

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zarzio 30 MU/0,5 ml soluzione iniettabile o per infusione in siringa preriempita  
Zarzio 48 MU/0,5 ml soluzione iniettabile o per infusione in siringa preriempita

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Zarzio 30 MU/0,5 ml soluzione iniettabile o per infusione in siringa preriempita

Ogni ml di soluzione contiene 60 milioni di unità (MU) (equivalenti a 600 microgrammi [ $\mu\text{g}$ ]) di filgrastim\*.

Ogni siringa preriempita contiene 30 MU (equivalenti a 300  $\mu\text{g}$ ) di filgrastim in 0,5 ml.

### Zarzio 48 MU/0,5 ml soluzione iniettabile o per infusione in siringa preriempita

Ogni ml di soluzione contiene 96 milioni di unità (MU) (equivalenti a 960 microgrammi [ $\mu\text{g}$ ]) di filgrastim\*.

Ogni siringa preriempita contiene 48 MU (equivalenti a 480  $\mu\text{g}$ ) di filgrastim in 0,5 ml.

\* fattore ricombinante umano metioninico stimolante le colonie granulocitarie (G-CSF) prodotto in *E. coli* con tecnologia del DNA ricombinante.

### Eccipiente con effetti noti

Ogni ml di soluzione contiene 50 mg di sorbitolo (E420).

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile o per infusione in siringa preriempita (iniezione o infusione)  
Soluzione limpida, da incolore a colore giallo pallido.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

- Riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di neutropenia febbrile nei pazienti trattati con chemioterapia citotossica standard per patologie maligne (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche) e riduzione della durata della neutropenia nei pazienti sottoposti a terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo considerati ad alto rischio di neutropenia grave prolungata.

La sicurezza e l'efficacia di filgrastim sono simili negli adulti e nei bambini sottoposti a chemioterapia citotossica.

- Mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC).
- Nei pazienti, bambini o adulti, con grave neutropenia congenita, ciclica o idiopatica, con una conta assoluta di neutrofili (ANC)  $\leq 0,5 \times 10^9/l$  e una storia di infezioni gravi o ricorrenti, la somministrazione a lungo termine di filgrastim è indicata per incrementare la conta dei neutrofili e ridurre l'incidenza e la durata degli eventi correlati alle infezioni.
- Trattamento della neutropenia persistente (ANC  $\leq 1,0 \times 10^9/l$ ) nei pazienti con infezione avanzata da HIV, per ridurre il rischio di infezioni batteriche quando altre opzioni per il trattamento della neutropenia siano inadeguate.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con filgrastim deve essere effettuata unicamente in collaborazione con un centro oncologico con esperienza nel trattamento con il G-CSF e in campo ematologico, e che disponga delle attrezzature diagnostiche necessarie. Le procedure di mobilitazione e aferesi devono essere effettuate in collaborazione con un centro di oncologia-ematologia con esperienza accettabile nel campo e presso il quale possa essere correttamente effettuato il monitoraggio delle cellule progenitrici emopoietiche.

### Chemioterapia citotossica standard

#### *Posologia*

La dose raccomandata di filgrastim è di 0,5 MU/kg/die (5 µg/kg/die). La prima dose di filgrastim deve essere somministrata almeno 24 ore dopo la chemioterapia citotossica. Nelle sperimentazioni cliniche randomizzate è stata utilizzata una dose sottocutanea di 230 µg/m<sup>2</sup>/die (4,0 -8,4 µg/kg/die).

La somministrazione giornaliera di filgrastim deve proseguire fino a quando l'atteso nadir dei neutrofili non sia stato superato e la conta dei neutrofili non sia tornata ad un livello normale. Dopo chemioterapia standard per tumori solidi, linfomi e leucemia linfoide, la durata del trattamento richiesta per soddisfare tali criteri può raggiungere 14 giorni. Dopo il trattamento di induzione e consolidamento nella leucemia mieloide acuta (LMA), la durata del trattamento può essere considerevolmente più lunga (fino a 38 giorni) in funzione del tipo, della dose e dello schema di chemioterapia citotossica utilizzata.

Nei pazienti sottoposti a chemioterapia citotossica, si osserva tipicamente un aumento transitorio della conta dei neutrofili 1 - 2 giorni dopo l'inizio della terapia con filgrastim. Tuttavia, per ottenere una risposta terapeutica prolungata, il trattamento con filgrastim deve proseguire fino a quando l'atteso nadir dei neutrofili non sia stato superato e la conta dei neutrofili non sia tornata ad un livello normale. Si sconsiglia l'interruzione prematura della terapia con filgrastim prima del raggiungimento dell'atteso nadir dei neutrofili.

#### *Modo di somministrazione*

Filgrastim può essere somministrato tramite iniezione sottocutanea quotidiana o tramite infusione endovenosa quotidiana diluita in soluzione di glucosio al 5% e somministrata in 30 minuti (vedere paragrafo 6.6). Nella maggior parte dei casi è preferibile la via sottocutanea. Esistono evidenze ottenute da uno studio con somministrazione di dosi singole che l'uso endovenoso possa ridurre la durata dell'effetto. La rilevanza clinica di tale dato per la somministrazione di dosi multiple non è nota. La scelta della via di somministrazione deve essere basata sulle condizioni cliniche del singolo paziente.

### In pazienti sottoposti a terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo

#### *Posologia*

La dose iniziale raccomandata di filgrastim è di 1,0 MU/kg/die (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 superato il nadir dei neutrofili, la dose giornaliera di filgrastim deve essere titolata in base alla risposta dei neutrofili come riportato di seguito:

<b>Conta dei neutrofili</b>	<b>Aggiustamento posologico per filgrastim</b>
> 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l per 3 giorni consecutivi	Ridurre a 0,5 MU/kg/die (5 µg/kg/die)
Quindi, se l'ANC rimane > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l per altri 3 giorni consecutivi	Sospendere filgrastim
Se l'ANC scende a valori < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l durante il trattamento, la dose di filgrastim deve essere ripristinata in modo scalare in base alle indicazioni precedenti	
ANC = conta assoluta dei neutrofili (absolute neutrophil count)	

#### *Modo di somministrazione*

Filgrastim può essere somministrato tramite infusione endovenosa in 30 minuti o in 24 ore o tramite infusione sottocutanea continua in 24 ore. Filgrastim deve essere diluito in 20 ml di soluzione di glucosio al 5% (vedere paragrafo 6.6).

