

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

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

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

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

Eccipiente con effetti noti

Ogni mL di soluzione contiene 50 mg di sorbitolo.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile/per infusione

Soluzione limpida, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tevagrastim è indicato per la riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di neutropenia febbrile in pazienti trattati con chemioterapia citotossica standard per affezioni maligne (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche) e per la riduzione della durata della neutropenia in pazienti sottoposti a terapia mieloablattiva seguita da trapianto di midollo osseo considerati a maggior rischio di neutropenia grave prolungata.

La sicurezza e l'efficacia del filgrastim sono simili negli adulti e nei bambini trattati con chemioterapia citotossica.

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

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Chemioterapia citotossica standard

Posologia

La dose raccomandata di filgrastim è di 0,5 MUI (5 µg)/kg/die. La prima dose di filgrastim deve essere somministrata almeno 24 ore dopo la chemioterapia citotossica. Negli studi clinici randomizzati, è stata utilizzata per via sottocutanea una dose pari a 23 MUI (230 µg)/m²/die (4,0–8,4 µg/kg/die).

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

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

Modo di somministrazione

Filgrastim può essere somministrato per iniezione sottocutanea giornaliera oppure per infusione endovenosa giornaliera diluito in soluzione per infusione di glucosio al 5% della durata di 30 minuti (vedere paragrafo 6.6). Nella maggior parte dei casi, è preferibile la via sottocutanea. Vi è evidenza da uno studio di somministrazione di dose singola che la somministrazione endovenosa può ridurre la durata dell'effetto. La rilevanza clinica di tale dato rispetto alla somministrazione multidose non è chiara. La scelta della via di somministrazione deve essere basata sulle condizioni cliniche del singolo paziente.

Pazienti trattati con terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo

Posologia

La dose iniziale raccomandata di filgrastim è di 1,0 MUI (10 µg)/kg/die.

La prima dose di filgrastim deve essere somministrata almeno 24 ore dopo la chemioterapia citotossica e almeno 24 ore dopo l'infusione di midollo osseo.

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

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

CAN = conta assoluta dei neutrofili

Modo di somministrazione

Filgrastim può essere somministrato per infusione endovenosa della durata di 30 minuti o 24 ore, oppure per infusione sottocutanea continua di 24 ore. Filgrastim deve essere diluito in 20 mL di una soluzione per infusione di glucosio al 5% (vedere paragrafo 6.6).

Per la mobilizzazione delle PBPC in pazienti sottoposti a terapia mielosoppressiva o mieloablattiva seguita da trapianto autologo di PBPC

Posologia

La dose raccomandata di filgrastim per la mobilizzazione delle PBPC quando usato da solo è di 1,0 MUI (10 µg)/kg/die per 5-7 giorni consecutivi. Periodo di effettuazione della leucaferesi: 1 o 2 leucaferesi nei giorni 5 e 6 sono generalmente sufficienti. In altre circostanze possono rendersi necessarie ulteriori leucaferesi. La somministrazione di filgrastim deve essere mantenuta fino all'ultima leucaferesi.

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

Modo di somministrazione

Filgrastim per la mobilizzazione delle PBPC quando utilizzato in monoterapia:

Filgrastim può essere somministrato per infusione sottocutanea continua in 24 ore o per iniezione sottocutanea. Per l'infusione filgrastim deve essere diluito in 20 mL di una soluzione per infusione di glucosio al 5% (vedere paragrafo 6.6).

Filgrastim per la mobilizzazione delle PBPC dopo chemioterapia mielosoppressiva:

Filgrastim deve essere somministrato per iniezione sottocutanea.

Per la mobilizzazione delle PBPC in donatori sani prima del trapianto allogenico delle PBPC

Posologia

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

Modo di somministrazione

Filgrastim deve essere somministrato per iniezione sottocutanea.

Pazienti con neutropenia cronica grave (SCN)

Posologia

Neutropenia congenita

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

Neutropenia idiopatica o ciclica

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

Aggiustamento della dose

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

Modo di somministrazione

Neutropenia congenita, idiopatica o ciclica:

Filgrastim deve essere somministrato per iniezione sottocutanea.

