

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Neulasta 6 mg soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

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

Eccipienti con effetti noti:

Ogni siringa preriempita contiene 30 mg di sorbitolo (E420) (vedere paragrafo 4.4).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile).

Soluzione iniettabile con dispositivo corporeo di iniezione (kit Onpro).

Soluzione iniettabile limpida ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

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

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Neulasta nei bambini non sono state ancora stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Pazienti con compromissione renale

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

Modo di somministrazione

Neulasta è iniettato per via sottocutanea mediante:

- una siringa preriempita per somministrazione manuale; oppure
- una siringa preriempita con dispositivo corporeo di iniezione per somministrazione automatica.

Neulasta 6 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

L'iniezione somministrata manualmente deve essere effettuata nella coscia, nell'addome o nella parte superiore del braccio.

Neulasta 6 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita con dispositivo corporeo di iniezione

Il dispositivo corporeo di iniezione deve essere riempito utilizzando la siringa preriempita presente nella confezione. Il dispositivo corporeo di iniezione deve essere applicato sulla pelle intatta, non irritata sulla parte posteriore del braccio o sull'addome. La parte posteriore del braccio dovrebbe essere impiegata solo se in presenza di una persona che si prende cura del paziente, disponibile a monitorare lo stato del dispositivo corporeo di iniezione. Circa 27 ore dopo che il dispositivo corporeo di iniezione è stato applicato sulla pelle del paziente, Neulasta verrà somministrato in circa 45 minuti. Una volta riempito, il dispositivo corporeo di iniezione deve essere usato per un'applicazione immediata e può essere applicato lo stesso giorno della somministrazione della chemioterapia citotossica, se l'applicazione è calcolata per assicurare che il dispositivo corporeo di iniezione somministri Neulasta almeno 24 ore dopo la somministrazione della chemioterapia citotossica.

Il dispositivo corporeo di iniezione deve essere usato solo con la siringa preriempita inclusa nella confezione. La siringa preriempita presente nella confezione contiene soluzione aggiuntiva per compensare il liquido residuo conservato nel dispositivo corporeo di iniezione dopo la somministrazione. Se la siringa preriempita presente nella confezione con il dispositivo corporeo di iniezione è usata per somministrare manualmente un'iniezione sottocutanea, il paziente riceverà una dose maggiore rispetto a quella raccomandata. Se la siringa preriempita per la somministrazione manuale viene usata con il dispositivo corporeo di iniezione, il paziente potrebbe ricevere una dose inferiore rispetto a quella raccomandata.

Per le istruzioni sulla manipolazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

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

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

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

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

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

Eventi avversi polmonari

Sono state riportate reazioni avverse polmonari, in particolare polmonite interstiziale, in seguito alla somministrazione di G-CSF. I pazienti con una storia recente di infiltrati polmonari o polmonite potrebbero essere a più alto rischio (vedere paragrafo 4.8).

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

Glomerulonefrite

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

Sindrome da perdita capillare

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

Splenomegalia e rottura splenica

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

Trombocitopenia e anemia

Il trattamento con il solo pegfilgrastim non preclude la trombocitopenia e l'anemia causate dal mantenimento di dosi piene di chemioterapia mielosoppressiva secondo lo schema previsto. Si raccomandano controlli regolari della conta piastrinica e dell'ematocrito. Particolare attenzione deve

essere posta durante la somministrazione di agenti chemioterapici, singoli o in combinazione, che causano trombocitopenia grave.