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

#### *Posologia*

La dose raccomandata di filgrastim per la mobilizzazione delle PBPC, quando usato da solo, è di 1,0 MU/kg/die (10 µg/kg/die) per 5 - 7 giorni consecutivi. Programmazione delle leucaferesi: spesso sono sufficienti 1 o 2 leucaferesi nei giorni 5 e 6. In altri casi possono essere necessarie ulteriori leucaferesi. La somministrazione di filgrastim deve essere proseguita fino all'ultima leucaferesi.

La dose raccomandata di filgrastim per la mobilizzazione delle PBPC dopo chemioterapia mielosoppressiva è di 0,5 MU/kg/die (5 µg/kg/die), dal primo giorno successivo al completamento della chemioterapia fino a quando l'atteso nadir dei neutrofili non sia stato superato e la conta dei neutrofili non sia tornata a un livello normale. La leucaferesi deve essere effettuata nel periodo in cui l'ANC aumenta da < 0,5 x 10<sup>9</sup>/l a > 5,0 x 10<sup>9</sup>/l. Nei pazienti non sottoposti a chemioterapia estensiva, un'unica leucaferesi è spesso sufficiente. In altri casi sono raccomandate ulteriori leucaferesi.

#### *Modo di somministrazione*

Filgrastim per la mobilizzazione delle PBPC quando utilizzato da solo:

Filgrastim può essere somministrato tramite infusione sottocutanea continua in 24 ore o tramite iniezione sottocutanea. Per le infusioni, filgrastim deve essere diluito in 20 ml di soluzione di glucosio al 5% (vedere paragrafo 6.6).

Filgrastim per la mobilizzazione delle PBPC dopo chemioterapia mielosoppressiva:  
Filgrastim deve essere somministrato tramite iniezione sottocutanea.

Per la mobilizzazione delle PBPC nei donatori sani prima del trapianto di PBPC allogeneiche

#### *Posologia*

Per la mobilizzazione delle PBPC nei donatori sani, filgrastim deve essere somministrato a dosi di 1,0 MU/kg/die (10 µg/kg/die) per 4 - 5 giorni consecutivi. La leucaferesi deve iniziare il giorno 5 e proseguire, se necessario, fino al giorno 6, in modo da ottenere 4 x 10<sup>6</sup> cellule CD34<sup>+</sup>/kg di peso corporeo del ricevente.

#### *Modo di somministrazione*

Filgrastim deve essere somministrato tramite iniezione sottocutanea.

## In pazienti con neutropenia cronica grave (NCG)

### *Posologia*

#### *Neutropenia congenita:*

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

#### *Neutropenia idiopatica o ciclica:*

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

#### *Aggiustamento posologico:*

Filgrastim deve essere somministrato giornalmente tramite iniezione sottocutanea fino a quando la conta dei neutrofili non abbia raggiunto e possa essere mantenuta a valori superiori a  $1,5 \times 10^9/l$ . Quando si è ottenuta la risposta, deve essere determinata la dose minima efficace per mantenere tale livello. Per mantenere una conta dei neutrofili adeguata è necessaria una somministrazione giornaliera a lungo termine. Dopo 1 - 2 settimane di terapia, la dose iniziale può essere raddoppiata o dimezzata in base alla risposta del paziente. Successivamente, la dose può essere modificata individualmente ogni 1 - 2 settimane per mantenere una conta dei neutrofili media compresa tra  $1,5 \times 10^9/l$  e  $10 \times 10^9/l$ . Nei pazienti con infezioni gravi può essere preso in considerazione uno schema più rapido di incremento progressivo della dose. Nelle sperimentazioni cliniche, il 97% dei pazienti responsivi ha ottenuto una risposta completa a dosi  $\leq 24 \mu\text{g/kg/die}$ . La sicurezza a lungo termine della somministrazione di filgrastim a dosi superiori a  $24 \mu\text{g/kg/die}$  nei pazienti con NCG non è stata dimostrata.

### *Modo di somministrazione*

Neutropenia congenita, idiopatica o ciclica: filgrastim deve essere somministrato tramite iniezione sottocutanea.

## In pazienti con infezione da HIV

### *Posologia*

#### *Per la reversione della neutropenia:*

La dose iniziale raccomandata di filgrastim è di 0,1 MU/kg/die (1 µg/kg/die), con titolazione fino a un massimo di 0,4 MU/kg/die (4 µg/kg/die) fino a quando non sia stata raggiunta e possa essere mantenuta una conta dei neutrofili normale ( $\text{ANC} > 2,0 \times 10^9/l$ ). Negli studi clinici, > 90% dei pazienti ha risposto a queste dosi, ottenendo la reversione della neutropenia in un periodo mediano di 2 giorni.

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

#### *Per il mantenimento di una conta dei neutrofili normale:*

Quando si è ottenuta la reversione della neutropenia, deve essere determinata la dose minima efficace per mantenere una conta dei neutrofili normale. Si consiglia un aggiustamento posologico iniziale con somministrazione a giorni alterni di 30 MU/die (300 µg/die). Possono essere necessari ulteriori aggiustamenti posologici, a seconda dell'ANC del paziente, al fine di mantenere la conta dei neutrofili a valori  $> 2,0 \times 10^9/l$ . Negli studi clinici sono state necessarie dosi di 30 MU/die (300 µg/die) da 1 - 7 giorni alla settimana per mantenere l'ANC  $> 2,0 \times 10^9/l$ , con una frequenza mediana di somministrazione di 3 giorni alla settimana. Può essere necessaria una somministrazione a lungo termine per mantenere l'ANC  $> 2,0 \times 10^9/l$ .

### *Modo di somministrazione*

Reversione della neutropenia o mantenimento della conta dei neutrofili normale: filgrastim deve essere somministrato tramite iniezione sottocutanea.