Pazienti con infezione da HIV

Posologia

Per il recupero della neutropenia

La dose iniziale raccomandata di filgrastim è di 0,1 MUI (1 µg)/kg/die con incrementi fino ad un massimo di 0,4 MUI (4 µg)/kg/die, fino al raggiungimento, e al mantenimento, di una conta dei neutrofili normale ($CAN > 2,0 \times 10^9/L$). Negli studi clinici, più del 90% dei pazienti ha risposto a questi dosaggi, ottenendo il recupero della neutropenia in un periodo mediano di 2 giorni.

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

Per il mantenimento di una conta dei neutrofili normali

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

Modo di somministrazione

Recupero della neutropenia o mantenimento di una conta dei neutrofili normali:

Filgrastim deve essere somministrato per iniezione sottocutanea.

Popolazioni speciali

Anziani

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

Pazienti con compromissione renale o epatica

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

Uso pediatrico nella SCN e nelle neoplasie

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

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

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Avvertenze speciali e precauzioni in tutte le indicazioni

Ipersensibilità

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

Eventi avversi a carico dei polmoni

Dopo somministrazione di G-CSF sono stati segnalati casi di reazioni avverse polmonari, in particolare malattia polmonare interstiziale. I pazienti con anamnesi recente di infiltrati polmonari o polmonite possono essere a rischio maggiore. L'insorgenza di sintomi polmonari come tosse, febbre e dispnea in associazione con evidenze radiologiche di infiltrati polmonari e deterioramento della funzionalità polmonare possono costituire i sintomi iniziali della sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS). Si deve interrompere la terapia con filgrastim e intraprendere un trattamento idoneo.

Glomerulonefrite

Glomerulonefrite è stata riportata in pazienti che ricevono filgrastim e pegfilgrastim. Gli eventi di glomerulonefrite si sono generalmente risolti dopo riduzione della dose o sospensione di filgrastim e di pegfilgrastim. Si raccomanda il monitoraggio mediante analisi delle urine.

Sindrome da perdita capillare

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

Splenomegalia e rottura splenica

Casi di splenomegalia e casi di rottura splenica generalmente asintomatici sono stati riportati in pazienti e donatori sani dopo somministrazione di filgrastim. Alcuni casi di rottura splenica sono stati fatali. Pertanto, il volume della milza deve essere controllato con attenzione (ad es. mediante esame fisico, ecografia). Una diagnosi di rottura splenica deve essere valutata nei donatori e/o nei pazienti che lamentano dolore alla zona addominale superiore sinistra o dolore all'estremità della spalla. È stato osservato che le riduzioni della dose di filgrastim hanno rallentato o arrestato la progressione della splenomegalia in pazienti con neutropenia cronica grave, e nel 3% dei pazienti la progressione della splenectomia.

Proliferazione di cellule maligne

Il fattore di crescita delle colonie granulocitarie può favorire la proliferazione di cellule mieloidi *in vitro* ed effetti simili possono essere anche riscontrati *in vitro* su alcune cellule non mieloidi.

Sindrome mielodisplastica o leucemia mieloide cronica

La sicurezza e l'efficacia della somministrazione di filgrastim ai pazienti con sindrome mielodisplastica o leucemia mieloide cronica non sono state dimostrate. Filgrastim non è indicato in tali situazioni. Particolare attenzione deve essere posta nella diagnosi differenziale tra trasformazione blastica nella leucemia mieloide cronica e leucemia mieloide acuta.

Leucemia mieloide acuta

A causa dei dati limitati sulla sicurezza ed efficacia, nei pazienti con LMA secondaria filgrastim deve essere somministrato con cautela. La sicurezza e l'efficacia della somministrazione di filgrastim nei pazienti di età < 55 anni con LMA *de novo* e citogenetica favorevole (t(8;21), t(15;17), e inv(16)) non sono state dimostrate.

Trombocitopenia

Trombocitopenia è stata riportata in pazienti trattati con filgrastim. Pertanto, la conta piastrinica deve essere attentamente monitorata, in particolare durante le prime settimane della terapia con filgrastim. Deve essere considerata l'interruzione temporanea del trattamento o la riduzione della dose di filgrastim in pazienti con neutropenia cronica grave che sviluppano trombocitopenia (conta piastrinica < $100 \times 10^9/L$).

