

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Medicinale non più autorizzato

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ristempa 6 mg soluzione iniettabile.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni siringa preriempita contiene 6 mg di pegfilgrastim\* in 0,6 ml di soluzione iniettabile. La concentrazione è di 10 mg/ml considerando solo la porzione proteica\*\*.

\*Pegfilgrastim è prodotto in cellule di *Escherichia coli* con tecnologia del DNA ricombinante e successiva coniugazione con polietilenglicole (PEG).

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

La potenza di questo prodotto non deve essere confrontata con quella di un'altra proteina peghilata o non peghilata appartenente alla stessa classe terapeutica. Per ulteriori informazioni, vedere paragrafo 5.1.

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni siringa preriempita contiene 30 mg di sorbitolo (E420)

Ogni siringa preriempita contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio (vedere paragrafo 4.4).

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione iniettabile.

Soluzione iniettabile limpida ed incolore.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

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

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

La terapia con Ristempa deve essere iniziata e seguita da medici con esperienza in oncologia e/o ematologia.

#### Posologia

Si raccomanda una dose di 6 mg (una singola siringa preriempita) di Ristempa per ciascun ciclo di chemioterapia, somministrata almeno 24 ore dopo la chemioterapia citotossica.

### Modo di somministrazione

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

### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Ristempa nei bambini non è stata ancora stabilita. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

### Pazienti con compromissione renale

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

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Dati clinici limitati suggeriscono un effetto paragonabile di pegfilgrastim rispetto a filgrastim sul tempo di remissione da neutropenia severa in pazienti con leucemia mieloide acuta *de novo* (vedere paragrafo 5.1). Tuttavia, gli effetti a lungo termine di Ristempa nella leucemia mieloide acuta non sono stati stabiliti; quindi il prodotto deve essere utilizzato con cautela in tale popolazione di pazienti.

Il fattore di stimolazione delle colonie granulocitarie può promuovere la crescita di cellule mieloidi *in vitro* e simili effetti possono essere osservati *in vitro* in alcune cellule non mieloidi.

La sicurezza e l'efficacia di Ristempa non sono state studiate nei pazienti con sindrome mielodisplastica, leucemia mieloide cronica e nei pazienti con leucemia mieloide acuta (LMA) secondaria; di conseguenza, non deve essere usato in tali pazienti. Si dovrà porre particolare attenzione per distinguere la diagnosi di trasformazione blastica della leucemia mieloide cronica da quella di leucemia mieloide acuta.

L'efficacia e la sicurezza della somministrazione di Ristempa in pazienti con LMA *de novo* di età < 55 anni con alterazione citogenetica t(15;17) non sono state studiate.

La sicurezza e l'efficacia di Ristempa in pazienti che ricevono chemioterapia ad alte dosi non sono state studiate. Questo medicinale non deve essere usato per aumentare le dosi della chemioterapia citotossica oltre quanto previsto dagli schemi posologici standard.

### Eventi avversi polmonari

Sono state riportate reazioni avverse polmonari non comuni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), in particolare polmonite interstiziale, in seguito alla somministrazione di G-CSF. I pazienti con una storia recente di infiltrati polmonari o polmonite potrebbero essere a più alto rischio (vedere paragrafo 4.8).

L'insorgenza di sintomi polmonari come tosse, febbre e dispnea contemporaneamente a un quadro radiologico di infiltrati polmonari e un deterioramento della funzionalità polmonare, associato a una conta elevata dei globuli bianchi, possono costituire i segni iniziali della sindrome da distress respiratorio acuto (*Acute Respiratory Distress Syndrome*, ARDS). In tali circostanze, a discrezione del medico, la terapia con Ristempa deve essere interrotta e istituito l'idoneo trattamento (vedere paragrafo 4.8).

### Glomerulonefrite

La glomerulonefrite è stata riportata in pazienti che ricevono filgrastim e pegfilgrastim. Generalmente, gli eventi di glomerulonefrite si sono risolti dopo riduzione della dose o sospensione di filgrastim e pegfilgrastim. Si raccomanda il monitoraggio dell'analisi delle urine.

### Sindrome da perdita capillare

La sindrome da perdita capillare è stata riportata dopo somministrazione di fattori stimolanti le colonie granulocitarie, ed è caratterizzata da ipotensione, ipoalbuminemia, edema ed emoconcentrazione. I pazienti che sviluppano sintomi della sindrome da perdita capillare devono essere strettamente monitorati e ricevere il trattamento sintomatico standard, che può comprendere la necessità di terapia intensiva (vedere paragrafo 4.8).

### Splenomegalia e rottura splenica

Sono stati segnalati casi non comuni, ma generalmente asintomatici, di splenomegalia e casi non comuni di rottura splenica, inclusi alcuni casi fatali, in seguito alla somministrazione di pegfilgrastim (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, il volume della milza deve essere attentamente monitorato (ad es. mediante esame clinico, ecografia). Una diagnosi di rottura splenica deve essere presa in considerazione nei pazienti che presentano dolore al quadrante superiore sinistro dell'addome o alla spalla.

### Trombocitopenia e anemia

Il trattamento con il solo Ristempa non preclude la trombocitopenia e l'anemia causate dal mantenimento di dosi piene di chemioterapia mielosoppressiva secondo lo schema previsto. Si raccomandano controlli regolari della conta piastrinica e dell'ematocrito. Particolare attenzione deve essere posta durante la somministrazione di agenti chemioterapici, singoli o in combinazione, che causano trombocitopenia grave.

### Anemia falciforme

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

### Leucocitosi

Valori di globuli bianchi (*White Blood Cell*, WBC) pari o superiori a  $100 \times 10^9/l$  sono stati osservati in meno dell'1% dei pazienti trattati con Ristempa. Non sono stati riportati eventi avversi direttamente attribuibili a questo grado di leucocitosi. Tale incremento nella conta dei globuli bianchi è transitorio, viene tipicamente osservato dopo 24 - 48 ore dalla somministrazione ed è coerente con gli effetti farmacodinamici di questo medicinale. Coerentemente con gli effetti clinici e la possibilità di leucocitosi, deve essere effettuata una conta dei globuli bianchi (WBC) ad intervalli regolari durante la terapia. Se la conta dei leucociti supera il valore di  $50 \times 10^9/l$  dopo il previsto nadir, la somministrazione di questo medicinale deve essere interrotta immediatamente.

### Ipersensibilità

In pazienti trattati con Ristempa sono state riportate reazioni di ipersensibilità, incluse reazioni anafilattiche, che si verificano all'inizio o successivamente al trattamento. Sospendere definitivamente il trattamento con Ristempa in pazienti con ipersensibilità clinicamente significativa. Non somministrare Ristempa a pazienti con una storia di ipersensibilità a pegfilgrastim o a filgrastim. Se si

verifica una reazione allergica grave, deve essere somministrata un'appropriata terapia, seguita da un attento follow-up del paziente per diversi giorni.

#### Immunogenicità

Come per tutte le proteine terapeutiche, c'è un rischio potenziale di immunogenicità. La probabilità di generare anticorpi contro pegfilgrastim è generalmente bassa. Con tutti i biologici è atteso lo sviluppo di anticorpi leganti; tuttavia, ad oggi essi non sono stati associati ad attività neutralizzante.

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

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

L'aumentata attività ematopoietica del midollo osseo in risposta alla terapia con fattore di crescita è stata associata a referti radiologici ossei transitoriamente positivi. Questo aspetto deve essere considerato nell'interpretazione dei dati radiologici.

Ristempa contiene sorbitolo. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

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

Al fine di migliorare la tracciabilità dei fattori stimolanti le colonie granulocitarie (G-CSF), il nome commerciale del prodotto somministrato deve essere chiaramente registrato nella cartella del paziente.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Data la potenziale sensibilità alla chemioterapia citotossica delle cellule mieloidi in rapida divisione, Ristempa deve essere somministrato almeno 24 ore dopo la somministrazione della chemioterapia citotossica. Negli studi clinici, la somministrazione di Ristempa 14 giorni prima della chemioterapia si è dimostrata sicura. Non è stato valutato nei pazienti l'uso di Ristempa in concomitanza con alcun chemioterapico. In modelli animali, si è osservato che la somministrazione contemporanea di Ristempa e 5-fluorouracile (5-FU) o altri antimetaboliti peggiora la mielosoppressione.

Gli studi clinici non hanno indagato in modo specifico le possibili interazioni con altri fattori di crescita ematopoietici e con le citochine.

Non è stata studiata in modo specifico la potenziale interazione con il litio, il quale anch'esso promuove il rilascio di neutrofili. Non vi sono evidenze che tale interazione possa essere dannosa.

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

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

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

I dati relativi all'uso di pegfilgrastim in donne in gravidanza non ci sono o sono in numero limitato. Gli studi effettuati su animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Ristempa non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Le donne che risultano essere in stato di gravidanza durante il trattamento con Ristempa sono incoraggiate ad arruolarsi nel programma di Sorveglianza della Gravidanza di Amgen. I dettagli dei contatti sono riportati nel paragrafo 6 del Foglio illustrativo.

#### Allattamento

Esistono informazioni insufficienti sull'escrezione di Ristempa/metaboliti nel latte materno. Il rischio per neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Ristempa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Le donne che allattano con latte materno durante il trattamento con Ristempa sono incoraggiate ad arruolarsi nel programma di Sorveglianza dell'Allattamento di Amgen. I dettagli dei contatti sono riportati nel paragrafo 6 del Foglio illustrativo.

#### Fertilità

Pegfilgrastim non ha avuto effetti sulla performance riproduttiva o sulla fertilità in ratti maschi o femmine alla dose cumulativa settimanale di circa da 6 a 9 volte la dose più alta raccomandata nell'uomo (calcolata in base alla superficie corporea) (vedere paragrafo 5.3).