## Anziani

Gli studi clinici condotti con filgrastim hanno incluso solo un piccolo numero di pazienti anziani. Tuttavia, non sono stati effettuati studi particolari in questo gruppo e pertanto non possono essere formulate raccomandazioni specifiche sulla dose.

## Compromissione renale

Gli studi condotti con filgrastim nei pazienti con grave compromissione renale o epatica dimostrano che il suo profilo farmacocinetico e farmacodinamico è simile a quello osservato nei soggetti sani. In questi casi non è necessario alcun aggiustamento posologico.

## Utilizzo pediatrico in NCG e patologie maligne

Il 65% dei pazienti inclusi nel programma di studio NCG aveva un'età inferiore a 18 anni. L'efficacia del trattamento è stata evidente in questa fascia di età, comprendente soprattutto pazienti con neutropenia congenita. Non sono state osservate differenze nei profili di sicurezza dei pazienti pediatrici trattati a causa di NCG.

I dati ottenuti negli studi clinici con pazienti pediatrici indicano che la sicurezza e l'efficacia di filgrastim sono simili negli adulti e nei bambini sottoposti a chemioterapia citotossica. Le raccomandazioni posologiche nei pazienti pediatrici sono identiche alle raccomandazioni valide per gli adulti sottoposti a 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 per le indicazioni

##### *Ipersensibilità*

Reazioni da ipersensibilità, comprese le reazioni anafilattiche, sono state segnalate in pazienti trattati con filgrastim, in occasione del trattamento iniziale o di trattamenti successivi. Interrompere Zarzio definitivamente nei pazienti con ipersensibilità clinicamente significativa. Non somministrare Zarzio ai pazienti con precedenti di ipersensibilità a filgrastim o a pegfilgrastim.

##### *Effetti avversi polmonari*

In seguito a somministrazione di G-CSF sono stati descritti effetti avversi a carico dei polmoni, in particolare pneumopatia interstiziale. I pazienti con anamnesi recente di infiltrati polmonari o polmonite possono essere a maggior rischio. La comparsa di segni polmonari come tosse, febbre e dispnea in associazione a segni radiologici di infiltrati polmonari e deterioramento della funzionalità polmonare possono essere segni preliminari della sindrome da sofferenza respiratoria acuta (ARDS). In questi casi, la somministrazione di filgrastim deve essere interrotta e deve essere avviato un trattamento adeguato.

##### *Glomerulonefrite*

Nei pazienti che ricevono filgrastim o pegfilgrastim sono stati segnalati casi di glomerulonefrite. In genere, gli eventi glomerulonefritici si sono risolti dopo la riduzione della dose o la sospensione di filgrastim o pegfilgrastim. Si raccomanda il monitoraggio tramite analisi delle urine.

### *Sindrome da perdita capillare*

La sindrome da perdita capillare, che può essere pericolosa per la vita se il trattamento viene ritardato, è stata riportata a seguito di 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 della milza*

Dopo la somministrazione di filgrastim, nei pazienti e nei donatori normali sono stati osservati casi generalmente asintomatici di splenomegalia e casi di rottura della milza. Alcuni casi di rottura della milza sono stati fatali. Pertanto, il volume della milza deve essere controllato con attenzione (ad es. mediante esame fisico, ecografia). La diagnosi di rottura di milza deve essere presa in considerazione nei donatori e/o nei pazienti che presentino dolore al quadrante addominale superiore sinistro o all'apice della spalla. È stato osservato che le riduzioni della dose di filgrastim hanno rallentato o arrestato la progressione dell'ingrossamento della milza nei pazienti affetti da neutropenia cronica grave e nel 3% dei pazienti è stata necessaria una splenectomia.

### *Proliferazione di cellule maligne*

Il G-CSF può favorire la proliferazione di cellule mieloidi *in vitro* ed effetti simili possono essere osservati su alcune cellule non mieloidi *in vitro*.

### *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 stabilite. L'uso di filgrastim non è indicato in tali situazioni. Particolare attenzione deve essere posta nella diagnosi differenziale tra trasformazione blastica nella leucemia mieloide cronica e LMA.

### *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*

La trombocitopenia è stata segnalata nei pazienti che ricevono filgrastim. La conta piastrinica deve essere controllata frequentemente, in particolare durante le prime settimane della terapia con filgrastim. L'interruzione temporanea del trattamento o la riduzione della dose di filgrastim devono essere prese in considerazione nei pazienti con neutropenia cronica grave che sviluppano trombocitopenia (conta piastrinica < 100 x 10<sup>9</sup>/l).

### *Leucocitosi*

In meno del 5% dei pazienti affetti da cancro trattati con filgrastim a dosi superiori a 0,3 MU/kg/die (3 µg/kg/die) è stata osservata una conta leucocitaria pari o superiore a 100 x 10<sup>9</sup>/l. Non sono stati osservati effetti indesiderati direttamente attribuibili a un tale grado di leucocitosi. Tuttavia, in considerazione dei potenziali rischi associati a una leucocitosi grave, 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 x 10<sup>9</sup>/l dopo il nadir atteso. Quando somministrato per la mobilizzazione delle PBPC, il

trattamento con filgrastim deve essere interrotto o il dosaggio deve essere ridotto se la conta leucocitaria raggiunge valori  $> 70 \times 10^9/l$ .

### *Immunogenicità*

Come con tutte le proteine terapeutiche, esiste un rischio di immunogenicità. Il tasso di produzione di anticorpi nei confronti di filgrastim è generalmente basso. Come con tutti i farmaci biologici è prevista la formazione di anticorpi leganti, che tuttavia al momento non sono stati associati a un'attività neutralizzante.

### Avvertenze speciali e precauzioni associate a co-morbosità

#### *Precauzioni speciali per tratto falciforme e anemia a cellule falciformi*

Nei pazienti con tratto falciforme o anemia a cellule falciformi, con l'uso di filgrastim sono state descritte crisi falcemiche, in alcuni casi letali. Nei pazienti con tratto falciforme o anemia a cellule falciformi i medici devono usare cautela nel prescrivere filgrastim.