Leucocitosi

In meno del 5% dei pazienti oncologici trattati con filgrastim a dosi superiori a 0,3 MUI/kg/die (3 µg/kg/die) è stata osservata una conta leucocitaria pari o superiore a $100 \times 10^9/L$. Non sono stati riportati effetti indesiderati direttamente attribuibili a un tale grado di leucocitosi. Tuttavia, in considerazione dei potenziali rischi associati a una leucocitosi severa, durante la terapia con filgrastim devono essere effettuati controlli a intervalli regolari della conta leucocitaria. Il trattamento con filgrastim deve essere interrotto immediatamente se la conta leucocitaria supera il valore di $50 \times 10^9/L$ dopo il nadir atteso. Tuttavia, durante il periodo di somministrazione di filgrastim per la mobilizzazione delle PBPC, il trattamento deve essere interrotto o il suo dosaggio deve essere ridotto se la conta leucocitaria supera $70 \times 10^9/L$.

Immunogenicità

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

Aortite

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

Avvertenze speciali e precauzioni correlate alle co-morbidità

Precauzioni speciali nell'anemia a cellule falciformi o con tratto falcemico

Nei pazienti con anemia a cellule falciformi o con tratto falcemico trattati con filgrastim sono state osservate crisi falciformi, in alcuni casi fatali. Nei pazienti con tratto falcemico o con anemia a cellule falciformi il medico deve usare cautela nel prescrivere filgrastim.

Osteoporosi

Il monitoraggio della densità ossea può essere indicato nei pazienti con osteoporosi sottoposti a terapia continua con filgrastim per più di 6 mesi.

Precauzione speciale nei pazienti oncologici

Filgrastim non deve essere utilizzato per aumentare la dose della chemioterapia citotossica oltre i dosaggi standard.

Rischi associati alla chemioterapia ad alte dosi

Deve essere prestata particolare attenzione nel trattamento dei pazienti con chemioterapia ad alte dosi, perché una risposta tumorale più favorevole non è stata dimostrata e perché la somministrazione di chemioterapici ad alte dosi può aumentare gli effetti tossici, compresi gli effetti cardiaci, polmonari, neurologici e dermatologici (fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto degli agenti chemioterapici utilizzati).

Effetti della chemioterapia su eritrociti e trombociti

Il trattamento con solo filgrastim non impedisce la comparsa di trombocitopenia e anemia in seguito alla chemioterapia mielosoppressiva. A seguito della possibilità di ricevere dosi più alte di chemioterapia (ad es. dosi piene secondo lo schema posologico previsto), il paziente può essere esposto a un rischio maggiore di trombocitopenia e anemia. Si raccomandano pertanto controlli regolari della conta piastrinica e dell'ematocrito. Particolare attenzione deve essere prestata durante la somministrazione, sia in monoterapia sia in associazione, di agenti chemioterapici che notoriamente inducono trombocitopenia severa.

È stato dimostrato che l'impiego delle PBPC mobilizzate con filgrastim riduce la gravità e la durata della trombocitopenia in seguito a chemioterapia mielosoppressiva o mieloablativa.

Altre precauzioni speciali

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

Patologie vascolari, comprendenti la malattia veno-occlusiva e alterazioni del volume dei liquidi sono state occasionalmente riportate nei pazienti trattati con alte dosi di chemioterapia seguita da trapianto.

Nei pazienti trattati con malattia acuta del trapianto contro l'ospite (G-CSF) dopo trapianto allogenico di midollo osseo sono stati descritti sia casi di malattia del trapianto verso l'ospite, GvHD che decessi (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

L'aumento dell'attività emopoietica del midollo osseo in risposta alla terapia con fattore di crescita è stato associato a immagini radiografiche ossee transitoriamente anomale. Tale circostanza deve essere tenuta in considerazione nell'interpretazione dei dati radiologici.

Precauzioni speciali nei pazienti sottoposti a mobilizzazione delle PBPC

Mobilizzazione

Non vi sono studi randomizzati di confronto prospettici tra i due metodi di mobilizzazione raccomandati (filgrastim da solo, o in associazione con chemioterapia mielodepressiva) all'interno della stessa popolazione di pazienti. Il grado di variabilità tra singoli pazienti e tra i test di laboratorio di cellule CD34⁺ dimostra la difficoltà del confronto tra studi differenti. Pertanto è difficile raccomandare un metodo ottimale. La scelta del metodo di mobilizzazione deve essere valutata in relazione agli obiettivi del trattamento per singolo paziente.