Errori terapeutici come conseguenza di malfunzionamento del dispositivo

Esiste il rischio di errori terapeutici, in modo particolare di dose parziale o mancata di pegfilgrastim, in caso di guasto o malfunzionamento del dispositivo corporeo di iniezione. Nel caso di dose parziale o mancata, i pazienti potrebbero avere un aumentato rischio di eventi come neutropenia, neutropenia febbrile e/o infezione piuttosto che nel caso di somministrazione della dose corretta. L'operatore sanitario deve assicurare che il paziente riceva una formazione adeguata sul dispositivo corporeo di iniezione e capisca che se sospetta un guasto o un malfunzionamento del dispositivo, deve immediatamente informare l'operatore sanitario in quanto potrebbe necessitare di una dose sostitutiva. Istruzioni complete per l'uso per operatori sanitari e pazienti sono riportate nel foglio illustrativo. Il paziente deve inoltre ricevere la Scheda di Allerta per il Paziente.

Anemia falciforme

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

Leucocitosi

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

Ipersensibilità

In pazienti trattati con pegfilgrastim sono state riportate reazioni di ipersensibilità, incluse reazioni anafilattiche, che si verificano all'inizio o successivamente al trattamento. Sospendere definitivamente il trattamento con pegfilgrastim in pazienti con ipersensibilità clinicamente significativa. Non somministrare pegfilgrastim a pazienti con una storia di ipersensibilità a pegfilgrastim o a filgrastim. Se si verifica una reazione allergica grave, deve essere somministrata un'appropriata terapia, seguita da un attento follow-up del paziente per diversi giorni.

Sindrome di Stevens-Johnson

Associata al trattamento con pegfilgrastim è stata raramente osservata la sindrome di Stevens-Johnson (SJS), che può essere pericolosa per la vita o fatale. Se il paziente ha sviluppato la SJS con l'uso di pegfilgrastim, per tale paziente il trattamento con pegfilgrastim non deve essere mai più utilizzato.

Immunogenicità

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

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 il paragrafo 4.8.

Altre avvertenze

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

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

Il dispositivo corporeo di iniezione utilizza un adesivo acrilico. Per i pazienti che hanno reazioni agli adesivi acrilici, l'uso di questo prodotto potrebbe provocare una reazione allergica.

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

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

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

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di pegfilgrastim in donne in gravidanza non ci sono o sono in numero limitato. Gli studi effettuati su animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Pegfilgrastim non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse riportate più di frequente sono state il dolore osseo (molto comune $[\geq 1/10]$) e il dolore muscoloscheletrico (comune $[\geq 1/100 \text{ to } < 1/10]$). Il dolore osseo era generalmente di entità lieve o moderata, transitorio e nella maggior parte dei pazienti era controllabile con i comuni analgesici.

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

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

La splenomegalia, generalmente asintomatica, è non comune.

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

Sono state riportate non comuni reazioni avverse polmonari comprendenti polmonite interstiziale, edema polmonare, infiltrati polmonari e fibrosi polmonare. Casi non comuni, hanno avuto come conseguenza insufficienza respiratoria o ARDS che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.4).

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

Tabella delle reazioni avverse

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

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse				
	Molto comune (≥ 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)
Patologie del sistema emolinfopoietico		Trombocitopenia ¹ Leucocitosi ¹	Crisi falciforme ² ; Splenomegalia ² Rottura splenica ²		
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni da ipersensibilità; Anafilassi		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Acido urico aumentato		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea ¹				
Patologie vascolari			Sindrome da perdita capillare ¹	Aortite	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Sindrome da distress respiratorio acuto ² ; Reazioni avverse polmonari (polmonite interstiziale, edema polmonare, infiltrati polmonari e fibrosi polmonare) Emottisi	Emorragia polmonare	
Patologie gastrointestinali	Nausea ¹				
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Dermatite da contatto ¹	Sindrome di Sweet (dermatosi febbrile acuta) ^{1,2} ; Vasculite cutanea ^{1,2}	Sindrome di Stevens-Johnson	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore osseo	Dolore muscoloscheletrico (mialgia, artralgia, dolore agli arti, dolore dorsale, dolore muscoloscheletrico, dolore al collo)			
Patologie renali e urinarie			Glomerulonefrite ²		

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)
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Dolore in sede di iniezione ¹ Reazioni in sede di applicazione ¹ Dolore toracico non cardiaco	Reazioni in sede di iniezione ²		
Esami diagnostici			Lattato deidrogenasi e fosfatasi alcalina aumentate ¹ ; Aumento transitorio dei test di funzionalità epatica ALT o AST ¹		

¹ Vedere paragrafo “Descrizione di reazioni avverse selezionate” sotto riportato.