#### *Osteoporosi*

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

### Precauzioni speciali nei pazienti oncologici

Filgrastim non deve essere utilizzato per aumentare la dose della chemioterapia citotossica oltre il regime di dose 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 alle informazioni prescrittive degli specifici agenti chemioterapici utilizzati).

#### *Effetto 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 grave.

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 mieloablattiva.

#### *Altre precauzioni speciali*

Non è stato studiato l'effetto di filgrastim nei pazienti con riduzione significativa dei progenitori mieloidi. Per aumentare la conta dei neutrofili, filgrastim agisce principalmente sui precursori neutrofili. Pertanto, nei pazienti con numero ridotto di precursori (ad es., pazienti trattati con radioterapia o chemioterapia estensiva o pazienti con infiltrazione tumorale del midollo osseo), la risposta dei neutrofili può essere ridotta.



Nei pazienti trattati con dosi elevate di chemioterapia seguita da trapianto sono stati osservati occasionalmente disturbi vascolari, comprendenti la malattia veno-occlusiva e disturbi del volume idrico.

Nei pazienti trattati con il G-CSF dopo trapianto allogenico di midollo osseo sono stati descritti casi di malattia del trapianto verso l'ospite (GvHD) e decessi (vedere paragrafo 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 referti anomali transitori nelle scansioni ossee. Tale circostanza deve essere tenuta in considerazione quando si interpretano i referti di immagini ossee.

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

### Precauzioni particolari nei pazienti sottoposti a mobilitazione delle PBPC

#### *Mobilizzazione*

Non vi sono studi comparativi prospettici randomizzati riguardo ai due metodi di mobilitazione raccomandati (solo filgrastim o filgrastim associato a chemioterapia mielosoppressiva) nella stessa popolazione di pazienti. Il grado di variabilità tra i singoli pazienti e tra i metodi di determinazione in laboratorio delle cellule CD34<sup>+</sup> rende difficile il confronto diretto tra studi differenti. È pertanto difficile consigliare un metodo ottimale. La scelta del metodo di mobilitazione deve tener conto degli obiettivi generali del trattamento in ogni singolo paziente.

#### *Esposizione pregressa ad agenti citotossici*

Nei pazienti estensivamente pretrattati con terapia mielosoppressiva, è possibile che la mobilitazione di PBPC non sia sufficiente a ottenere il numero minimo raccomandato di cellule ( $\geq 2,0 \times 10^6$  cellule CD34<sup>+</sup>/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 mobilitazione. Sostanze quali melfalan, carmustina (BCNU) e carboplatino, se somministrate per un periodo prolungato prima della mobilitazione di cellule progenitrici, possono ridurre il numero di cellule raccolte. Comunque, la somministrazione di melfalan, carboplatino o BCNU in associazione a filgrastim si è dimostrata efficace nella mobilitazione delle cellule progenitrici. Qualora sia previsto un trapianto di PBPC, è opportuno programmare la mobilitazione delle cellule staminali nella fase iniziale del trattamento previsto per il paziente. Occorre prestare particolare attenzione al numero di cellule progenitrici mobilitate 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<sup>+</sup> mediante citometria a flusso variano a seconda della metodologia utilizzata; 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<sup>+</sup> 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  $\geq 2,0 \times 10^6$  di cellule CD34<sup>+</sup>/kg si basa sulle esperienze pubblicate, che indicano che in tal modo il recupero ematologico è adeguato. Quantità superiori a questa appaiono correlate a un recupero più rapido, quantità inferiori a un recupero più lento.

#### Precauzioni speciali nei donatori sani sottoposti alla 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 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 il G-CSF per la mobilizzazione delle PBPC devono essere controllati fino alla normalizzazione dei parametri ematologici.

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

#### Precauzioni speciali nei riceventi di PBPC allogeniche 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 NCG

Filgrastim non deve essere somministrato ai pazienti affetti da NCG che sviluppano una leucemia o presentano evidenza di evoluzione leucemica

#### *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 NCG 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 NCG trattati con filgrastim in sperimentazioni cliniche 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 NCG 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 in un numero esiguo di pazienti si è verificata proteinuria. 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 conta assoluta dei neutrofili (ANC) deve essere controllata frequentemente, 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 l'ANC durante i primi 2 - 3 giorni di somministrazione di filgrastim. Successivamente, si consiglia di determinare l'ANC 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 MU/die (300 µg/die) di filgrastim si possono verificare ampie fluttuazioni nel tempo dell'ANC. Per determinare il valore minimo o nadir dell'ANC di un paziente, si raccomanda di prelevare i campioni di sangue destinati alla determinazione dell'ANC immediatamente prima della somministrazione prevista di filgrastim.

#### *Rischi associati ad alte dosi di medicinali mielosoppressivi*

Il trattamento con filgrastim non impedisce la comparsa di trombocitopenia e anemia in seguito a terapia mielosoppressiva. Poiché, con l'impiego di filgrastim, è possibile somministrare dosi maggiori o un numero maggiore di agenti mielosoppressivi, 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 di 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 neoplasie maligne infiltranti il midollo osseo.

## Per tutti i pazienti

### *Soggetti sensibili al lattice*

Il cappuccio dell'ago asportabile della siringa preriempita contiene un derivato del lattice di gomma naturale. Finora non è stato rinvenuto lattice di gomma naturale nel cappuccio dell'ago asportabile. Ciò nonostante, poiché l'utilizzo di Zarzio soluzione iniettabile in siringa preriempita nei soggetti sensibili al lattice non è stato studiato, esiste un rischio potenziale di reazioni di ipersensibilità che non è possibile escludere completamente.

### Eccipienti

Zarzio contiene sorbitolo (E420). Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale se non strettamente necessario.

Nei bambini con meno di 2 anni di età può non essere ancora diagnosticata l'intolleranza ereditaria al fruttosio. I medicinali contenenti fruttosio somministrati per via endovenosa possono mettere in pericolo la vita e devono essere controindicati in questi pazienti a meno che il bisogno clinico sia evidente e non ci siano alternative terapeutiche disponibili.

