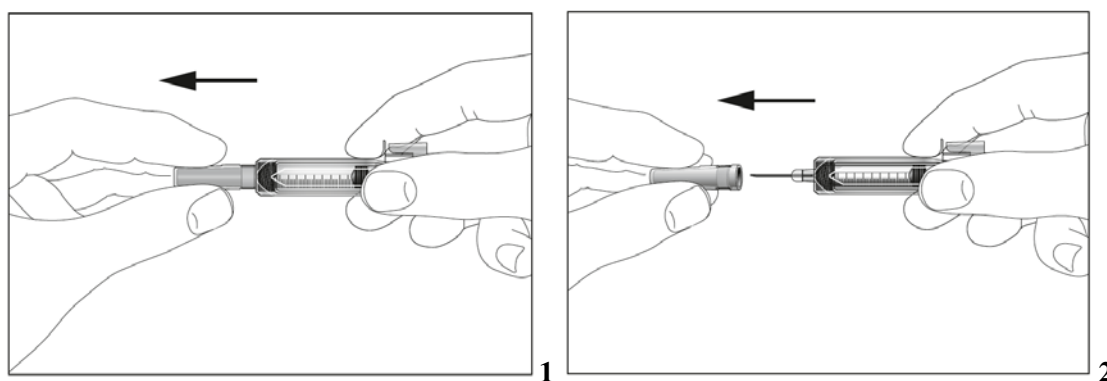
Cosa fare prima di praticare un'autoiniezione sottocutanea di Tevagrastim

1. Cerchi di iniettarsi il medicinale circa alla stessa ora ogni giorno.
2. Tolga la siringa preriempita di Tevagrastim dal frigorifero.
3. Controlli la data di scadenza (Scad.) riportata sull'etichetta della siringa preriempita. Non usi la siringa se la data supera l'ultimo giorno del mese indicato.
4. Controlli l'aspetto di Tevagrastim. Deve apparire come un liquido limpido e trasparente. Se nota delle particelle all'interno, non usi la siringa.
5. Per eseguire l'iniezione con più facilità, tolga la siringa preriempita dal frigo e la lasci esposta per 30 minuti a temperatura ambiente, oppure tenga in mano delicatamente la siringa per alcuni minuti. Non riscaldi Tevagrastim in nessun altro modo (per es. tramite il forno a microonde o in acqua calda).
6. **Non** rimuova il cappuccio della siringa fino al momento dell'iniezione.
7. **Lavi accuratamente le mani.**
8. Trovi un posto confortevole e ben illuminato e sistemi tutto l'occorrente a portata di mano (la siringa preriempita di Tevagrastim e il cotone imbevuto di alcol).

Come preparare l'iniezione di Tevagrastim

Prima di eseguire l'iniezione di Tevagrastim, deve procedere come segue:

1. Tenga la siringa con le due mani e tolga delicatamente il cappuccio dall'ago, senza ruotare. Tiri orizzontalmente, come mostrato nelle figure 1 e 2. Non tocchi l'ago e non spinga lo stantuffo.

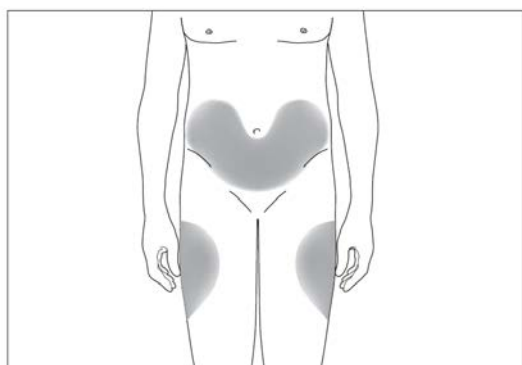


2. Potrebbe notare una piccola bolla d'aria all'interno della siringa preriempita. Se sono presenti delle bolle d'aria, picchietti delicatamente con le dita la siringa, fino a quando le bolle d'aria risalgono in superficie verso la parte alta della siringa. Tenendo la siringa rivolta verso l'alto, espella l'aria dalla siringa spingendo lo stantuffo verso l'alto.
3. Sulla siringa è incisa una scala graduata. Spinga lo stantuffo fino al numero (mL) sulla siringa che corrisponde alla dose prescritta di Tevagrastim.
4. Controlli ancora, per assicurarsi che la siringa contenga la dose corretta di Tevagrastim.
5. La siringa preriempita è ora pronta per l'uso.

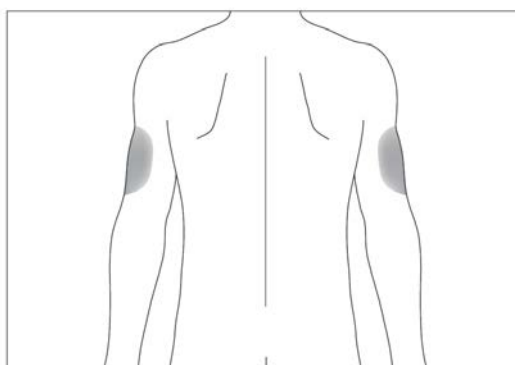
Dove praticare l'iniezione

Le aree del corpo più adatte per praticare l'iniezione sono:

- la parte alta delle cosce; e
- l'addome, tranne l'area intorno all'ombelico (vedere figura 3).