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

Descrizione di reazioni avverse selezionate

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

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

Reazioni al sito di iniezione, comprendenti eritema al sito di iniezione (non comune) così come il dolore al sito di iniezione (comune) si sono verificate al momento del trattamento iniziale o dei successivi trattamenti con pegfilgrastim.

Reazioni al sito di applicazione (comprendenti eventi come emorragia, dolore, fastidio, livido ed eritema) sono state riportate con l'uso del dispositivo corporeo di iniezione.

Dermatiti da contatto e reazioni cutanee locali come eruzione cutanea, prurito e orticaria sono state riportate con l'uso del dispositivo corporeo di iniezione, indicando probabilmente una reazione di ipersensibilità all'adesivo.

Sono stati riportati casi comuni di leucocitosi (conta dei globuli bianchi [WBC] > 100 x 10⁹/L) (vedere paragrafo 4.4).

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

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

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

Sono stati riportati casi comuni di trombocitopenia.

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

Popolazione pediatrica

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

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

con filgrastim (differenza 7%, IC al 95%: -19%, 5%). In un secondo studio (n = 310), che utilizzava una dose adattata al peso (100 mcg/kg), la durata media della neutropenia di grado 4 nel gruppo pegfilgrastim era 1,7 giorni, rispetto a 1,8 giorni nel gruppo filgrastim (differenza 0,03 giorni, IC al 95%: -0,36, 0,30). Il tasso globale di neutropenia febbrile era 9% dei pazienti trattati con pegfilgrastim e 18% dei pazienti trattati con filgrastim (differenza 9%, IC al 95%: -16,8%, -1,1%).

In uno studio, in doppio cieco con controllo placebo in pazienti con carcinoma mammario l'effetto di pegfilgrastim sull'incidenza di neutropenia febbrile è stato valutato dopo somministrazione di un regime chemioterapico associato ad un'incidenza di neutropenia febbrile del 10-20% (docetaxel 100 mg/m² ogni 3 settimane per 4 cicli). Novecentoventotto pazienti sono stati randomizzati a ricevere una dose singola di pegfilgrastim o placebo circa 24 ore dopo chemioterapia in ogni ciclo (giorno 2). L'incidenza di neutropenia febbrile era inferiore nei pazienti randomizzati a ricevere pegfilgrastim rispetto al placebo (1% versus 17%, p < 0,001). L'incidenza di ospedalizzazioni e di uso di antifettivi EV associati ad una diagnosi clinica di neutropenia febbrile era più bassa nel gruppo pegfilgrastim rispetto al gruppo placebo (1% versus 14 %, p < 0,001; e 2% versus 10% p < 0,001).