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

Ristempa non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse riportate più di frequente sono state il dolore osseo (molto comune  $\geq 1/10$ ) e il dolore muscoloscheletrico (comune). Il dolore osseo era generalmente di entità lieve o moderata, transitorio e nella maggior parte dei pazienti era controllabile con i comuni analgesici.

Sono stati riportati casi di reazioni di ipersensibilità, inclusi rash cutaneo, orticaria, angioedema, dispnea, eritema, vampate di calore e ipotensione, con la prima somministrazione o con somministrazioni successive di Ristempa (non comuni  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ). Reazioni allergiche gravi, inclusa l'anafilassi, possono manifestarsi in pazienti che ricevono Ristempa (non comuni) (vedere paragrafo 4.4).

La sindrome da perdita capillare, che può essere pericolosa per la vita, se il trattamento viene ritardato, è stata riportata come non comune ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) nei pazienti con tumore sottoposti a chemioterapia in seguito alla somministrazione di fattori stimolanti le colonie granulocitarie; vedere paragrafo 4.4 e paragrafo "Descrizione delle reazioni avverse selezionate" sotto riportato.

La splenomegalia, generalmente asintomatica, è non comune.

Sono stati riportati casi non comuni di rottura splenica, inclusi alcuni casi fatali, in seguito alla somministrazione di pegfilgrastim (vedere paragrafo 4.4).

Sono state riportate non comuni reazioni avverse polmonari comprendenti polmonite interstiziale, edema polmonare, infiltrati polmonari e fibrosi polmonare. Casi non comuni, hanno avuto come conseguenza insufficienza respiratoria o sindrome da distress respiratorio acuto (*Acute Respiratory Distress Syndrome*, ARDS) che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.4).

In pazienti con tratto falcemico o affetti da anemia falciforme sono stati riportati casi isolati di crisi falcemiche (non comuni in tali pazienti) (vedere paragrafo 4.4).

#### Tabella delle reazioni avverse

I dati nella tabella sottostante descrivono le reazioni avverse riportate negli studi clinici e nelle segnalazioni spontanee. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

| Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA                      | Reazioni avverse         |                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                           |                                    |                            |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------|
|                                                                          | Molto comune<br>(≥ 1/10) | Comune<br>(≥ 1/100, < 1/10)                                                                                                       | Non comune<br>(≥ 1/1.000,<br>< 1/100)                                                                                                                                     | Raro<br>(≥ 1/10.000,<br>< 1/1.000) | Molto raro<br>(< 1/10.000) |
| Patologie del sistema emolinfopoietico                                   |                          | Trombocitopenia <sup>1</sup><br>Leucocitosi <sup>1</sup>                                                                          | Crisi falcemiche <sup>2</sup> ;<br>Splenomegalia <sup>2</sup><br>Rottura splenica <sup>2</sup>                                                                            |                                    |                            |
| Disturbi del sistema immunitario                                         |                          |                                                                                                                                   | Reazioni di ipersensibilità;<br>Anafilassi                                                                                                                                |                                    |                            |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione                              |                          |                                                                                                                                   | Aumento dell'acido urico                                                                                                                                                  |                                    |                            |
| Patologie del sistema nervoso                                            | Cefalea <sup>1</sup>     |                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                           |                                    |                            |
| Patologie vascolari                                                      |                          |                                                                                                                                   | Sindrome da perdita capillare <sup>1</sup>                                                                                                                                |                                    |                            |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche                        |                          |                                                                                                                                   | Sindrome da distress respiratorio acuto <sup>2</sup> ;<br>Reazioni avverse polmonari (polmonite interstiziale, edema polmonare, infiltrati polmonari e fibrosi polmonare) |                                    |                            |
| Patologie gastrointestinali                                              | Nausea <sup>1</sup>      |                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                           |                                    |                            |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo                          |                          |                                                                                                                                   | Sindrome di Sweet (dermatosi febbrile acuta) <sup>1,2</sup> ;<br>Vasculite cutanea <sup>1,2</sup>                                                                         |                                    |                            |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo        | Dolore osseo             | Dolore muscoloscheletrico (mialgia, artralgia, dolore alle estremità, mal di schiena, dolore muscoloscheletrico, dolore al collo) |                                                                                                                                                                           |                                    |                            |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione |                          | Dolore al sito d'iniezione <sup>1</sup><br>Dolore toracico non di origine cardiaca                                                | Reazioni al sito d'iniezione <sup>2</sup>                                                                                                                                 |                                    |                            |

| Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA | Reazioni avverse                |                                    |                                                                                                                                                          |                                        |                                |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------|
|                                                     | Molto comune<br>( $\geq 1/10$ ) | Comune<br>( $\geq 1/100, < 1/10$ ) | Non comune<br>( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )                                                                                                                | Raro<br>( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ) | Molto raro<br>( $< 1/10.000$ ) |
| Esami diagnostici                                   |                                 |                                    | Aumento della lattato deidrogenasi e della fosfatasi alcalina <sup>1</sup> ; Aumento transitorio dei test di funzionalità epatica ALT o AST <sup>1</sup> |                                        |                                |
| Patologie renali e urinarie                         |                                 |                                    | Glomerulonefrite <sup>2</sup>                                                                                                                            |                                        |                                |

<sup>1</sup>Vedere paragrafo “Descrizione delle reazioni avverse selezionate” sotto riportato.

<sup>2</sup>Questa reazione avversa è stata identificata attraverso la sorveglianza post-marketing, ma non è stata osservata negli studi clinici randomizzati e controllati negli adulti. La classe di frequenza è stata determinata con un calcolo statistico basato su 1.576 pazienti trattati con Ristempa in nove studi clinici randomizzati.

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sono stati riportati dei casi non comuni di Sindrome di Sweet, sebbene in alcuni casi possa avere contribuito la sottostante presenza di neoplasie ematologiche.

Sono stati riportati eventi non comuni di vasculite cutanea in pazienti trattati con Ristempa. Il meccanismo che causa la vasculite nei pazienti trattati con Ristempa è sconosciuto.

Reazioni al sito di iniezione, comprendenti eritema al sito di iniezione (non comune ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )) così come il dolore al sito di iniezione (eventi comuni  $\geq 1/100, < 1/10$ ) si sono verificate al momento del trattamento iniziale o dei successivi trattamenti con Ristempa.

Sono stati riportati casi comuni ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) di leucocitosi (conta dei globuli bianchi [WBC]  $> 100 \times 10^9/l$ ) (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti trattati con Ristempa dopo chemioterapia citotossica, aumenti reversibili, di grado lieve o moderato, non accompagnati da sintomi clinici, di acido urico e fosfatasi alcalina, sono non comuni; aumenti reversibili, di grado lieve o moderato, non accompagnati da sintomi clinici, di lattato deidrogenasi sono non comuni.

Nausea e cefalea sono stati osservati molto comunemente nei pazienti che ricevevano chemioterapia.

Casi non comuni, di aumento dei test di funzionalità epatica (LFT) per ALT (alanina aminotransferasi) o AST (aspartato aminotransferasi), sono stati osservati in pazienti che hanno ricevuto pegfilgrastim dopo la chemioterapia citotossica. Questi aumenti sono transitori e reversibili.

Sono stati riportati casi comuni di trombocitopenia.

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

## Popolazione pediatrica

L'esperienza nei bambini è limitata. È stata osservata una frequenza più alta di reazioni avverse gravi nei bambini di età 0-5 anni (92%) rispetto a bambini di età superiore tra 6-11 anni e 12-21 anni rispettivamente (80% e 67%) e agli adulti. L'evento avverso più comune riportato è stato il dolore osseo (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

## Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione nell'Allegato V.

## **4.9 Sovradosaggio**

Una dose singola di 300 µg/kg è stata somministrata, per via sottocutanea, ad un numero limitato di volontari sani e in pazienti con cancro del polmone non microcitoma, senza gravi reazioni avverse. Gli eventi avversi sono stati simili a quelli in soggetti che hanno ricevuto dosi più basse di pegfilgrastim.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: immunostimolanti, fattore stimolante le colonie; codice ATC: L03AA13

Il fattore umano stimolante le colonie granulocitarie (G-CSF) è una glicoproteina che regola la produzione e il rilascio di neutrofili dal midollo osseo. Pegfilgrastim è composto da una molecola di G-CSF umano ricombinante (r-metHuG-CSF) legata con legame covalente a una singola molecola di polietilenglicole (PEG) di 20 kd. Pegfilgrastim è una forma di filgrastim a durata prolungata grazie a una ridotta clearance renale. Pegfilgrastim e filgrastim hanno identico meccanismo di azione, e provocano un notevole aumento del numero dei neutrofili periferici entro 24 ore, con incrementi trascurabili dei monociti e/o dei linfociti. Analogamente al filgrastim, i neutrofili prodotti in risposta a pegfilgrastim mostrano una funzionalità normale o aumentata, come dimostrato da valutazioni dell'attività chemiotattica e fagocitaria. Come altri fattori di crescita ematopoietici, il G-CSF ha dimostrato *in vitro* proprietà stimolanti sulle cellule endoteliali umane. Il G-CSF può favorire la crescita *in vitro* di cellule mieloidi, anche maligne e simili effetti possono essere rilevati *in vitro* su alcune cellule non mieloidi.