Deve essere raccolta la storia clinica dei pazienti con particolare attenzione ai sintomi di intolleranza ereditaria al fruttosio prima di somministrare questo medicinale.

Allo scopo di migliorare la tracciabilità del fattore stimolante le colonie granulocitarie (G-CSFs) il nome commerciale del medicinale somministrato deve essere chiaramente registrato nella cartella clinica del paziente.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

La sicurezza e l'efficacia di filgrastim somministrato lo stesso giorno della chemioterapia citotossica mielosoppressiva non sono state stabilite in modo definitivo. Dal momento che le cellule mieloidi in rapida divisione sono sensibili alla chemioterapia citotossica mielosoppressiva, l'uso di filgrastim non è consigliato nel periodo compreso tra le 24 ore precedenti e le 24 ore successive alla chemioterapia. Dati preliminari ottenuti in un piccolo numero di pazienti trattati congiuntamente con filgrastim e 5-fluorouracile indicano che la neutropenia può peggiorare.

Le possibili interazioni con altri fattori di crescita emopoietici e citochine non sono state ancora studiate nell'ambito di sperimentazioni cliniche.

Poiché il litio favorisce il rilascio dei granulociti neutrofili, è probabile che potenzi l'effetto di filgrastim. Sebbene questa interazione non sia stata studiata formalmente, non vi è evidenza che sia nociva.

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

### Gravidanza

I dati relativi all'uso di filgrastim in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva. Nel coniglio è stato osservato un aumento dell'incidenza della perdita di embrioni a livelli di esposizione molto più alti di quelli osservati in clinica, e in presenza di tossicità materna (vedere paragrafo 5.3). In letteratura sono descritti casi nei quali è stata dimostrata la diffusione placentare di filgrastim in donne in gravidanza.

Zarzio non è raccomandato durante la gravidanza.

## Allattamento

Non è noto se filgrastim/metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Zarzio tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

## Fertilità

Filgrastim non ha avuto effetti sulle prestazioni riproduttive o sulla fertilità nei ratti maschi e 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. Possono presentarsi capogiri a seguito della somministrazione di filgrastim (vedere paragrafo 4.8).

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### **a. Riassunto del profilo di sicurezza**

Le più gravi reazioni avverse che si possono verificare durante il trattamento con filgrastim includono: reazione anafilattica, gravi eventi avversi polmonari (incluse polmonite interstiziale e ARDS), sindrome da perdita capillare, splenomegalia grave/rottura della milza, trasformazione in sindrome mielodisplastica o leucemia nei pazienti con NCG, GvHD nei pazienti che ricevono trasferimento allogenico di midollo osseo o trapianto di cellule progenitrici del sangue periferico e crisi falcemiche nei pazienti con anemia a cellule falciformi.

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono piressia, dolore muscoloscheletrico (che include dolore osseo, dorsalgia, artralgia, mialgia, dolore alle estremità, dolore muscoloscheletrico, dolore muscoloscheletrico toracico, cervicalgia), anemia, vomito e nausea. Negli studi clinici in pazienti oncologici, il dolore muscoloscheletrico era lieve o moderato nel 10% dei pazienti e grave nel 3% dei pazienti.

#### **b. Riassunto tabellare delle reazioni avverse**

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

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Reazioni avverse</b>				
	<b>Molto comune (≥1/10)</b>	<b>Comune (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Non comune (≥1/1.000, &lt;1/100)</b>	<b>Raro (≥1/10.000, &lt;1/1.000)</b>	<b>Molto raro (&lt;1/10.000)</b>
<b>Infezioni ed infestazioni</b>		Sepsi Bronchite Infezione del tratto respiratorio superiore Infezione del tratto urinario			

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse				
	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)
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Trombocitopenia Anemia <sup>e</sup>	Splenomegalia <sup>a</sup> Riduzione dell'emoglobina	Leucocitosi <sup>a</sup>	Rottura della milza <sup>a</sup> Anemia a cellule falciformi con crisi	
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			Ipersensibilità Ipersensibilità a farmaci <sup>a</sup> Malattia del trapianto verso l'ospite <sup>b</sup>	Reazione anafilattica	
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		Riduzione dell'appetito <sup>e</sup> Aumento della lattato deidrogenasi nel sangue	Iperuricemia Aumento dell'acido urico nel sangue	Riduzione della glicemia Pseudogotta <sup>a</sup> (condrocalinosi da pirofosfato) Disturbi del volume idrico	
<b>Disturbi psichiatrici</b>		Insonnia			
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Cefalea <sup>a</sup>	Capogiri Ipoestesia Parestesia			
<b>Patologie vascolari</b>		Iperensione Ipotensione	Malattia veno-occlusiva <sup>d</sup>	Aortite Sindrome da perdita capillare <sup>a</sup>	
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		Emottisi Dispnea Tosse <sup>a</sup> Dolore orofaringeo <sup>a, e</sup> Epistassi	Sindrome da sofferenza respiratoria acuta <sup>a</sup> Insufficienza respiratoria <sup>a</sup> Edema polmonare <sup>a</sup> Emorragia polmonare Pneumopatia interstiziale <sup>a</sup> Infiltrazione polmonare <sup>a</sup> Ipossia		

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse				
	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)
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea <sup>a, e</sup> Vomito <sup>a, e</sup> Nausea <sup>a</sup>	Dolore orale Stitichezza <sup>e</sup>			
<b>Patologie epatobiliari</b>		Epatomegalia Aumento della fosfatasi alcalina nel sangue	Aumento dell'aspartato amino-transferasi Aumento della gammaglutamil transferasi		
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Alopecia <sup>a</sup>	Eruzione cutanea <sup>a</sup> Eritema	Esantema maculo-papuloso	Vasculite cutanea <sup>a</sup> Sindrome di Sweet (dermatosi neutrofila febbrile acuta)	
<b>Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo</b>	Dolore muscolo-scheletrico <sup>c</sup>	Spasmi muscolari	Osteoporosi	Riduzione della densità ossea Peggioramento dell'artrite reumatoide	
<b>Patologie renali e urinarie</b>		Disuria Ematuria	Proteinuria	Glomerulonefrite Anomalia delle urine	
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Affaticamento <sup>a</sup> Infiammazione della mucosa <sup>a</sup> Piressia	Dolore toracico <sup>a</sup> Dolore <sup>a</sup> Astenia <sup>a</sup> Malessere <sup>e</sup> Edema periferico <sup>e</sup>	Reazione della sede di iniezione		
<b>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</b>		Reazione da trasfusione			