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

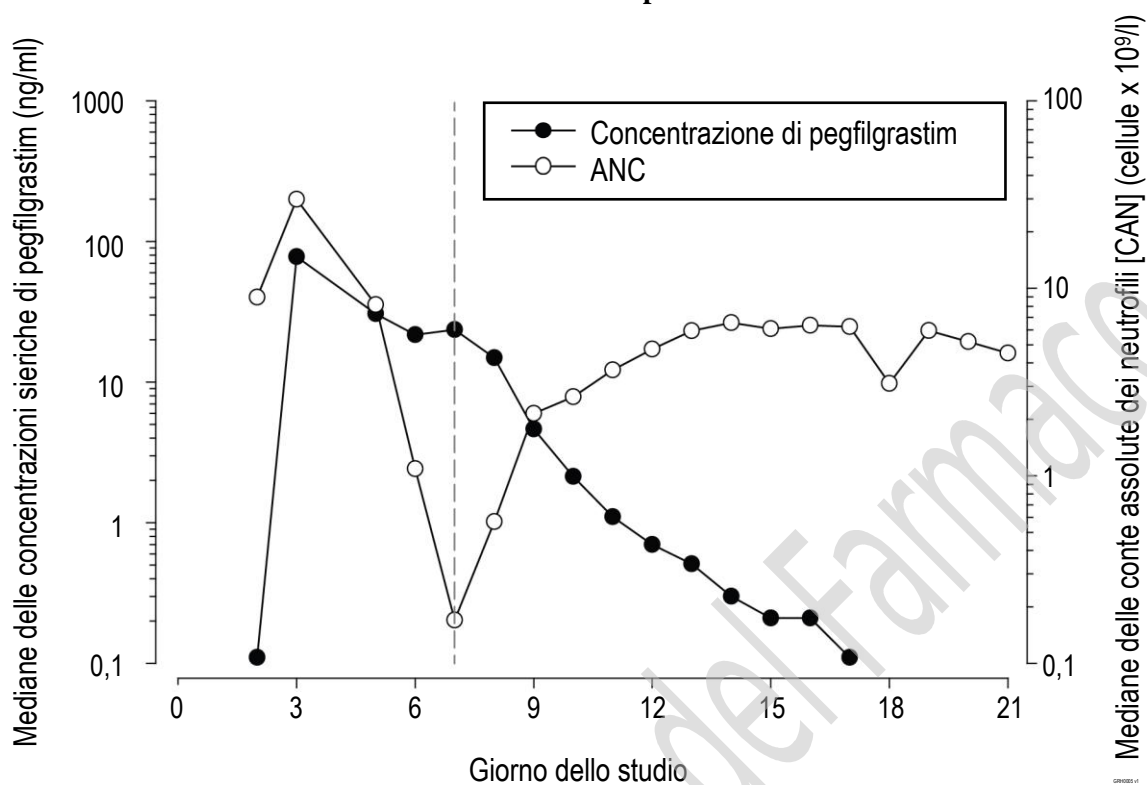
In uno studio di fase II (n = 37) multicentrico, randomizzato, in aperto, in pazienti pediatriche affette da sarcoma, che hanno ricevuto 100 mcg/kg di pegfilgrastim dopo il primo ciclo di chemioterapia con vincristina, doxorubicina e ciclofosfamide (VAdriaC/IE), è stata osservata una durata maggiore di neutropenia grave (neutrofili < 0,5 x 10⁹) nei bambini di età compresa tra 0-5 anni (8,9 giorni) rispetto a bambini di età superiore tra 6-11 anni e 12-21 anni (6 giorni e 3,7 giorni, rispettivamente) e agli adulti. Inoltre, è stata osservata un'incidenza superiore di neutropenia febbrile nei bambini di età compresa tra 0-5 anni (75%) rispetto a bambini di età superiore tra 6-11 anni e 12-21 anni (70% e 33%, rispettivamente) e agli adulti (vedere paragrafi 4.8 e 5.2).

In uno studio di fase I (n = 253), randomizzato, a dose singola, condotto su gruppi paralleli in soggetti sani, l'esposizione (profilo di concentrazione plasmatica media-tempo) di pegfilgrastim somministrato mediante iniezione manuale e dispositivo corporeo di iniezione è stata comparabile. La velocità (C_{max}) e l'estensione (AUC_{0-inf}) dell'assorbimento di pegfilgrastim erogato dal dispositivo corporeo di iniezione sono stati simili a quelli dell'iniezione manuale della siringa preriempita. I rapporti della media geometrica dei minimi quadrati (IC al 90%) (dispositivo corporeo di iniezione ad iniezione manuale) sono stati 0,97 (0,83 - 1,14) per C_{max} e 1,00 (0,84 - 1,20) per AUC_{0-inf} entro il limite di bioequivalenza pre-specificato di 0,80 a 1,25 e la bioequivalenza è stata stabilita tra i due metodi di somministrazione di una singola dose di 6 mg di pegfilgrastim.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Figura 1. Profilo delle mediane delle concentrazioni sieriche di pegfilgrastim e delle Contate Assolute dei Neutrofili (CAN) dopo una singola iniezione di 6 mg in pazienti trattati con chemioterapia