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

In uno studio, in doppio cieco con controllo placebo in pazienti con carcinoma mammario l'effetto di pegfilgrastim sull'incidenza di neutropenia febbrile è stato valutato dopo somministrazione di un regime chemioterapico associato ad un'incidenza di neutropenia febbrile del 10-20% (docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane per 4 cicli). Novecentoventotto pazienti sono stati randomizzati a ricevere una dose singola di pegfilgrastim o placebo circa 24 ore dopo chemioterapia in ogni ciclo (giorno 2). L'incidenza di neutropenia febbrile era inferiore nei pazienti randomizzati a ricevere pegfilgrastim rispetto al placebo (1% versus 17%,  $p < 0,001$ ). L'incidenza di ospedalizzazioni e di uso di antinfettivi EV associati ad una diagnosi clinica di neutropenia febbrile era più bassa nel gruppo pegfilgrastim rispetto al gruppo placebo (1% versus 14 %,  $p < 0,001$ ; e 2% versus 10%  $p < 0,001$ ).

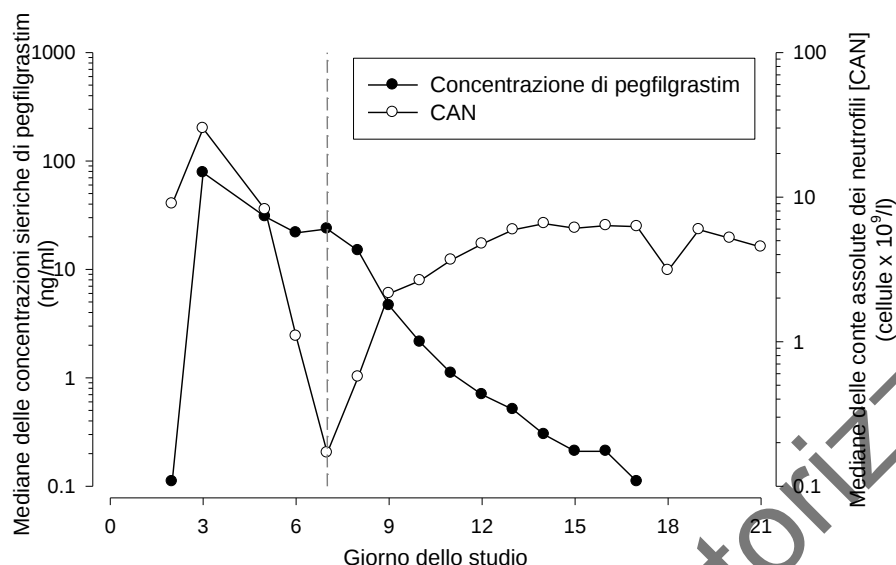
Uno studio su un campione limitato ( $n = 83$ ) di Fase II, randomizzato, in doppio cieco condotto in pazienti sottoposti a chemioterapia per leucemia mieloide acuta *de novo* ha messo a confronto pegfilgrastim (dose singola di 6 mg) con filgrastim, somministrati durante la chemioterapia di induzione.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

In uno studio di fase II ( $n = 37$ ) multicentrico, randomizzato, in aperto, in pazienti pediatrici affetti da sarcoma, che hanno ricevuto 100 µg/kg di pegfilgrastim dopo il primo ciclo di chemioterapia con vincristina, doxorubicina e ciclofosfamide (VAdriaC/IE), è stata osservata una durata maggiore di neutropenia grave (neutrofili  $< 0,5 \times 10^9$ ) nei bambini di età compresa tra 0-5 anni (8,9 giorni) rispetto a bambini di età superiore tra 6-11 anni e 12-21 anni (6 giorni e 3,7 giorni, rispettivamente) e agli adulti. Inoltre, è stata osservata un'incidenza superiore di neutropenia febbrile nei bambini di età compresa tra 0-5 anni (75%) rispetto a bambini di età superiore tra 6-11 anni e 12-21 anni (70% e 33%, rispettivamente) e agli adulti (vedere paragrafi 4.8 e 5.2).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

**Figura 1. Profilo delle Mediane delle Concentrazioni Sieriche di Pegfilgrastim e delle Conte Assolute dei Neutrofili (CAN) dopo una Singola Iniezione di 6 mg in Pazienti Trattati con Chemioterapia**



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

#### Popolazione anziana

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

#### Popolazione pediatrica

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

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

Non si sono osservati effetti sfavorevoli nei ratti nati da femmine incinte alle quali era stato somministrato pegfilgrastim per via sottocutanea, tuttavia nei conigli, pegfilgrastim somministrato per via sottocutanea, ha causato tossicità embrio-fetale (perdita dell'embrione) alle dosi cumulative di pari a 4 volte la dose raccomandata nell'uomo. Studi sui ratti hanno dimostrato che è possibile il passaggio transplacentare di pegfilgrastim. Studi sui ratti hanno indicato che la somministrazione sottocutanea di pegfilgrastim non ha avuto effetto sulla performance della riproduzione, sulla fertilità, sul ciclo estrale,

sui giorni tra accoppiamento e coito, e sulla sopravvivenza intrauterina. La rilevanza di questi dati per gli esseri umani non è nota.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio acetato\*  
Sorbitolo (E420)  
Polisorbato 20  
Acqua per preparazioni iniettabili

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

### **6.2 Incompatibilità**

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

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

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

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

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

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

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Siringa preriempita (vetro Tipo I) con stantuffo in gomma e con ago in acciaio inossidabile con o senza una protezione automatica dell'ago.

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

Ogni siringa preriempita contiene 0,6 ml di soluzione iniettabile. Confezione da una siringa preriempita, confezionata con blister o senza blister.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Prima di somministrare la soluzione di Ristempa deve essere verificata l'assenza di particelle visibili. Si deve iniettare solo una soluzione limpida ed incolore.

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

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

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

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Paesi Bassi

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

EU/1/15/996/001 1 confezione siringa con blister  
EU/1/15/996/002 1 confezione siringa senza blister  
EU/1/15/996/003 1 confezione siringa con blister con protezione dell'ago

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: Aprile 2015

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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

## **ALLEGATO II**

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

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E  
TITOLARE(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE(I)  
DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del (dei) produttore(i) del (dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Amgen Inc.  
One Amgen Center Drive  
Thousand Oaks  
CA 91320  
USA

Amgen Manufacturing Limited  
P.O Box 4060  
Road 31 km. 24.6  
Juncos  
Puerto Rico 00777-4060  
USA

Nome ed indirizzo del (dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Amgen Europe BV  
Minervum 7061  
NL-4817 ZK Breda  
Paesi Bassi

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company  
Pottery Road  
Dun Laoghaire  
Dublino  
Irlanda

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

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE  
IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve favorire 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 nel 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.

Medicinale non più autorizzato

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Medicinale non più autorizzato

Medicinale non più autorizzato

#### **A. ETICHETTATURA**

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

### SCATOLA ESTERNA DELLA SIRINGA CON BLISTER

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ristempa 6 mg soluzione iniettabile  
Pegfilgrastim

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

Ogni siringa preriempita contiene 6 mg di pegfilgrastim in 0,6 ml (10 mg/ml) di soluzione iniettabile.

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

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

Soluzione iniettabile in una siringa preriempita monouso con protezione automatica dell'ago (0,6 ml).

Confezione da una siringa.

#### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso sottocutaneo.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**Importante:** leggere il foglio illustrativo prima di maneggiare la siringa preriempita.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

**Non agitare vigorosamente.**

#### 8. DATA DI SCADENZA

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

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

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Paesi Bassi

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

EU/1/15/996/001 1 confezione

EU/1/15/996/003 1 confezione con protezione dell'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**

Ristempa

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP****BLISTER CON SIRINGA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ristempa 6 mg iniettabile  
Pegfilgrastim

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

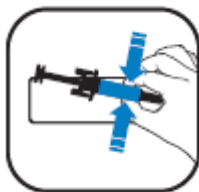
Amgen Europe B.V.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

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

**ETICHETTA DELLA SIRINGA CON BLISTER**

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

Ristempa 6 mg  
Pegfilgrastim  
s.c.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

0,6 ml

**6. ALTRO**

Amgen Europe B.V.

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA ESTERNA DELLA SIRINGA SENZA BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ristempa 6 mg soluzione iniettabile  
Pegfilgrastim

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

Ogni siringa preriempita contiene 6 mg di pegfilgrastim in 0,6 ml (10 mg/ml) di soluzione iniettabile.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

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

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile in una siringa preriempita monouso (0,6 ml).  
Confezione da una siringa.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Per uso sottocutaneo.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

**Non agitare vigorosamente.**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.  
Non congelare.  
Conservare il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Paesi Bassi

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

EU/1/15/996/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Ristempa

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

**ETICHETTA DELLA SIRINGA SENZA BLISTER**

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

Ristempa 6 mg iniettabile  
Pegfilgrastim  
S.C.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

0,6 ml

**6. ALTRO**

Amgen Europe B.V.

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Medicinale non più autorizzato

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### Ristempa 6 mg soluzione iniettabile in una siringa preriempita pegfilgrastim

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

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

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

#### **Contenuto di questo foglio:**

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

#### **1. Che cos'è Ristempa e a cosa serve**

Ristempa contiene il principio attivo pegfilgrastim. Pegfilgrastim è una proteina prodotta con una tecnica biotecnologica in una cellula batterica chiamata *Escherichia coli*. Esso appartiene ad un gruppo di proteine chiamato citochine ed è molto simile ad una proteina naturale (fattore stimolante le colonie granulocitarie) prodotta dal nostro corpo.

Ristempa è usato per ridurre la durata della neutropenia (basso numero di globuli bianchi) e il verificarsi di neutropenia febbrile (basso numero di globuli bianchi con febbre) che possono essere causate dalla chemioterapia citotossica (medicinali che distruggono le cellule in rapida crescita). I globuli bianchi sono importanti perché aiutano l'organismo a combattere le infezioni. Queste cellule sono molto sensibili agli effetti della chemioterapia; ciò può causare una diminuzione del numero di queste cellule presenti nell'organismo. Se il numero di globuli bianchi scende a un livello basso, potrebbero non rimanerne abbastanza per combattere i batteri e potrebbe essere a maggior rischio di contrarre un'infezione.