Esposizione pregressa ad agenti citotossici

Nei pazienti estensivamente pretrattati con terapia mielosoppressiva è possibile che la mobilizzazione di PBPC non sia sufficiente a ottenere il numero minimo raccomandato di cellule ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ cellule/kg) o che l'accelerazione del recupero piastrinico sia meno marcata.

Alcuni agenti citotossici mostrano una tossicità particolare sulle cellule progenitrici emopoietiche e possono contrastarne la mobilizzazione. Sostanze quali melfalan, carmustina (BCNU) e carboplatino, se somministrati per un periodo prolungato prima della mobilizzazione di cellule progenitrici, possono ridurre il numero di cellule raccolte. Comunque, la somministrazione di melfalan, carboplatino o BCNU in associazione al filgrastim si è dimostrata efficace nella mobilizzazione delle cellule progenitrici. Qualora sia previsto un trapianto di PBPC, è opportuno programmare la mobilizzazione delle cellule staminali nella fase iniziale del trattamento previsto per il paziente. Occorre prestare particolare attenzione al numero di cellule progenitrici mobilizzate in tali pazienti prima della somministrazione della chemioterapia ad alte dosi. Se la raccolta cellulare è inadeguata secondo i criteri di valutazione precedentemente indicati, devono essere presi in considerazione trattamenti alternativi che non richiedano l'impiego di cellule progenitrici.

Valutazione della raccolta di cellule progenitrici

Nella valutazione quantitativa delle cellule progenitrici ottenute nei pazienti trattati con filgrastim deve essere prestata particolare attenzione al metodo di conta. I risultati della conta delle cellule CD34⁺ mediante citometria a flusso variano a seconda della metodologia utilizzata; pertanto, i numeri ricavati da studi condotti in altri laboratori devono essere interpretati con cautela.

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

La raccomandazione di raccogliere un numero minimo di $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ cellule/kg si basa sulle esperienze pubblicate, che indicano che in tal modo il recupero ematologico è adeguato. Quantità superiori al numero minimo indicato appaiono correlate a un recupero più rapido, quantità inferiori a un recupero più lento.

Precauzioni speciali nei donatori sani sottoposti a mobilizzazione delle PBPC

La mobilizzazione delle PBPC non comporta un beneficio clinico diretto nei donatori sani e deve essere presa in considerazione soltanto con l'obiettivo di un trapianto di cellule staminali allogeniche.

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

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

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

Se fosse richiesta più di una leucaferesi, i donatori con piastrine < $100 \times 10^9/L$ prima della leucaferesi devono essere controllati con particolare attenzione; in generale, l'aferesi non deve essere effettuata se il numero di piastrine è < $75 \times 10^9/L$.

Non deve essere effettuata la leucaferesi nei donatori in terapia con anticoagulanti o che presentino alterazioni note dell'emostasi.

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

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

Precauzioni speciali in riceventi di PBPC mobilizzate con filgrastim

I dati attuali indicano che le interazioni immunologiche tra le PBPC allogeniche e il ricevente possono essere associate a un aumento del rischio di GvHD acuta e cronica, in confronto al trapianto di midollo osseo.

Precauzioni speciali nei pazienti con SCN

Filgrastim non deve essere somministrato a pazienti affetti da neutropenia congenita grave che sviluppino leucemia o che manifestino evoluzione a leucemia.

Emocromo

Possono verificarsi altre alterazioni del quadro ematologico, tra cui anemia e incrementi transitori dei progenitori mieloidi, che richiedono un attento monitoraggio dell'emocromo.

Trasformazione in leucemia o in sindrome mielodisplastica

Particolare attenzione deve essere prestata alla diagnosi differenziale tra SCN e altre patologie ematologiche quali anemia aplastica, mielodisplasia e leucemia mieloide. Prima dell'inizio del

trattamento devono essere effettuati un emocromo completo con conta differenziale e conta piastrinica, nonché una valutazione della morfologia del midollo osseo e un cariotipo.

In un numero esiguo (circa il 3%) di pazienti con SCN trattati con filgrastim in studi clinici sono state osservate sindromi mielodisplastiche (SMD) o leucemia. Tale evenienza è stata osservata solo nei pazienti con neutropenia congenita. Le SMD e le leucemie sono complicanze naturali della malattia e non sono da porsi con certezza in relazione al trattamento con filgrastim. In circa il 12% dei pazienti con citogenetica nella norma al basale sono state successivamente riscontrate anomalie, compresa la monosomia 7, nel corso di ripetute analisi di routine. Attualmente non è noto se il trattamento a lungo termine dei pazienti con SCN possa predisporre i pazienti ad anomalie citogenetiche, a SMD o a una trasformazione leucemica. In questi pazienti si raccomandano analisi morfologiche e citogenetiche del midollo osseo a intervalli regolari (approssimativamente ogni 12 mesi).