3



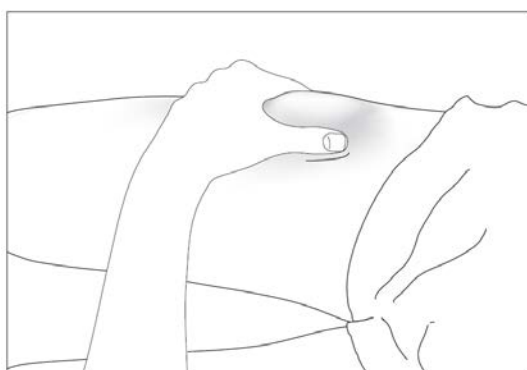
4

Se l'iniezione viene eseguita da un'altra persona, il medicinale può essere iniettato anche nella parte posteriore delle braccia (vedere figura 4).

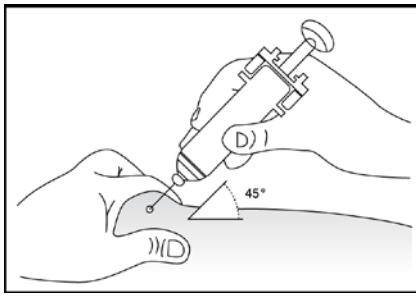
E' preferibile cambiare ogni giorno il sito di iniezione, per evitare rischi di indurimento nella sede di somministrazione.

Come praticare l'iniezione

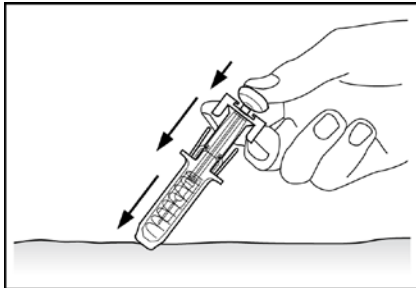
1. Disinfetti il sito di iniezione usando un batuffolo di cotone imbevuto di alcol e prenda la pelle tra il pollice e l'indice, senza comprimere (vedere figura 5).
2. Inserisca l'ago completamente dentro la pelle, come mostrato dall'infermiera o dal medico (vedere figura 6).
3. Tiri lentamente lo stantuffo per controllare che non sia stato punto un vaso sanguigno. Se nota del sangue nella siringa, rimuova l'ago dalla pelle e lo reinserisca in un'altra area.
4. Inietti il liquido lentamente ed in modo uniforme, sempre tenendo la pelle premuta, fino al rilascio dell'intera dose e fino a quando lo stantuffo non può essere premuto ulteriormente. Non rilasci la pressione sullo stantuffo!
5. Inietti solo la dose indicata dal medico.
6. Dopo aver iniettato il liquido, estraiga l'ago mantenendo la pressione sullo stantuffo e quindi lasci andare la pelle.
7. Lasci andare lo stantuffo. L'ago verrà rapidamente coperto dal dispositivo di sicurezza (vedere figura 7).



5



6



7

Ricordi

Se ha qualsiasi dubbio o problema, non esiti a contattare il medico o l'infermiere per un aiuto o un consiglio.

Smaltimento delle siringhe usate

- Il dispositivo di sicurezza previene il rischio di punture dopo l'uso, pertanto non sono necessarie precauzioni speciali per lo smaltimento. Smaltisca le siringhe con dispositivo di sicurezza come mostrato dal medico, dall'infermiera o dal farmacista.

8. Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari

Tevagrastim non contiene conservanti. Per evitare possibili rischi di contaminazione microbica, le siringhe di Tevagrastim sono esclusivamente monouso.

L'esposizione accidentale a temperature di congelamento non produce effetti negativi sulla stabilità di Tevagrastim.

Tevagrastim non deve essere diluito con soluzione di cloruro di sodio. Questo prodotto medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, tranne quelli indicati di seguito. Filgrastim diluito può essere adsorbito dal vetro e materiali plastici, tranne se diluito come specificato di seguito.

Se necessario, Tevagrastim può essere diluito in 50 mg/mL (5 %) di soluzione glucosata per infusione. Non è raccomandata in nessuna circostanza una diluizione con concentrazione finale inferiore a 0,2 MUI (2 µg) per mL. La soluzione deve essere ispezionata visivamente prima dell'uso. Possono essere usate solo soluzioni limpide, senza particelle visibili. Nel caso di pazienti trattati con filgrastim diluito a concentrazioni inferiori a 1,5 MUI (15 µg) per mL, si deve aggiungere sieroalbumina umana (HSA) ad una concentrazione finale di 2 mg/mL. Esempio: in un volume di iniezione finale pari a 20 mL, dosi totali di filgrastim inferiori a 30 MUI (300 µg) devono essere somministrate con l'aggiunta di 0,2 mL di sieroalbumina umana a 200 mg/mL (20 %). Quando viene diluito in 50 mg/mL (5 %) di soluzione glucosata per infusione, Tevagrastim è compatibile con il vetro e numerosi materiali plastici, compreso PVC, poliolefina (un copolimero del polipropilene e del polietilene) e polipropilene.

Dopo la diluizione: la stabilità “in use” chimica e fisica della soluzione diluita per infusione è stata dimostrata per 24 ore a temperature tra i 2 °C e gli 8 °C. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare le 24 ore a temperatura tra i 2 °C e gli 8 °C, a meno che la soluzione sia stata preparata in condizioni asettiche controllate e validate.

Uso della siringa preriempita con dispositivo di sicurezza per l'ago

Il dispositivo di sicurezza per l'ago ricopre l'ago dopo l'iniezione e impedisce all'operatore di ferirsi. Il dispositivo non interferisce con l'uso normale della siringa. Premere lentamente e in maniera uniforme sullo stantuffo fino al rilascio dell'intera dose e fino a quando lo stantuffo non può essere premuto ulteriormente. Allontanare la siringa dal paziente continuando a premere sullo stantuffo. Il dispositivo di sicurezza ricopre l'ago non appena lo stantuffo viene rilasciato.

Smaltimento

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