Il medico le ha prescritto Ristempa per stimolare il midollo osseo (la parte dell'osso che produce le cellule del sangue) a produrre più globuli bianchi che aiutino l'organismo a combattere le infezioni.

#### **2. Cosa deve sapere prima di usare Ristempa**

##### **Non usi Ristempa**

- se lei è allergico a pegfilgrastim, a filgrastim, a proteine derivate da *Escherichia coli* o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale.

## Avvertenze e precauzioni

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

- se lei ha una reazione allergica incluso debolezza, calo della pressione sanguigna, difficoltà nel respirare, gonfiore della faccia (anafilassi), arrossamento e rossore, rash cutaneo e aree della pelle con prurito
- se lei ha un'allergia al lattice. Il cappuccio dell'ago della siringa preriempita contiene un derivato del lattice che può causare reazioni allergiche gravi
- se lei ha tosse, febbre e difficoltà nel respirare. Questo può essere un segno della Sindrome da Distress Respiratorio Acuto (ARDS)
- se lei ha uno o più dei seguenti effetti indesiderati:
  - gonfiore o rigonfiamento, che possono essere associati con un minor passaggio di liquidi, difficoltà nel respirare, gonfiore addominale e sensazione di pienezza e una sensazione generale di stanchezzaQuesti potrebbero essere i sintomi di una condizione chiamata "Sindrome da Perdita Capillare" che causa la perfusione del sangue dai piccoli vasi nel corpo. Vedere paragrafo 4.
- se lei ha un dolore nella parte superiore sinistra dell'addome o dolore all'estremità della spalla. Questi potrebbero essere segni di un problema alla milza (splenomegalia)
- se lei ha avuto recentemente un'infezione polmonare grave (polmonite), fluidi nei polmoni (edema polmonare), infiammazione dei polmoni (malattia interstiziale polmonare) o un'anomalia riscontrata ai raggi X (infiltrazione polmonare)
- se lei sa di avere dei valori anormali della conta delle cellule del sangue (ad esempio aumento dei globuli bianchi o anemia) o una diminuzione dei livelli delle piastrine, che riduce l'abilità dell'organismo a coagulare (trombocitopenia). Il medico potrebbe volerla tenere sotto stretto controllo
- se lei ha anemia falciforme. Il medico potrebbe volerla tenere sotto stretto controllo
- se lei ha improvvisamente segni di allergia come rash cutaneo, orticaria o prurito sulla pelle, gonfiore al viso, alle labbra, alla lingua o in altre parti del corpo, respiro corto, respiro sibilante o respiro difficoltoso questi potrebbero essere segni di una grave reazione allergica.

Il suo medico controllerà regolarmente il suo sangue e le urine poiché Ristempa può danneggiare i minuscoli filtri all'interno dei suoi reni (glomerulonefrite).

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

## Perdita di risposta a pegfilgrastim

Se lei ha una diminuzione della risposta o un fallimento nel mantenimento della risposta al trattamento con pegfilgrastim, il medico indagherà le ragioni, compresa la possibilità che lei abbia sviluppato anticorpi che neutralizzano l'attività di pegfilgrastim.

## Altri medicinali e Ristempa

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

## Gravidanza e allattamento

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale. Ristempa non è stato sperimentato su donne in stato di gravidanza. E' importante che informi il medico se:

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

Se lei risulta essere in gravidanza durante il trattamento con Ristempa, informi il medico. Lei potrebbe essere incoraggiata ad arruolarsi nel programma di Sorveglianza della Gravidanza di Amgen. I dettagli dei contatti del rappresentante locale sono riportati nel paragrafo 6 di questo foglio.

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

Se sta allattando durante il trattamento con Ristempa, lei potrebbe essere incoraggiata ad arruolarsi nel programma di Sorveglianza per l'allattamento di Amgen. I dettagli dei contatti del rappresentante locale sono riportati nel paragrafo 6 di questo foglio.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

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

### **Ristempa contiene sorbitolo (E420) e sodio acetato**

Ristempa contiene sorbitolo (un tipo di zucchero). Se è stato informato dal medico di avere un'intolleranza ad alcuni zuccheri, si metta in contatto con il medico prima di prendere questo medicinale.

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

## **3. Come usare Ristempa**

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

Prenda sempre Ristempa seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista. La dose abituale è un'iniezione sottocutanea (iniezione sotto la pelle) di 6 mg usando una siringa preriempita, che deve essere somministrata almeno 24 ore dopo l'ultima dose di chemioterapia alla fine di ciascun ciclo di chemioterapia.

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

### **Come farsi l'iniezione di Ristempa da soli**

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

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

### **Se usa più Ristempa di quanto deve**

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

### **Se dimentica l'iniezione di Ristempa**

Se ha dimenticato una dose di Ristempa, deve contattare il medico per stabilire quando fare l'iniezione successiva.

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

#### 4. Possibili effetti indesiderati

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

Informi immediatamente il medico se lei manifesta qualcuno o una combinazione dei seguenti effetti indesiderati:

- tumefazione o gonfiore, che può essere associata al fatto che l'acqua passa meno frequentemente, difficoltà respiratorie, gonfiore addominale e sensazione di pienezza, e una sensazione generale di stanchezza. Questi sintomi di solito si sviluppano in modo rapido.

Questi potrebbero essere i sintomi di una condizione non comune (può riguardare fino a 1 persona su 100) chiamata "sindrome da perdita capillare", che causa la fuoriuscita di sangue dai piccoli vasi sanguigni all'interno del corpo e che necessita di cure mediche urgenti.

**Effetti indesiderati molto comuni** (che possono colpire più di 1 soggetto su 10):

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

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

- dolore nel sito di iniezione.
- dolore generale e dolori alle articolazioni e ai muscoli.
- alcuni cambiamenti possono avvenire nel sangue, ma questi verranno rilevati durante gli esami del sangue di routine. I livelli di globuli bianchi potrebbero alzarsi per un breve periodo di tempo. I livelli delle piastrine potrebbero abbassarsi causando ematomi.

**Effetti indesiderati non comuni** (che possono colpire fino a 1 soggetto su 100):

- reazioni di tipo allergico, inclusi arrossamento e vampate di calore, rash cutaneo (arrossamenti della pelle) e rigonfiamenti della pelle con prurito.
- reazioni allergiche gravi inclusa l'anafilassi (debolezza, caduta della pressione sanguigna, difficoltà a respirare, gonfiore del viso).
- aumento del volume della milza.
- rottura della milza. Alcuni casi di rottura della milza sono stati fatali. E' importante che contatti immediatamente il medico se sente dolore alla parte in alto a sinistra dell'addome o alla spalla sinistra poiché questo può indicare problemi a livello della milza.
- problemi respiratori. Se ha tosse, febbre e difficoltà a respirare contatti il medico.
- si sono verificati casi di sindrome di Sweet (lesioni di colore violaceo, rilevate e dolorose sugli arti e talvolta sul viso e sul collo, associate a febbre), ai quali però possono aver contribuito altri fattori.
- vasculite cutanea (infiammazione dei vasi sanguigni cutanei).
- danni ai minuscoli filtri all'interno dei reni (glomerulonefrite).
- rossore nel sito di iniezione.

#### Segnalazione degli effetti indesiderati

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

## 5. Come conservare Ristempa

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

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

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

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

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

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

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

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

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Ristempa

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

### Descrizione dell'aspetto di Ristempa e contenuto della confezione

Ristempa è una soluzione iniettabile limpida, incolore in siringa preriempita (6 mg/0,6 ml).

Ogni confezione contiene 1 siringa preriempita in vetro di tipo I con ago in acciaio inossidabile e cappuccio dell'ago. Le siringhe sono confezionate con blister o senza blister.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore:

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Paesi Bassi

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Paesi Bassi

### Produttore:

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company  
Pottery Road  
Dun Laoghaire  
Dublino  
Irlanda

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

**België/Belgique/Belgien**

s.a. Amgen n.v.

Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

**България**

Амджен България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 424 7440

**Česká republika**

Amgen s.r.o.

Tel: +420 221 773 500

**Danmark**

Amgen filial af Amgen AB, Sverige

Tlf: +45 39617500

**Deutschland**

AMGEN GmbH

Tel.: +49 89 1490960

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +372 5125 501

**Ελλάδα**

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.

Τηλ.: +30 210 3447000

**España**

Amgen S.A.

Tel: +34 93 600 18 60

**France**

Amgen S.A.S.

Tél: +33 (0)9 69 363 363

**Hrvatska**

Amgen d.o.o.

Tel: +385 (1) 562 57 20

**Ireland**

Amgen Limited

United Kingdom

Tel: +44 (0)1223 420305

**Ísland**

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +370 5 219 7474

**Luxembourg/Luxemburg**

s.a. Amgen

Belgique/Belgien

Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

**Magyarország**

Amgen Kft.

Tel.: +36 1 35 44 700

**Malta**

Amgen B.V.

The Netherlands

Tel: +31 (0)76 5732500

**Nederland**

Amgen B.V.

Tel: +31 (0)76 5732500

**Norge**

Amgen AB

Tel: +47 23308000

**Österreich**

Amgen GmbH

Tel: +43 (0)1 50 217

**Polska**

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 581 3000

**Portugal**

Amgen Biofarmacêutica, Lda.

Tel: +351 21 4220550

**România**

Amgen România SRL

Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

AMGEN zdravila d.o.o.

Tel: +386 (0)1 585 1767

**Slovenská republika**

Amgen Slovakia s.r.o.