Altre precauzioni speciali

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

L'ematuria è stata comune e la proteinuria si è verificata in un piccolo numero di pazienti. L'esame delle urine deve essere effettuato a intervalli regolari allo scopo di rilevare tali eventi.

La sicurezza e l'efficacia nei neonati e nei pazienti con neutropenia autoimmune non sono state dimostrate.

Precauzioni speciali nei pazienti con infezione da HIV

Emocromo

La CAN deve essere controllata strettamente, in particolare durante le prime settimane della terapia con filgrastim. Alcuni pazienti possono rispondere molto rapidamente e con un considerevole incremento della conta dei neutrofili alla dose iniziale di filgrastim. Si raccomanda di determinare quotidianamente la CAN durante i primi 2-3 giorni di somministrazione di filgrastim. Successivamente, si consiglia di determinare la CAN almeno due volte alla settimana durante le prime 2 settimane e, successivamente, una volta alla settimana o a settimane alterne durante la terapia di mantenimento. In caso di somministrazione intermittente di 30 MUI (300 µg)/die di filgrastim, si possono verificare ampie fluttuazioni nel tempo della CAN. Per determinare il valore minimo o nadir della CAN di un paziente, si raccomanda di prelevare i campioni di sangue destinati alla determinazione della CAN immediatamente prima della somministrazione prevista di filgrastim.

Rischi associati ad alte dosi di medicinali mielosoppressivi

Il trattamento con filgrastim da solo non impedisce la comparsa di trombocitopenia e anemia dovute a medicinali mielosoppressivi. Poiché, con l'impiego di filgrastim, è possibile somministrare dosi maggiori o un numero maggiore di questi medicinali, il paziente può andare incontro a un rischio aumentato di trombocitopenia o anemia. Si raccomanda un monitoraggio regolare dell'ematocrito (vedere sopra).

Infezioni e neoplasie maligne causa della mielosoppressione

Una neutropenia può essere dovuta all'infiltrazione midollare da infezioni opportunistiche, come *Mycobacterium avium* complex, o a neoplasie maligne, come i linfomi. Nei pazienti con infezioni o neoplasie maligne note infiltranti il midollo osseo occorre prendere in considerazione un adeguato trattamento della malattia di base in aggiunta alla somministrazione di filgrastim per il trattamento della neutropenia. Non sono stati definitivamente dimostrati gli effetti di filgrastim sulla neutropenia dovuta a infezioni o a neoplasie maligne infiltranti il midollo osseo.

Tutti i pazienti

Sorbitolo

Tevagrastim contiene sorbitolo (E420). Deve essere considerato l'effetto additivo della somministrazione concomitante di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e dell'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta.

Ai pazienti affetti da intolleranza ereditaria al fruttosio (HFI) non deve essere somministrato questo medicinale a meno che non sia strettamente necessario. Ai neonati e ai bambini piccoli (di età inferiore a 2 anni) può non essere ancora stata diagnosticata l'HFI. I medicinali (contenenti sorbitolo/fruttosio) somministrati per via endovenosa possono essere potenzialmente letali e non devono essere dati a questa popolazione a meno che non vi sia una enorme necessità clinica e non siano disponibili alternative.

Prima di somministrare questo medicinale deve essere acquisita un'anamnesi dettagliata dei sintomi di HFI di ogni paziente.

Sodio

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

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati adeguati relativi all'uso di filgrastim in donne in gravidanza non ci sono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva. È stata osservata nei conigli un'aumentata incidenza di aborti in seguito all'esposizione a multipli elevati delle dosi cliniche e in presenza di tossicità materna (vedere paragrafo 5.3). In letteratura sono descritti casi nei quali è stata dimostrata la diffusione placentare del filgrastim in donne in gravidanza.

Filgrastim non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se filgrastim/metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti allattati con latte materno non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere

l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con filgrastim tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento con latte materno per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Filgrastim non ha avuto effetti sulla riproduzione né sulla fertilità in ratti maschi o femmine (vedere paragrafo 5.3).