<sup>a</sup> Vedere paragrafo c (Descrizione di reazioni avverse selezionate)

<sup>b</sup> Nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di midollo osseo sono stati descritti casi di GvHD e decessi (vedere paragrafo c)

<sup>c</sup> Comprende dolore osseo, dorsalgia, artralgia, mialgia, dolore alle estremità, dolore muscoloscheletrico, dolore muscoloscheletrico toracico, cervicalgia

<sup>d</sup> Sono stati osservati casi nell'esperienza post-marketing in pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo o mobilizzazione delle PBPC

<sup>e</sup> Eventi avversi con incidenza più elevata nei pazienti che assumono filgrastim rispetto a quelli che assumono placebo e associati con le complicanze della neoplasia maligna sottostante o di chemioterapia citotossica

#### c. Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Ipersensibilità*

Negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing sono state segnalate reazioni tipo ipersensibilità comprendenti anafilassi, eruzione cutanea, orticaria, angioedema, dispnea e ipotensione durante il trattamento iniziale o successivo. In generale, le segnalazioni sono state più comuni dopo somministrazione endovenosa. In alcuni casi, i sintomi si sono ripresentati in occasione dell'impiego successivo: ciò è indicativo di una relazione causale. Nei pazienti che manifestano una grave reazione allergica, il trattamento con filgrastim deve essere definitivamente interrotto.

##### *Eventi avversi polmonari*

Negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing, in alcuni casi sono stati descritti effetti avversi polmonari comprendenti pneumopatia interstiziale, edema polmonare e infiltrazione polmonare, talvolta con esito di insufficienza respiratoria o sindrome da sofferenza respiratoria acuta (ARDS), che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.4).

##### *Splenomegalia e rottura della milza*

Casi di splenomegalia e rottura della milza sono stati segnalati dopo la somministrazione di filgrastim. Alcuni casi di rottura della milza sono stati fatali (vedere paragrafo 4.4).

##### *Sindrome da perdita capillare*

Casi di sindrome da perdita capillare sono stati segnalati 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).

##### *Vasculite cutanea*

Nei pazienti trattati con filgrastim è stata segnalata vasculite cutanea. Il meccanismo della vasculite nei pazienti che assumono filgrastim non è noto. Durante l'uso a lungo termine è stata segnalata vasculite cutanea nel 2% dei pazienti con NCG.

##### *Leucocitosi*

Nel 41% dei donatori sani è stata riscontrata leucocitosi (leucociti  $> 50 \times 10^9/l$ ) e una trombocitopenia transitoria (piastrine  $< 100 \times 10^9/l$ ) dopo somministrazione di filgrastim e leucaferesi è stata osservata nel 35% dei donatori (vedere paragrafo 4.4).

##### *Sindrome di Sweet*

Sono stati segnalati casi di sindrome di Sweet (dermatosi neutrofila febbrile acuta) in pazienti trattati con filgrastim.

##### *Pseudogotta (condrocalcinosi da pirofosfato)*

Nei pazienti oncologici trattati con filgrastim è stata osservata pseudogotta (condrocalcinosi da pirofosfato).



## GvHD

Nei pazienti trattati con il G-CSF dopo trapianto allogenico di midollo osseo sono stati descritti casi di GvHD e decessi (vedere paragrafo 4.4 e 5.1).

### d. Popolazione pediatrica

I dati ottenuti negli studi clinici con pazienti pediatrici indicano che la sicurezza e l'efficacia di filgrastim sono simili negli adulti e nei bambini sottoposti a chemioterapia citotossica: ciò depone per l'assenza di differenze correlate all'età nella farmacocinetica di filgrastim. L'unico evento avverso segnalato costantemente è stato il dolore muscoloscheletrico, non diverso da quanto osservato nella popolazione adulta.

Non vi sono dati sufficienti per valutare ulteriormente l'uso di filgrastim in soggetti pediatrici.

### e. Altre popolazioni particolari

#### *Uso geriatrico*

Non sono state osservate differenze complessive di sicurezza o efficacia nei soggetti di età superiore a 65 anni in confronto ai soggetti adulti più giovani (> 18 anni d'età) sottoposti a chemioterapia citotossica e nell'esperienza clinica non sono state riscontrate differenze della risposta nei pazienti adulti anziani e più giovani. Non vi sono dati sufficienti per valutare l'uso di filgrastim in soggetti geriatrici per altre indicazioni approvate di filgrastim.

#### *Pazienti pediatrici con NCG*

Casi di ridotta densità ossea e osteoporosi sono stati segnalati in pazienti pediatrici con grave neutropenia cronica sottoposti a 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 di filgrastim non sono stati dimostrati. Con l'interruzione della terapia con filgrastim si ottiene generalmente una riduzione del 50% dei neutrofili circolanti entro 1 o 2 giorni, con ritorno ai livelli normali entro 1-7 giorni.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Zarzio 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 dal midollo osseo di granulociti neutrofili funzionali. Zarzio, che contiene r-metHuG-CSF (filgrastim), induce entro 24 ore un aumento marcato della conta dei neutrofili nel sangue periferico e un incremento meno marcato dei monociti. In alcuni pazienti affetti da NCG, filgrastim può indurre anche un lieve aumento del numero

di eosinofili e basofili circolanti rispetto ai valori basali; alcuni di questi pazienti possono presentare eosinofilia o basofilia già prima del trattamento. Alle dosi raccomandate, l'aumento del numero di neutrofili è dose-dipendente. Come dimostrato nelle analisi condotte, i neutrofili prodotti in risposta a filgrastim mostrano proprietà chemiotattiche e fagocitarie normali o aumentate. Al termine del trattamento con filgrastim, il numero di neutrofili circolanti diminuisce approssimativamente del 50% entro 1 - 2 giorni e raggiunge livelli normali entro 1 - 7 giorni.