Tel: +421 33 321 13 22

**Italia**

Amgen S.r.l.  
Tel: +39 02 6241121

**Suomi/Finland**

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial  
i Finland  
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

**Κύπρος**

Papaellinas & Co Ltd  
Τηλ.: +357 22741 741

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 292 84807

**United Kingdom**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

**Altre fonti d'informazioni**

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

**Istruzioni per l'iniezione di Ristempa siringa preriempita**

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

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

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

**Cosa serve**

Per farsi un'iniezione sottocutanea, avrà bisogno di:

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

**Cosa devo fare prima di farmi un'iniezione sottocutanea di Ristempa?**

1. Tolga il medicinale dal frigorifero.
2. Non agiti la siringa preriempita.
3. **Non tolga** il cappuccio dell'ago della siringa fino a quando non è pronto a fare l'iniezione.
4. Controlli la data di scadenza sull'etichetta della siringa preriempita (EXP). Non la usi dopo l'ultimo giorno del mese indicato.
5. Controlli l'aspetto di Ristempa. Deve essere un liquido limpido e incolore. Se si vedono delle particelle, non lo deve usare.
6. Per un'iniezione più confortevole, lasci la siringa preriempita fuori dal frigorifero per mezz'ora in modo che raggiunga la temperatura ambiente o la tenga delicatamente in mano per qualche

minuto. **Non riscaldi** Ristempa in nessun altro modo (ad esempio non lo riscaldi in un forno a microonde o in acqua calda).

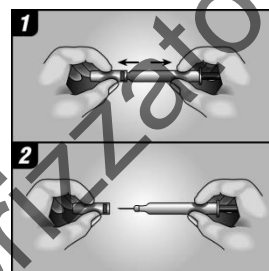
7. **Si lavi accuratamente le mani.**

8. Trovi una superficie comoda, ben illuminata e pulita e tenga a portata di mano tutto quello che le serve.

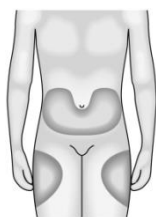
**Come preparo l'iniezione di Ristempa?**

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

1. Prenda in mano la siringa e tolga delicatamente il cappuccio dall'ago senza piegarlo. Tiri in senso orizzontale come mostrato nelle figure 1 e 2. Non tocchi l'ago o non spinga lo stantuffo.
2. Potrebbe notare una piccola bolla d'aria nella siringa preriempita. Non deve togliere la bolla d'aria prima dell'iniezione. L'iniezione della soluzione con la bolla d'aria è innocua.
3. Ora può usare la siringa preriempita.



**Dove devo farmi l'iniezione?**



I punti più adatti per farsi l'iniezione sono:

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

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

**Come mi faccio l'iniezione?**

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

**Da ricordare**

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

### **Smaltimento delle siringhe usate**

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

Medicinale non più autorizzato

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### Ristempa 6 mg soluzione iniettabile in una siringa preriempita pegfilgrastim

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

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

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

#### Contenuto di questo foglio:

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

#### 1. Che cos'è Ristempa e a cosa serve

Ristempa contiene il principio attivo pegfilgrastim. Pegfilgrastim è una proteina prodotta con una tecnica biotecnologica in una cellula batterica chiamata *Escherichia coli*. Esso appartiene ad un gruppo di proteine chiamato citochine ed è molto simile ad una proteina naturale (fattore stimolante le colonie granulocitarie) prodotta dal nostro corpo.

Ristempa è usato per ridurre la durata della neutropenia (basso numero di globuli bianchi) e il verificarsi di neutropenia febbrile (basso numero di globuli bianchi con febbre) che possono essere causate dalla chemioterapia citotossica (medicinali che distruggono le cellule in rapida crescita). I globuli bianchi sono importanti perché aiutano l'organismo a combattere le infezioni. Queste cellule sono molto sensibili agli effetti della chemioterapia; ciò può causare una diminuzione del numero di queste cellule presenti nell'organismo. Se il numero di globuli bianchi scende a un livello basso, potrebbero non rimanerne abbastanza per combattere i batteri e potrebbe essere a maggior rischio di contrarre un'infezione.

Il medico le ha prescritto Ristempa per stimolare il midollo osseo (la parte dell'osso che produce le cellule del sangue) a produrre più globuli bianchi che aiutino l'organismo a combattere le infezioni.

#### 2. Cosa deve sapere prima di usare Ristempa

##### Non usi Ristempa

- se lei è allergico a pegfilgrastim, a filgrastim, a proteine derivate da *Escherichia coli* o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale.

## Avvertenze e precauzioni

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

- se lei ha una reazione allergica incluso debolezza, calo della pressione sanguigna, difficoltà nel respirare, gonfiore della faccia (anafilassi), arrossamento e rossore, rash cutaneo e aree della pelle con prurito
- se lei ha un'allergia al lattice. Il cappuccio dell'ago della siringa preriempita contiene un derivato del lattice che può causare reazioni allergiche gravi
- se lei ha tosse, febbre e difficoltà nel respirare. Questo può essere un segno della Sindrome da Distress Respiratorio Acuto (ARDS)
- se lei ha uno o più dei seguenti effetti indesiderati:
  - gonfiore o rigonfiamento, che possono essere associati con un minor passaggio di liquidi, difficoltà nel respirare, gonfiore addominale e sensazione di pienezza e una sensazione generale di stanchezza

Questi potrebbero essere i sintomi di una condizione chiamata "Sindrome da Perdita Capillare" che causa la perfusione del sangue dai piccoli vasi nel corpo. Vedere paragrafo 4

- se lei ha un dolore nella parte superiore sinistra dell'addome o dolore all'estremità della spalla. Questi potrebbero essere segni di un problema alla milza (splenomegalia)
- se lei ha avuto recentemente un'infezione polmonare grave (polmonite), fluidi nei polmoni (edema polmonare), infiammazione dei polmoni (malattia interstiziale polmonare) o un'anomalia riscontrata ai raggi X (infiltrazione polmonare)
- se lei sa di avere dei valori anormali della conta delle cellule del sangue (ad esempio aumento dei globuli bianchi o anemia) o una diminuzione dei livelli delle piastrine, che riduce l'abilità dell'organismo a coagulare (trombocitopenia). Il medico potrebbe volerla tenere sotto stretto controllo
- se lei ha anemia falciforme. Il medico potrebbe volerla tenere sotto stretto controllo
- se lei ha improvvisamente segni di allergia come rash cutaneo, orticaria o prurito sulla pelle, gonfiore al viso, alle labbra, alla lingua o in altre parti del corpo, respiro corto, respiro sibilante o respiro difficoltoso questi potrebbero essere segni di una grave reazione allergica.

Il suo medico controllerà regolarmente il suo sangue e le urine poiché Ristempa può danneggiare i minuscoli filtri all'interno dei suoi reni (glomerulonefrite).

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

## Perdita di risposta a pegfilgrastim

Se lei ha una diminuzione della risposta o un fallimento nel mantenimento della risposta al trattamento con pegfilgrastim, il medico indagherà le ragioni, compresa la possibilità che lei abbia sviluppato anticorpi che neutralizzano l'attività di pegfilgrastim.

## Altri medicinali e Ristempa

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

## Gravidanza e allattamento

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale. Ristempa non è stato sperimentato su donne in stato di gravidanza. E' importante che informi il medico se:

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

Se lei risulta essere in gravidanza durante il trattamento con Ristempa, informi il medico. Lei potrebbe essere incoraggiata ad arruolarsi nel programma di Sorveglianza della Gravidanza di Amgen. I dettagli dei contatti del rappresentante locale sono riportati nel paragrafo 6 di questo foglio.

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

Se sta allattando durante il trattamento con Ristempa, lei potrebbe essere incoraggiata ad arruolarsi nel programma di Sorveglianza per l'Allattamento di Amgen. I dettagli dei contatti del rappresentante locale sono riportati nel paragrafo 6 di questo foglio.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

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

### **Ristempa contiene sorbitolo (E420) e sodio acetato**

Ristempa contiene sorbitolo (un tipo di zucchero). Se è stato informato dal medico di avere un'intolleranza ad alcuni zuccheri, si metta in contatto con il medico prima di prendere questo medicinale.

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

## **3. Come usare Ristempa**

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

Prenda sempre Ristempa seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista. La dose abituale è un'iniezione sottocutanea (iniezione sotto la pelle) di 6 mg usando una siringa preriempita, che deve essere somministrata almeno 24 ore dopo l'ultima dose di chemioterapia alla fine di ciascun ciclo di chemioterapia.

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

### **Come farsi l'iniezione di Ristempa da soli**

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

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

### **Se usa più Ristempa di quanto deve**

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

### **Se dimentica l'iniezione di Ristempa**

Se ha dimenticato una dose di Ristempa, deve contattare il medico per stabilire quando fare l'iniezione successiva.

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

#### 4. Possibili effetti indesiderati

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

Informi immediatamente il medico se lei manifesta qualcuno o una combinazione dei seguenti effetti indesiderati:

- tumefazione o gonfiore, che può essere associata al fatto che l'acqua passa meno frequentemente, difficoltà respiratorie, gonfiore addominale e sensazione di pienezza, e una sensazione generale di stanchezza. Questi sintomi di solito si sviluppano in modo rapido.

Questi potrebbero essere i sintomi di una condizione non comune (può riguardare fino a 1 persona su 100) chiamata "sindrome da perdita capillare", che causa la fuoriuscita di sangue dai piccoli vasi sanguigni all'interno del corpo e che necessita di cure mediche urgenti.

**Effetti indesiderati molto comuni** (che possono colpire più di 1 soggetto su 10):

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

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

- dolore nel sito di iniezione.
- dolore generale e dolori alle articolazioni e ai muscoli.
- alcuni cambiamenti possono avvenire nel sangue, ma questi verranno rilevati durante gli esami del sangue di routine. I livelli di globuli bianchi potrebbero alzarsi per un breve periodo di tempo. I livelli delle piastrine potrebbero abbassarsi causando ematomi.