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

Filgrastim può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Dopo la somministrazione di filgrastim, possono verificarsi capogiri (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più gravi che possono verificarsi durante il trattamento con filgrastim comprendono: reazione anafilattica, eventi avversi polmonari gravi (compresa polmonite interstiziale e sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS)), sindrome da perdita capillare, splenomegalia severa/rottura splenica, trasformazione in sindrome mielodisplastica o leucemia in pazienti affetti da SCN, GvHD in pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo allogenico o trapianto di cellule progenitrici del sangue periferico e crisi falciforme in pazienti con anemia a cellule falciformi.

Le reazioni avverse più comunemente riportate sono piressia, dolore muscoloscheletrico (che comprende dolore osseo, dolore alla schiena, artralgia, mialgia, dolore agli arti, dolore muscoloscheletrico, dolore toracico muscoloscheletrico, dolore al collo), anemia, vomito e nausea. Negli studi clinici su pazienti oncologici, il dolore muscoloscheletrico era lieve o moderato nel 10% e severo nel 3% dei pazienti.

b. Tabella delle reazioni avverse

I dati nelle tabelle seguenti descrivono le reazioni avverse riportate da studi clinici e segnalazioni spontanee. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)	Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Molto raro (< 1/10.000)
Infezioni ed infestazioni		Sepsi Bronchite Infezione delle vie respiratorie superiori Infezione delle vie urinarie			
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia Anemia ^c	Splenomegalia ^a Emoglobina diminuita ^c	Leucocitosi ^a	Rottura splenica ^a Anemia a cellule falciformi con crisi ^a	
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità Ipersensibilità al farmaco ^a Malattia da reazione del trapianto verso l'ospite ^b	Reazione anafilattica	

Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Appetito ridotto ^c Lattato deidrogenasi nel sangue aumentata	Iperuricemia Acido urico nel sangue aumentato	Glucosio nel sangue diminuito Pseudogotta ^a (pirofosfato condrocalcinosi) Alterazione del volume dei fluidi	
Disturbi psichiatrici		Insonnia			
Patologie del sistema nervoso	Cefalea ^a	Capogiri Ipoestesia Parestesia			
Patologie vascolari		Iperensione Ipotensione	Malattia veno-occlusiva ^d	Sindrome da perdita capillare ^a Aortite	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Emottisi Dispnea Tosse ^a Dolore orofaringeo ^{a,e} Epistassi	Sindrome da distress respiratorio acuto ^a Insufficienza respiratoria ^a Edema polmonare ^a Emorragia polmonare Patologia interstiziale polmonare ^a Infiltrato polmonare ^a Ipossia		
Patologie gastrointestinali	Diarrea ^{a,e} Vomito ^{a,e} Nausea ^a	Dolore alla cavità orale Stipsi ^c			
Patologie epatobiliari		Epatomegalia Fosfatasi alcalina nel sangue aumentata	Aspartato aminotransferasi aumentata Gamma-glutammina transferasi aumentata		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia ^a	Eruzione cutanea ^a Eritema	Eruzione maculo-papulare	Vasculite cutanea ^a Sindrome di Sweets (dermatosi neutrofila febbrile acuta)	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore muscoloscheletrico ^c	Spasmi muscolari	Osteoporosi	Densità ossea diminuita Peggioramento dell'artrite reumatoide	
Patologie renali e urinarie		Disuria Ematuria	Proteinuria	Glomerulonefrite Esami anomali delle urine	

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento ^a Infiammazione delle mucose ^a Piressia	Dolore toracico ^a Dolore ^a Astenia ^a Malessere ^c Edema periferico ^e	Reazione nella sede di iniezione		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Reazione da trasfusione ^e			

^a Vedere sezione c (Descrizione delle reazioni avverse selezionate)

^b Sono stati riportati GvHD e decessi in pazienti dopo trapianto allogenico di midollo osseo (vedere sezione c)

^c Comprende dolore osseo, dolore alla schiena, artralgia, mialgia, dolore agli arti, dolore muscoloscheletrico, dolore toracico muscoloscheletrico, dolore al collo

^d Sono stati osservati casi nell'esperienza post-marketing, in pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo o mobilizzazione delle PBPC