L'utilizzo di filgrastim nei pazienti sottoposti a chemioterapia citotossica riduce in misura significativa l'incidenza, la gravità e la durata della neutropenia e della neutropenia febbrile. Il trattamento con filgrastim riduce in misura significativa la durata della neutropenia febbrile, l'uso di antibiotici e l'ospedalizzazione dopo chemioterapia di induzione nella leucemia mieloide acuta o terapia mieloablattiva seguita da trapianto di midollo osseo. In entrambi i casi, l'incidenza della febbre e delle infezioni documentate non è stata ridotta. La durata della febbre non è stata ridotta nei pazienti sottoposti a terapia mieloablattiva seguita da trapianto di midollo osseo.

L'impiego di filgrastim in monoterapia o dopo chemioterapia mobilizza le cellule progenitriche emopoietiche nel sangue periferico. Tali PBPC autologhe possono essere prelevate e reinfuse dopo chemioterapia citotossica ad alte dosi, in alternativa o in aggiunta al trapianto di midollo osseo. L'infusione di PBPC accelera il recupero emopoietico e riduce quindi la durata del rischio di complicanze emorragiche e la necessità di trasfusioni di trombociti.

I riceventi di PBPC allogeniche mobilizzate con filgrastim hanno mostrato un recupero ematologico significativamente più rapido in confronto ai pazienti trattati con trapianto allogenico di midollo osseo, con conseguente riduzione significativa del tempo di recupero naturale dei trombociti.

Uno studio europeo retrospettivo, nel quale è stato analizzato l'uso del G-CSF dopo trapianto allogenico di midollo osseo in pazienti con leucemie acute, ha indicato un aumento del rischio di GvHD, mortalità correlata al trattamento (TRM) e mortalità in seguito a somministrazione di G-CSF. In un altro studio retrospettivo internazionale, condotto con pazienti con leucemie mieloidi acute e croniche, non è stato osservato alcun effetto sul rischio di GvHD, TRM e mortalità. In una meta-analisi di studi sul trapianto allogenico, comprendente i risultati di nove studi prospettici randomizzati, 8 studi retrospettivi e 1 studio caso-controllo, non sono stati osservati effetti sul rischio di GvHD acuta, GvHD cronica o mortalità precoce correlata al trattamento.

<b>Rischio relativo (IC 95%) di GvHD e TRM in seguito a trattamento con G-CSF dopo trapianto di midollo osseo</b>					
<b>Pubblicazione</b>	<b>Periodo di studio</b>	<b>N</b>	<b>GvHD acuta di grado II - IV</b>	<b>GvHD cronica</b>	<b>TRM</b>
Meta-analisi (2003)	1986 - 2001 <sup>a</sup>	1198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Studio retrospettivo europeo (2004)	1992 - 2002 <sup>b</sup>	1789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Studio retrospettivo internazionale (2006)	1995 - 2000 <sup>b</sup>	2110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

<sup>a</sup> L'analisi comprende gli studi riguardanti il trapianto di MO nel periodo in questione; in alcuni studi è stato utilizzato il GM-CSF

<sup>b</sup> L'analisi comprende i pazienti sottoposti a trapianto di MO nel periodo in questione

#### *Uso di filgrastim per la mobilizzazione delle PBPC in donatori sani prima del trapianto allogenico di PBPC*

Nei donatori sani, una dose di 1 MU/kg/die (10 µg/kg/die) somministrata per via sottocutanea per 4 - 5 giorni consecutivi consente di ottenere un recupero di  $\geq 4 \times 10^6$  cellule CD34<sup>+</sup>/kg peso corporeo del ricevente dopo due leucaferesi nella maggior parte dei donatori.

L'utilizzo di filgrastim nei pazienti, bambini o adulti, con NCG (neutropenia congenita grave, neutropenia ciclica e neutropenia idiopatica) induce un incremento prolungato dell'ANC nel sangue periferico e una riduzione degli episodi infettivi e degli eventi correlati.

L'utilizzo di filgrastim nei pazienti con infezione da HIV mantiene la conta dei neutrofili ai livelli normali e consente così di somministrare il farmaco antivirale e/o mielosoppressivo secondo le modalità previste. Non esistono evidenze che la replicazione dell'HIV sia aumentata nei pazienti con infezione da HIV trattati con filgrastim.

Come avviene con altri fattori di crescita emopoietici, anche il G-CSF ha mostrato *in vitro* un effetto stimolante sulle cellule endoteliali umane.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Gli studi randomizzati, in doppio cieco, a dosi singole e multiple, in crossover, condotti su 204 volontari sani, hanno dimostrato che il profilo farmacocinetico di Zarzio era paragonabile a quello del preparato di riferimento dopo somministrazione sottocutanea ed endovenosa.

### Assorbimento

Una singola dose sottocutanea di 0,5 MU/kg (5 µg/kg) ha indotto concentrazioni massime nel siero dopo un  $t_{max}$  di  $4,5 \pm 0,9$  ore (media  $\pm$  DS).

### Distribuzione

Il volume di distribuzione nel sangue è approssimativamente di 150 ml/kg. Dopo somministrazione sottocutanea delle dosi raccomandate, le concentrazioni sieriche si sono mantenute a valori superiori a 10 ng/ml per 8 - 16 ore. Esiste una correlazione lineare positiva tra la dose e la concentrazione sierica di filgrastim, sia dopo somministrazione endovenosa, sia dopo somministrazione sottocutanea.

### Eliminazione

L'emivita di eliminazione sierica mediana ( $t_{1/2}$ ) di filgrastim dopo dosi sottocutanee singole è stata compresa tra 2,7 ore (1,0 MU/kg, 10 µg/kg) e 5,7 ore (0,25 MU/kg, 2,5 µg/kg) ed è aumentata, dopo 7 giorni di somministrazione, fino a 8,5 - 14 ore, rispettivamente.