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

Anziani

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

Popolazione pediatrica

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

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

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

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

La siringa preriempita, da utilizzare con il dispositivo corporeo di iniezione, può essere conservata a temperatura ambiente per non più di 36 ore, prima di riempire il dispositivo corporeo di iniezione.

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

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

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

Dispositivo corporeo di iniezione, il percorso del liquido è costituito da polipropilene, copolimero di olefina ciclica, gomma siliconica ed etilene propilene fluorurato (FEP), con un ago calibro 28 in acciaio inossidabile. Il dispositivo corporeo di iniezione contiene tre batterie di ossido di argento e

include un cerotto adesivo costituito da nastro di poliestere non tessuto, ricoperto con un adesivo poliacrilato.

Ogni siringa preriempita per somministrazione manuale contiene 0,6 mL di soluzione iniettabile. Ogni siringa preriempita da utilizzare con il dispositivo corporeo di iniezione contiene 0,64 mL di soluzione iniettabile.

Confezione da una siringa preriempita, confezionata con blister o senza blister.

Confezione da una siringa preriempita, confezionata con blister e con un dispositivo corporeo di iniezione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima dell'uso, nella soluzione di Neulasta deve essere verificata l'assenza di particelle visibili. Si deve iniettare solo una soluzione limpida ed incolore.

Il dispositivo corporeo di iniezione deve essere usato solo con la siringa preriempita di Neulasta presente nella confezione. La siringa preriempita di Neulasta per la somministrazione manuale non deve essere usata con il dispositivo corporeo di iniezione.

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

Quando somministrato utilizzando manualmente la siringa preriempita, permettere alla siringa preriempita di raggiungere la temperatura ambiente prima di iniettare la soluzione.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/02/227/001 - 1 confezione siringa con blister

EU/1/02/227/002 - 1 confezione siringa senza blister

EU/1/02/227/004 - 1 confezione siringa con blister con protezione dell'ago

EU/1/02/227/005 - 1 confezione siringa con blister con dispositivo corporeo di iniezione con blister

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 Agosto 2002

Data del rinnovo più recente: 16 Luglio 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Agencia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI 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. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

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

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

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgio

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

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).

• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che in ogni Stato membro in cui il dispositivo corporeo di iniezione di Neulasta è commercializzato, tutti i pazienti o coloro che se ne prendono cura e che devono usare il dispositivo corporeo di iniezione di Neulasta siano dotati di una scheda di allerta per il paziente da diffondere attraverso i medici prescrittori.

Lo scopo di questa scheda di allerta per il paziente è di aiutare a prevenire errori di trattamento, incluso il sottodosaggio, che possano comportare mancanza di efficacia del dispositivo corporeo di iniezione.

La scheda di allerta paziente deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- come monitorare il dispositivo corporeo di iniezione
- quando aspettarsi che inizi la somministrazione della dose
- non rimuovere il dispositivo corporeo di iniezione fino a quando la somministrazione della dose non è completa
- come riconoscere i segnali dal dispositivo (ad esempio problemi di adesione, l'indicatore di riempimento non si è spostato, nessun segnale acustico, la luce di stato non ha lampeggiato, ecc.) che si è verificato un errore nella somministrazione della dose desiderata
- quale azione intraprendere in caso si sospetti una mancata somministrazione o una somministrazione incompleta della dose e se si manifestano sintomi di grave infezione che possono indicare la dimenticanza di una dose.