^e Reazioni avverse con maggiore incidenza in pazienti trattati con filgrastim rispetto a quelli trattati con placebo e associate alle conseguenze della patologia maligna sottostante o alla chemioterapia citotossica

c. Descrizione di reazioni avverse selezionate

Ipersensibilità

Negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing sono state segnalate reazioni tipo ipersensibilità comprese anafilassi, rash, orticaria, angioedema, dispnea e ipotensione che si manifestavano all'inizio o successivamente al trattamento. Complessivamente, le segnalazioni erano più frequenti dopo somministrazione e.v. In alcuni casi, i sintomi si sono ripresentati alla ripresa del trattamento, ciò è indicativo di una relazione causale. Nei pazienti che manifestano una severa reazione allergica al filgrastim il trattamento deve essere definitivamente interrotto.

Reazioni avverse polmonari

Negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing, sono state riportate reazioni avverse polmonari che comprendevano malattia polmonare interstiziale, edema polmonare e infiltrato polmonare con insufficienza respiratoria o sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.4).

Splenomegalia e rottura splenica

Casi di splenomegalia e rottura splenica sono stati riportati a seguito della somministrazione di filgrastim.

Alcuni casi di rottura splenica sono stati fatali (vedere paragrafo 4.4).

Sindrome da perdita capillare

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

Vasculite cutanea

È stata riportata vasculite cutanea in pazienti trattati con filgrastim. Non è noto il meccanismo della vasculite nei pazienti trattati con filgrastim. Nel 2% dei pazienti con SCN è stata segnalata vasculite cutanea dopo uso protratto.

Leucocitosi

Leucocitosi (conta dei globuli bianchi (WBC) $> 50 \times 10^9/L$) è stata segnalata nel 41% dei donatori sani e trombocitopenia transitoria (piastrine $< 100 \times 10^9/L$) e leucaferesi è stata segnalata nel 35% dei donatori (vedere paragrafo 4.4).

Sindrome di Sweet

In pazienti trattati con filgrastim, sono stati riportati casi di sindrome di Sweet (dermatosi neutrofila febbrile acuta).

Pseudogotta (pirofosfato condrocalcinosi)

Pseudogotta (pirofosfato condrocalcinosi) è stata riportata nei pazienti oncologici trattati con filgrastim.

Malattia del trapianto verso l'ospite (GvHD)

Nei pazienti dopo trapianto allogenico di midollo osseo trattati con G-CSF sono stati descritti sia casi di malattia del trapianto verso l'ospite (GvHD) che decessi (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

d. Popolazione pediatrica

I dati derivati dagli studi clinici, in pazienti pediatrici, indicano che la sicurezza e l'efficacia di filgrastim sono simili sia negli adulti che nei bambini che ricevono chemioterapia citotossica, suggerendo che non vi siano differenze di farmacocinetica di filgrastim correlate all'età. L'unica reazione avversa riportata in modo costante è stata dolore muscolo scheletrico che non è differente dall'esperienza nella popolazione adulta.

Ci sono dati insufficienti per una ulteriore valutazione dell'uso di filgrastim nei soggetti pediatrici.

e. Altre popolazioni speciali

Uso geriatrico

In generale, non sono state osservate differenze nella sicurezza o nell'efficacia tra i soggetti sopra i 65 anni di età, e gli adulti più giovani (> 18 anni di età), che ricevono chemioterapia citotossica e l'esperienza clinica non ha identificato differenze nelle risposte tra pazienti adulti anziani e più giovani.

Non vi sono dati sufficienti per valutare l'uso di filgrastim in soggetti geriatrici per le altre indicazioni approvate di filgrastim.

Pazienti pediatrici con neutropenia cronica grave (SCN)

Casi di diminuzione della densità ossea e osteoporosi sono stati riportati in pazienti pediatrici con SCN in trattamento cronico con filgrastim.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

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

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

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

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

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

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

Uno studio retrospettivo europeo sull'utilizzo del G-CSF a seguito di trapianto allogenico di midollo osseo in pazienti affetti da leucemie acute ha indicato un aumento del rischio di GvHD, di mortalità correlata al trattamento (TRM) e di mortalità a seguito della somministrazione del G-CSF. In uno studio retrospettivo internazionale condotto su pazienti affetti da leucemie mieloidi acute e croniche, non è stato riscontrato alcun effetto sul rischio di GvHD, TRM e di mortalità. Una meta-analisi di studi sui trapianti allogenici, comprendente i risultati di nove studi prospettici randomizzati, 8 studi retrospettivi e 1 studio caso-controllo, non ha segnalato effetti sul rischio di GvHD acuta o cronica o di mortalità precoce correlata al trattamento.