L'infusione continua di filgrastim per un periodo massimo di 28 giorni in pazienti recentemente sottoposti a trapianto di midollo osseo autologo non ha evidenziato alcun accumulo del medicinale; le emivite di eliminazione sono state paragonabili.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Filgrastim è stato esaminato in studi di tossicità a dosi ripetute della durata massima di 1 anno che hanno rivelato modificazioni attribuibili alle attività farmacologiche attese, compresi gli incrementi dei leucociti, l'iperplasia mieloide del midollo osseo, la granulopoiesi extramidollare e l'ingrossamento della milza. Tutte le alterazioni sono risultate reversibili dopo l'interruzione del trattamento.

Gli effetti di filgrastim sullo sviluppo prenatale sono stati studiati nel ratto e nel coniglio. La somministrazione endovenosa di filgrastim (80 µg/kg/die) nei conigli durante la fase dell'organogenesi è risultata tossica per la madre e ha indotto un incremento degli aborti spontanei, perdita post-impianto e una diminuzione della grandezza media della figliata viva e del peso fetale.

Sulla base dei dati riportati per un altro prodotto filgrastim, simile al prodotto di riferimento, sono stati osservati risultati simili con l'aggiunta di un incremento delle malformazioni fetali osservato alla dose di 100 µg/kg/die, una dose tossica per le madri corrispondente a un'esposizione sistemica pari a circa 50-90 volte le esposizioni osservate nei pazienti trattati con la dose clinica di 5 µg/kg/die. Il livello di osservazione degli effetti avversi per la tossicità embriofetale in questo studio è stato pari

a 10 µg/kg/die, corrispondente a un'esposizione sistemica pari a circa 3-5 volte le esposizioni osservate nei pazienti trattati con la dose clinica.

Nelle ratte gravide, non è stata osservata tossicità materna o fetale a dosi fino a 575 µg/kg/die. La somministrazione di filgrastim alla prole delle ratte durante i periodi perinatale e di allattamento ha mostrato un ritardo della differenziazione esterna e un ritardo della crescita ( $\geq 20$  µg/kg/die) e un tasso di sopravvivenza leggermente ridotto (100 µg/kg/die).

Non sono stati osservati effetti di filgrastim sulla fertilità dei ratti maschi o femmine.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acido glutammico  
Sorbitolo (E420)  
Polisorbato 80  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Zarzio non deve essere diluito con soluzione di cloruro di sodio.

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

Filgrastim diluito può essere assorbito dal vetro e dai materiali plastici, a meno che non sia diluito con soluzione di glucosio 50 mg/ml (5%) (vedere paragrafo 6.6).

### **6.3 Periodo di validità**

36 mesi.

Dopo diluizione: la stabilità chimica e fisica in-use della soluzione per infusione diluita è stata dimostrata per 24 ore a temperatura compresa tra 2°C - 8°C. Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se il medicinale non viene usato immediatamente, l'utente è responsabile della durata e delle condizioni di conservazione prima dell'uso; il medicinale può essere conservato per un massimo di 24 ore a temperatura compresa tra 2°C - 8°C, a meno che la diluizione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e validate.

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

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

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Entro il suo periodo di validità e per l'impiego ambulatoriale, il paziente può rimuovere il prodotto dal frigorifero e conservarlo a temperatura ambiente (non al di sopra di 25°C) per una sola volta e fino a 72 ore. Al termine di questo periodo, il prodotto non deve essere rimesso in frigorifero e deve essere eliminato.

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, contenente 0,5 ml di soluzione.

Confezioni da 1, 3, 5 o 10 siringhe preriempite.  
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

La soluzione deve essere ispezionata a vista prima dell'uso. Devono essere utilizzate solo le soluzioni limpide e prive di particelle.

La parte interna del cappuccio dell'ago della siringa può contenere gomma secca (lattice). Le persone sensibili al lattice devono fare particolare attenzione a Zarzio (vedere paragrafo 4.4).

L'esposizione accidentale a temperatura di congelatore non ha effetti negativi sulla stabilità di filgrastim.

Zarzio non contiene conservanti. A causa del rischio di contaminazione batterica, le siringhe di Zarzio sono esclusivamente monouso.

### Diluizione prima della somministrazione (facoltativa)

Se necessario, Zarzio può essere diluito in soluzione di glucosio 50 mg/ml (5%).

Si sconsiglia la diluizione a concentrazioni finali < 0,2 MU/ml (2 µg/ml).

Nei pazienti trattati con filgrastim diluito a concentrazioni < 1,5 MU/ml (15 µg/ml) deve essere aggiunta albumina sierica umana (HSA) a una concentrazione finale di 2 mg/ml.

Esempio: per un volume finale di 20 ml, le dosi totali di filgrastim inferiori a 30 MU (300 µg) devono essere addizionate di 0,2 ml di soluzione di albumina sierica umana Ph. Eur 200 mg/ml (20%).

Diluito con soluzione di glucosio 50 mg/ml (5%), filgrastim è compatibile con il vetro e con diversi materiali plastici quali polivinilcloruro, poliolefina (un copolimero di polipropilene e polietilene) e polipropilene.

### 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**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Austria

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

Zarzio 30 MU/0,5 ml soluzione iniettabile o per infusione in siringa preriempita

EU/1/08/495/001  
EU/1/08/495/002  
EU/1/08/495/003  
EU/1/08/495/004  
EU/1/08/495/009  
EU/1/08/495/010  
EU/1/08/495/011  
EU/1/08/495/012

Zarzio 48 MU/0,5 ml soluzione iniettabile o per infusione in siringa preriempita

EU/1/08/495/005  
EU/1/08/495/006  
EU/1/08/495/007  
EU/1/08/495/008  
EU/1/08/495/013  
EU/1/08/495/014  
EU/1/08/495/015  
EU/1/08/495/016

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

Data della prima autorizzazione: 06 febbraio 2009

Data del rinnovo più recente: 13 novembre 2013

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

<{MM/AAAA}>

## 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  
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

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

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Austria

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

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6336 Langkampfen  
Austria

**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 a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).