**Effetti indesiderati non comuni** (che possono colpire fino a 1 soggetto su 100):

- reazioni di tipo allergico, inclusi arrossamento e vampate di calore, rash cutaneo (arrossamenti della pelle) e rigonfiamenti della pelle con prurito.
- reazioni allergiche gravi inclusa l'anafilassi (debolezza, caduta della pressione sanguigna, difficoltà a respirare, gonfiore del viso).
- aumento del volume della milza.
- rottura della milza. Alcuni casi di rottura della milza sono stati fatali. E' importante che contatti immediatamente il medico se sente dolore alla parte in alto a sinistra dell'addome o alla spalla sinistra poiché questo può indicare problemi a livello della milza.
- problemi respiratori. Se ha tosse, febbre e difficoltà a respirare contatti il medico.
- si sono verificati casi di sindrome di Sweet (lesioni di colore violaceo, rilevate e dolorose sugli arti e talvolta sul viso e sul collo, associate a febbre), ai quali però possono aver contribuito altri fattori.
- vasculite cutanea (infiammazione dei vasi sanguigni cutanei).
- danni ai muscoli e ai reni (glomerulonefrite).
- rossore nel sito di iniezione.

#### Segnalazione degli effetti indesiderati

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

## 5. Come conservare Ristempa

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

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

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

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

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

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

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

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

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Ristempa

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

### Descrizione dell'aspetto di Ristempa e contenuto della confezione

Ristempa è una soluzione iniettabile limpida, incolore in siringa preriempita (6 mg/0,6 ml).

Ciascuna confezione contiene 1 siringa preriempita in vetro di tipo I con ago in acciaio inossidabile e cappuccio dell'ago. Le siringhe sono confezionate con una protezione automatica dell'ago.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore:

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Paesi Bassi

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Amgen Europe B.V.  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Paesi Bassi

### Produttore:

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company  
Pottery Road  
Dun Laoghaire  
Dublino  
Irlanda

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

**België/Belgique/Belgien**

s.a. Amgen n.v.

Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

**България**

Амджен България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 424 7440

**Česká republika**

Amgen s.r.o.

Tel: +420 221 773 500

**Danmark**

Amgen filial af Amgen AB, Sverige

Tlf: +45 39617500

**Deutschland**

AMGEN GmbH

Tel.: +49 89 1490960

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +372 5125 501

**Ελλάδα**

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.

Τηλ.: +30 210 3447000

**España**

Amgen S.A.

Tel: +34 93 600 18 60

**France**

Amgen S.A.S.

Tél: +33 (0)9 69 363 363

**Hrvatska**

Amgen d.o.o.

Tel: +385 (1) 562 57 20

**Ireland**

Amgen Limited

United Kingdom

Tel: +44 (0)1223 420305

**Ísland**

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +370 5 219 7474

**Luxembourg/Luxemburg**

s.a. Amgen

Belgique/Belgien

Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

**Magyarország**

Amgen Kft.

Tel.: +36 1 35 44 700

**Malta**

Amgen B.V.

The Netherlands

Tel: +31 (0)76 5732500

**Nederland**

Amgen B.V.

Tel: +31 (0)76 5732500

**Norge**

Amgen AB

Tel: +47 23308000

**Österreich**

Amgen GmbH

Tel: +43 (0)1 50 217

**Polska**

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 581 3000

**Portugal**

Amgen Biofarmacêutica, Lda.

Tel: +351 21 4220550

**România**

Amgen România SRL

Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

AMGEN zdravila d.o.o.

Tel: +386 (0)1 585 1767

**Slovenská republika**

Amgen Slovakia s.r.o.

Tel: +421 33 321 13 22

**Italia**

Amgen S.r.l.  
Tel: +39 02 6241121

**Κύπρος**

Papaellinas & Co Ltd  
Τηλ.: +357 22741 741

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 292 84807

**Suomi/Finland**

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial  
i Finland  
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**United Kingdom**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

**Altre fonti d'informazioni**

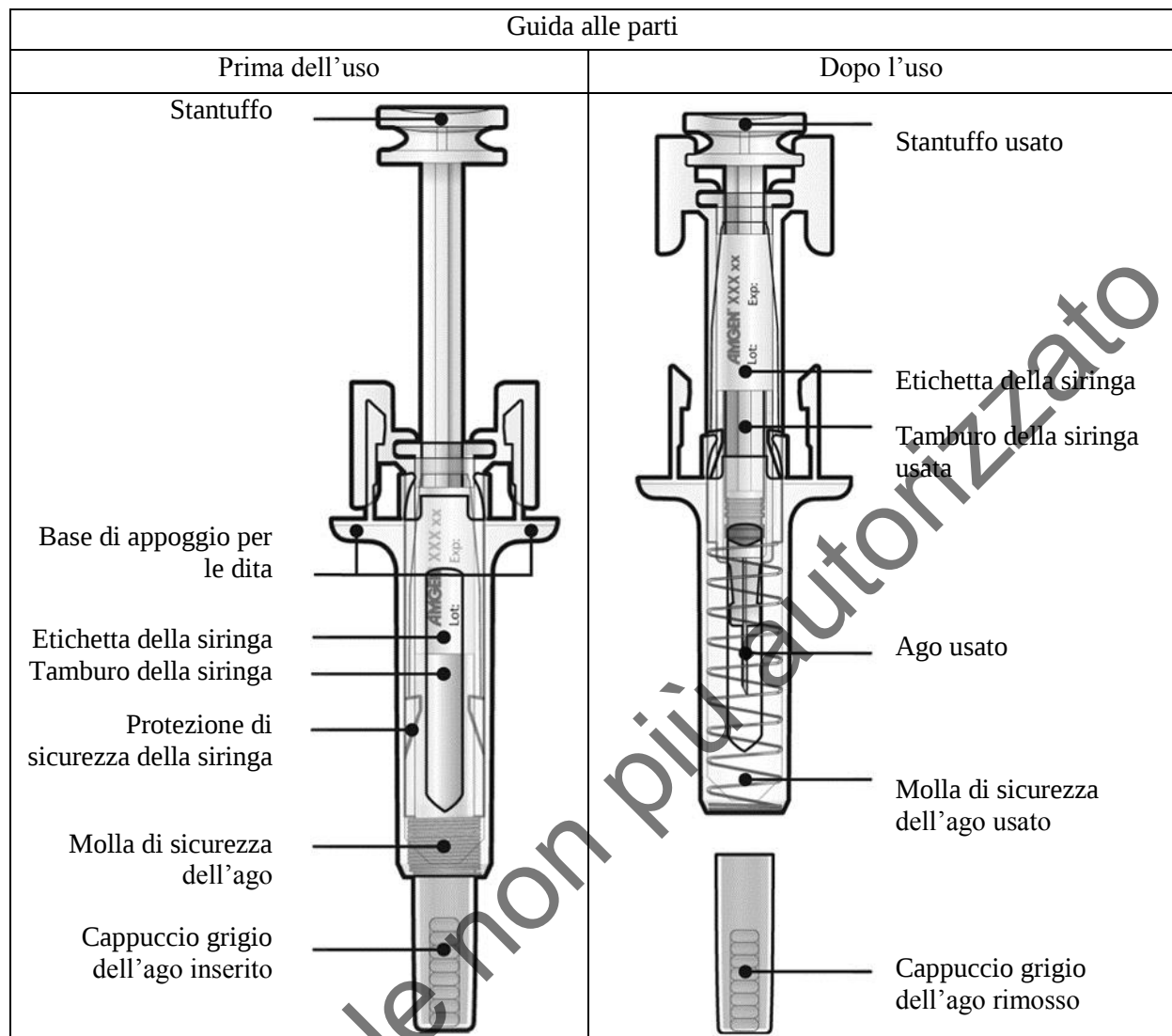
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>

---

Medicinale non più autorizzato

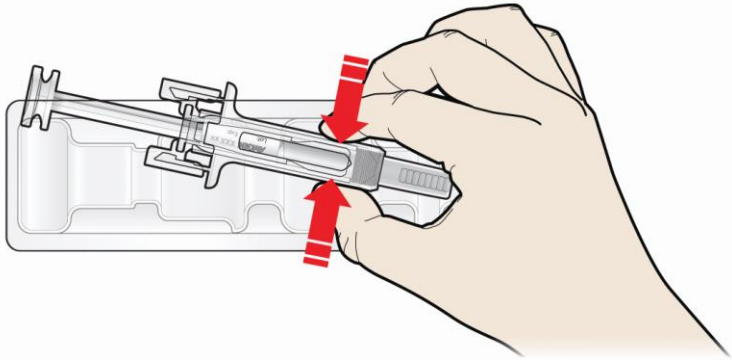
Istruzioni per l'uso:

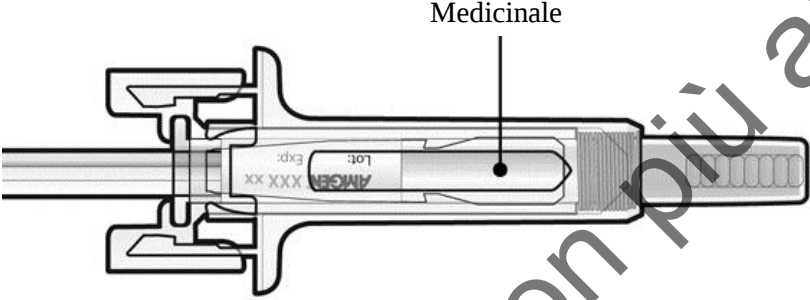
Guida alle parti



| Importante                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <p><b>Prima di usare una siringa preriempita di Ristempa con protezione automatica dell'ago, legga queste importanti informazioni:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• E' importante che lei non cerchi di effettuare l'iniezione a meno che non abbia ricevuto adeguate istruzioni dal medico o dal personale sanitario.</li> <li>• Ristempa è somministrato come iniezione nel tessuto appena sotto la pelle (iniezione sottocutanea).</li> <li>• Informi il medico se lei è allergico al lattice. Il cappuccio dell'ago sulla siringa preriempita contiene un derivato del lattice e potrebbe causare reazioni allergiche gravi.</li> <li>✗ <b>Non</b> rimuova il cappuccio grigio dell'ago dalla siringa preriempita finché non sarà pronto per l'iniezione.</li> <li>✗ <b>Non</b> usi la siringa preriempita se la si è fatta cadere su una superficie dura. Utilizzi una nuova siringa preriempita e contatti il medico o l'operatore sanitario.</li> <li>✗ <b>Non</b> cerchi di attivare la siringa preriempita prima dell'iniezione.</li> <li>✗ <b>Non</b> cerchi di rimuovere la protezione di sicurezza trasparente dalla siringa preriempita.</li> <li>✗ <b>Non</b> cerchi di rimuovere l'etichetta staccabile dalla siringa preriempita prima di farsi l'iniezione.</li> </ul> <p>Contatti il medico o l'operatore sanitario per qualsiasi domanda.</p> |  |

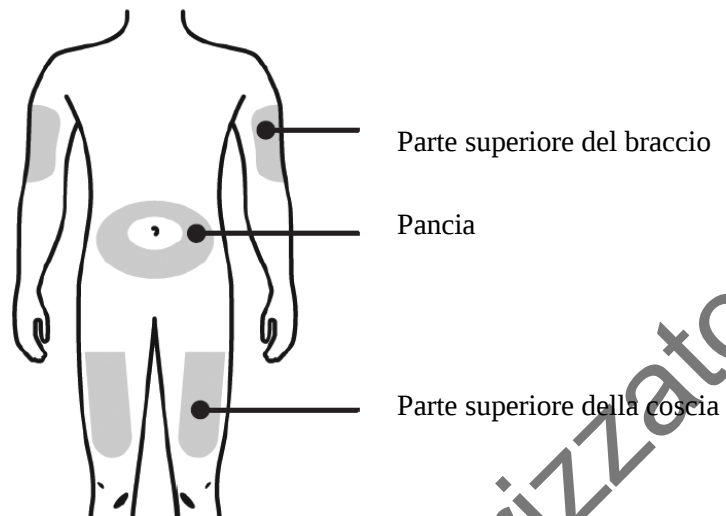
| Passaggio 1: Preparazione |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A                         | <p>Rimuova l'involucro della siringa preriempita dalla confezione e raccolga i materiali necessari per l'iniezione: batuffoli imbevuti d'alcool, un batuffolo di cotone o una garza, un cerotto e un contenitore per lo smaltimento dei materiali taglienti (non incluso).</p> <p>Per un'iniezione più confortevole, lasci la siringa preriempita a temperatura ambiente per circa 30 minuti prima dell'iniezione. Si lavi le mani a fondo con sapone e acqua.</p> <p>Posizioni la nuova siringa preriempita su una superficie di lavoro pulita e ben illuminata ed i materiali necessari per l'iniezione.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✗ <b>Non</b> cerchi di scaldare la siringa utilizzando una fonte di calore come acqua calda o forno a microonde.</li> <li>✗ <b>Non</b> lasci esposta la siringa preriempita alla luce diretta del sole.</li> <li>✗ <b>Non</b> agiti eccessivamente la siringa preriempita.</li> <li>• <b>Tenga la siringa preriempita fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.</b></li> </ul> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| B                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p>Apra l'involucro, strappando la copertura. Afferri la protezione di sicurezza della siringa preriempita per rimuovere la siringa preriempita dall'involucro.</p> |
|  <p><b>Afferri qui</b></p> <p>Per ragioni di sicurezza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✗ <b>Non</b> afferri lo stantuffo.</li> <li>✗ <b>Non</b> afferri il cappuccio grigio dell'ago.</li> </ul> |                                                                                                                                                                     |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| C                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p>Controlli il medicinale e la siringa preriempita.</p> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                          |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>✗ <b>Non</b> usi la siringa preriempita se: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Il medicinale è torbido o ci sono particelle all'interno. Deve essere un liquido limpido e incolore.</li> <li>• Alcune parti appaiono incrinare o rotte.</li> <li>• Manca il cappuccio grigio dell'ago o non è agganciato in modo sicuro.</li> <li>• La data di scadenza stampata sull'etichetta ha superato l'ultimo giorno del mese indicato.</li> </ul> </li> </ul> <p>In tutti i casi, contatti il medico o l'operatore sanitario.</p> |                                                          |

## Passaggio 2: Predisposizione

A Lavi le sue mani a fondo. Prepari e pulisca il sito di iniezione.



### Può utilizzare:

- La parte superiore della coscia.
- La pancia, tranne un'area di 5 centimetri proprio attorno all'ombelico.
- La parte esterna superiore del braccio (solo se è qualcun'altro a farle l'iniezione).

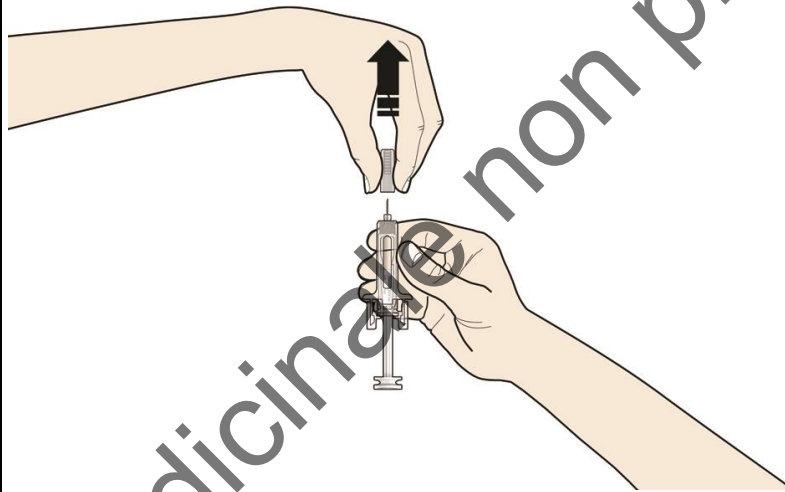
Pulisca il sito d'iniezione con un batuffolo imbevuto di alcool. Lasci la pelle asciutta.

✗ **Non** tocchi il sito d'iniezione prima dell'iniezione.

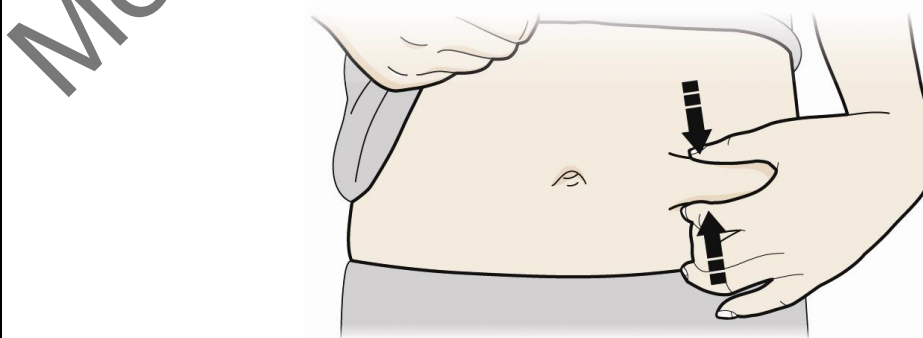


**Non** inietti in aree dove la pelle è sensibile, livida, arrossata, o indurita. Eviti di iniettare in aree con cicatrici o smagliature.

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



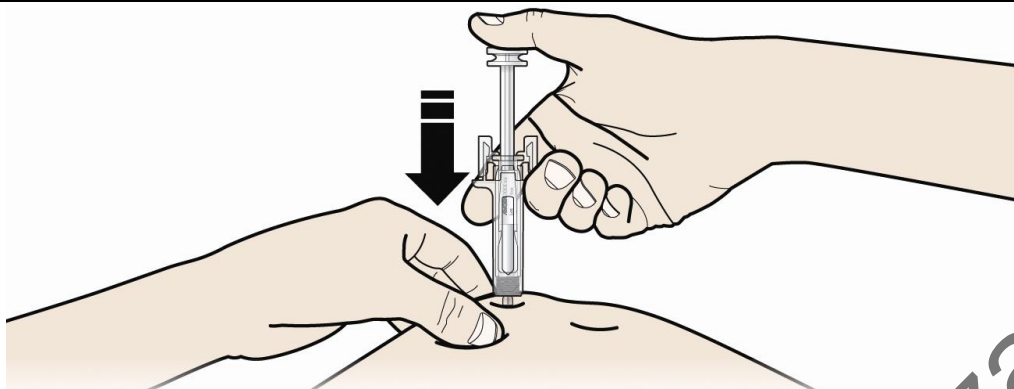
C Sollevi il sito di iniezione per creare una superficie stabile.



E' importante tenere la pelle sollevata durante l'iniezione.