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

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

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

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

La clearance di filgrastim ha mostrato di seguire una farmacocinetica di primo ordine sia dopo somministrazione sottocutanea che endovenosa. L'emivita di eliminazione di filgrastim è di circa 3,5 ore, con una velocità di clearance pari a circa 0,6 mL/min/kg. L'infusione continua con filgrastim per un periodo fino a 28 giorni in pazienti sottoposti a trapianto autologo di midollo osseo, non ha evidenziato accumulo del farmaco ed ha mostrato un'emivita di eliminazione comparabile. Esiste una correlazione lineare positiva tra la dose e la concentrazione plasmatica di filgrastim, somministrato sia per via sottocutanea che endovenosa. A seguito della somministrazione sottocutanea delle dosi raccomandate, le concentrazioni sieriche si sono mantenute al di sopra di 10 ng/mL per 8-16 ore. Il volume di distribuzione nel sangue è di circa 150 mL/kg.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Filgrastim è stato studiato in studi di tossicità per dosi ripetute fino ad 1 anno di durata che hanno rivelato cambiamenti attribuibili agli effetti farmacologici attesi inclusi aumento dei leucociti, iperplasia mieloide in sede midollare, granulocitopoiesi extramidollare e ingrossamento splenico. Questi cambiamenti sono tutti reversibili dopo l'interruzione del trattamento.

Gli effetti del filgrastim sullo sviluppo prenatale sono stati studiati nei ratti e nei conigli. La somministrazione intravenosa (80 µg/kg/giorno) di filgrastim nei conigli durante il periodo di organogenesi ha mostrato tossicità materna ed un incremento di aborti spontanei, perdita post-impianto e diminuzione della grandezza media della figliata viva e del peso fetale.

Sulla base dei dati riportati per un altro prodotto a base di filgrastim, simile al prodotto di riferimento, sono stati osservati risultati simili oltre all'incremento delle malformazioni fetali alla dose di 100 µg/kg/giorno, una dose di tossicità materna che corrisponde ad un'esposizione sistemica di circa 50-90 volte l'esposizione osservata nei pazienti trattati con la dose clinica di 5 µg/kg/giorno. Il livello al quale non è stato osservato un effetto avverso per la tossicità embriofetale in questo studio era 10 µg/kg/giorno, che corrispondeva ad un'esposizione sistemica di circa 3-5 volte l'esposizione osservata nei pazienti trattati con la dose clinica.

Nei ratti gravidi, non è stata osservata tossicità materna o fetale alle dosi superiori a 575 µg/kg/giorno. La somministrazione di filgrastim alla prole dei ratti durante i periodi peri-natale e di allattamento ha mostrato un ritardo nella differenziazione esterna e ritardo nella crescita (≥ 20 µg/kg/giorno) e un tasso di sopravvivenza leggermente ridotto (100 µg/kg/giorno).

Non sono stati osservati effetti sulla fertilità nei ratti maschi o femmine per filgrastim.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

Tevagrastim non deve essere diluito con soluzioni saline.

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

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

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

Dopo la diluizione: la stabilità chimica e fisica della soluzione diluita per infusione è stata dimostrata per 24 ore a temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto

deve essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero superare le 24 ore a temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, a meno che la diluizione avvenga in condizioni aseptiche controllate e convalidate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Durante il periodo di validità e per uso ambulatoriale, il medicinale può essere prelevato dal frigorifero (2 °C – 8 °C) e conservato a temperatura inferiore a 25 °C per un singolo periodo fino a 4 giorni. Se non viene utilizzato entro 4 giorni, il medicinale può essere nuovamente riposto in frigorifero (2 °C – 8 °C) fino alla data di scadenza. Le siringhe conservate a temperatura superiore a 8 °C per più di 4 giorni devono essere eliminate.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

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

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

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

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Somministrare la dose secondo la procedura standard.

Smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TEVA GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Germania

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

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

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

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 Settembre 2008

Data del rinnovo più recente: 19 luglio 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

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

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

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

UAB Teva Baltics
Molėtu pl. 5
08409 Vilnius
Lituania

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

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

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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