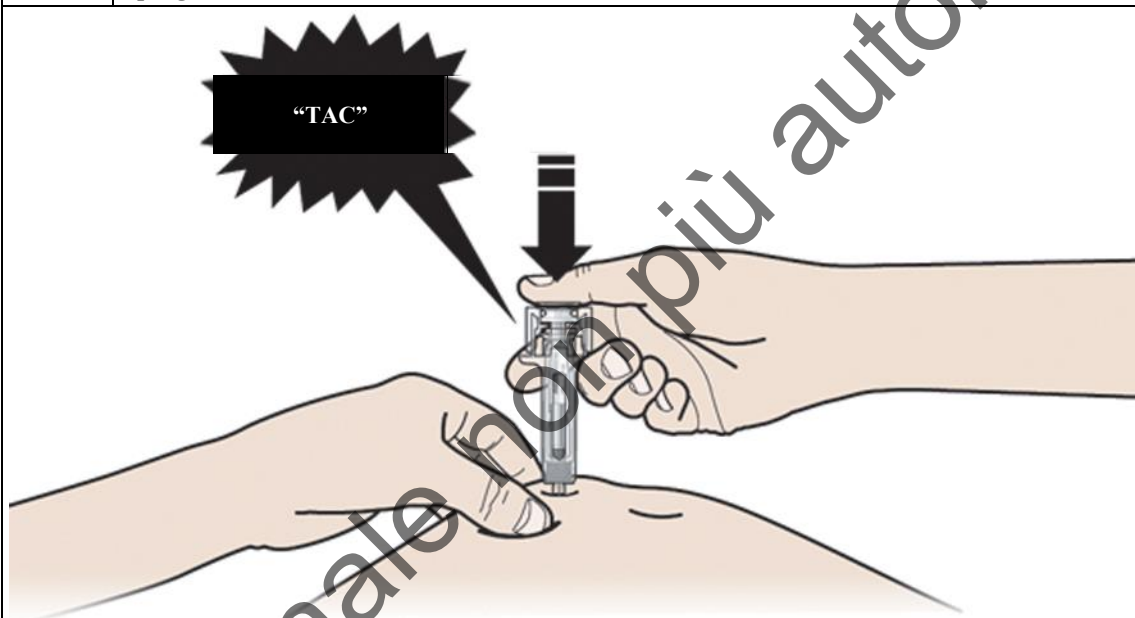
### Passaggio 3: Iniezione

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



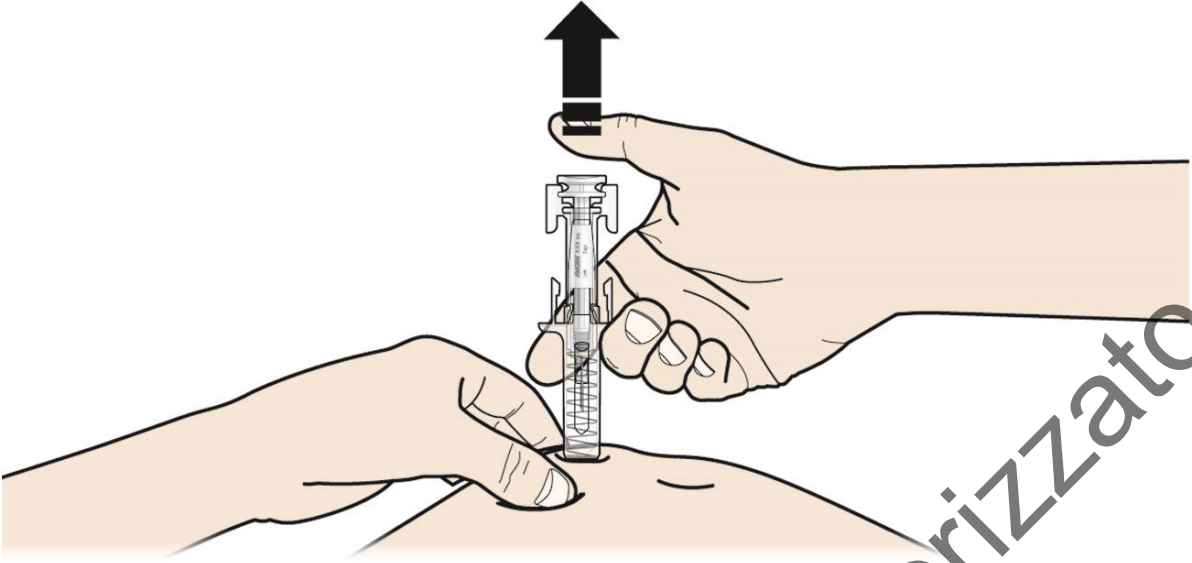
**X** Non tocchi l'area pulita della pelle.

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



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

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



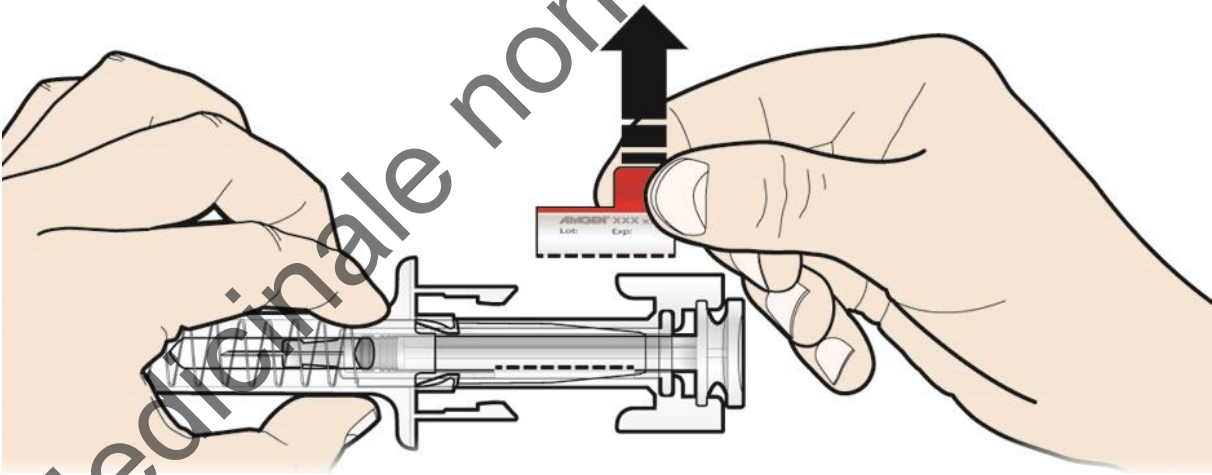
Dopo il rilascio dello stantuffo, la protezione di sicurezza della siringa preriempita ricoprirà l'ago di iniezione in modo sicuro.

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

**Solo per gli operatori sanitari**

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

Tolga e conservi l'etichetta della siringa preriempita.

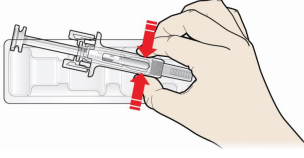
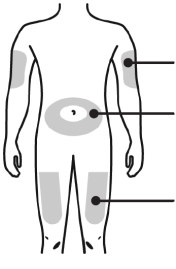
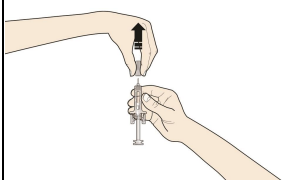


Giri lo stantuffo per spostare l'etichetta in una posizione in cui sia possibile rimuoverla.

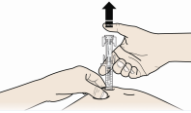
| Passaggio 4: Fine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <p>Getti la siringa preriempita usata e gli altri materiali in un contenitore per lo smaltimento dei materiali taglienti.</p>                                                                                |
| <div data-bbox="435 280 1134 705" data-label="Image"> </div> <p>I medicinali devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Queste misure aiuteranno a proteggere l'ambiente.</p> <p>Tenga la siringa ed il contenitore per lo smaltimento dei materiali taglienti fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✗ <b>Non</b> riutilizzi la siringa preriempita.</li> <li>✗ <b>Non</b> ricicli le siringhe preriempite o non le getti nei rifiuti domestici.</li> </ul> |                                                                                                                                                                                                              |
| B                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <p>Esamini il sito di iniezione.</p> <p>Se nota del sangue, preme un batuffolo di cotone o una garza sul sito di iniezione. <b>Non</b> strofini il sito di iniezione. Se necessario applichi un cerotto.</p> |

Inserto aggiuntivo separato:

Fronte – Guida di riferimento per Ristempa:

| Guida di riferimento – Legga tutte le informazioni nella confezione prima dell'uso |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                  |                                                                                               |                        |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| ITALIANO                                                                           | 1                                                                                                                                                                  | 2                                                                                                                                                                | 3                                                                                             | Lato 1                 |
|                                                                                    |  <p><b>Afferri qui</b></p>                                                        |  <p>Parte superiore del braccio<br/>Pancia<br/>Parte superiore della coscia</p> |             | Giri per continuare... |
|                                                                                    | <p>Apra l'involucro, strappando la copertura. Afferi la protezione di sicurezza della siringa preriempita per rimuovere la siringa preriempita dall'involucro.</p> | <p>Si lavi le mani a fondo. Prepari e pulisca il sito di iniezione.</p>                                                                                          | <p>Tolga con attenzione il cappuccio grigio dell'ago verso l'esterno e lontano dal corpo.</p> |                        |

Retro- Guida di riferimento per Ristempa:

| ITALIANO | 4                                                                                   | 5                                                                                                                                          | 6                                                                                    | 7                                                                                                                             | Lato 2                   |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
|          |  |  <p><b>"TAC"</b></p>                                    |  |                                          | Legga prima l'altro lato |
|          | <p>Tenga sollevata la pelle. INSERISCA l'ago nella pelle.</p>                       | <p>SPINGA lo stantuffo con una pressione lenta e costante finché non avverte o sente uno "tac". Spinga fino in fondo fino allo scatto.</p> | <p>RILASCI il pollice. Poi ALLONTANI la siringa dalla pelle.</p>                     | <p>Getti la siringa preriempita usata e gli altri materiali in un contenitore per lo smaltimento dei materiali taglienti.</p> |                          |