

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lonquex 6 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita contiene 6 mg di lipegfilgrastim* in 0,6 mL di soluzione.

Ogni mL di soluzione iniettabile contiene 10 mg di lipegfilgrastim.

Il principio attivo è un coniugato covalente di filgrastim** e metossi polietilenglicole (PEG), legati mediante un linker carboidratico.

*Sulla base del solo contenuto in proteine. La concentrazione è 20,9 mg/mL (cioè 12,6 mg per siringa preriempita) includendo la porzione PEG e il linker carboidratico.

**Filgrastim (fattore ricombinante umano metioninico stimolante le colonie granulocitarie [G-CSF]) è prodotto in cellule di *Escherichia coli* con la tecnologia del DNA ricombinante.

La potenza di questo medicinale non deve essere paragonata alla potenza di altre proteine peghilate o non peghilate della stessa classe terapeutica. Per ulteriori informazioni, vedere paragrafo 5.1.

Eccipienti con effetti noti

Ogni siringa preriempita contiene 30 mg di sorbitolo.
Sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in siringa preriempita (preparazione iniettabile)

Soluzione limpida e incolore

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Lonquex è indicato negli adulti per la riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di neutropenia febbrile in pazienti sottoposti a chemioterapia citotossica per il trattamento di neoplasie maligne (eccettuate la leucemia mieloide cronica e le sindromi mielodisplastiche).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Lonquex deve essere avviato e supervisionato da medici esperti in oncologia o ematologia.

Posologia

Si consiglia una dose da 6 mg di lipegfilgrastim (una singola siringa preriempita di Lonquex) per ciclo di chemioterapia, da somministrarsi circa 24 ore dopo la chemioterapia citotossica.

Popolazioni particolari

Pazienti anziani

Negli studi clinici condotti con un numero limitato di pazienti anziani non sono state osservate differenze significative correlate all'età in merito al profilo di efficacia o di sicurezza di lipegfilgrastim. Pertanto, non è necessario modificare la dose nei pazienti anziani.

Pazienti con compromissione renale

I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Pazienti con compromissione epatica

I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Lonquex nei bambini e negli adolescenti fino ai 17 anni di età non sono state ancora stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2.

Modo di somministrazione

La soluzione viene iniettata per via sottocutanea (s.c.). Le iniezioni devono essere effettuate nell'addome, nella parte superiore del braccio o nella coscia.

L'autosomministrazione di Lonquex deve essere effettuata solo da pazienti ben motivati, adeguatamente addestrati e che possano rivolgersi a un esperto per eventuali consigli. La prima iniezione deve essere effettuata sotto diretta supervisione medica.

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 elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Per migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome commerciale e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere documentati chiaramente nella cartella clinica del paziente.

Generale

La sicurezza e l'efficacia di Lonquex non sono state studiate in pazienti trattati con chemioterapia a dosi elevate. Lonquex non deve essere utilizzato per aumentare la dose della chemioterapia citotossica oltre i regimi posologici standard.

Reazioni allergiche e immunogenicità

I pazienti ipersensibili al G-CSF o ai suoi derivati sono anche esposti al rischio di reazioni di ipersensibilità a lipegfilgrastim, dovute a una possibile reattività crociata. A causa del rischio di reazioni crociate, in questi pazienti non deve essere iniziata una terapia a base di lipegfilgrastim.

La maggior parte dei medicinali biologici induce un certo livello di risposta anticorpale anti-farmaco. In alcuni casi, questa risposta anticorpale può essere causa di effetti indesiderati o di una perdita di efficacia. Un paziente che non risponda al trattamento deve essere sottoposto ad ulteriori accertamenti.

In presenza di una grave reazione allergica, il paziente deve essere sottoposto per diversi giorni a una terapia idonea e a un attento monitoraggio.

Sistema emopoietico

Il trattamento con lipegfilgrastim non impedisce la comparsa di trombocitopenia e anemia dovute alla chemioterapia mielosoppressiva. Lipegfilgrastim può anche indurre trombocitopenia reversibile (vedere paragrafo 4.8). Si raccomandano controlli regolari della conta piastrinica e dell'ematocrito. Particolare attenzione deve essere prestata durante la somministrazione, in monoterapia o in associazione, di medicinali chemioterapici che notoriamente inducono trombocitopenia severa.

Può verificarsi leucocitosi (vedere paragrafo 4.8). Non sono stati osservati eventi avversi direttamente attribuibili alla leucocitosi. Un aumento del numero di leucociti è coerente con gli effetti farmacodinamici di lipegfilgrastim. Una conta leucocitaria deve essere effettuata a intervalli regolari durante la terapia a causa degli effetti clinici di lipegfilgrastim e della possibile comparsa di leucocitosi. Se la conta leucocitaria supera $50 \times 10^9/l$ dopo il nadir previsto, la somministrazione di lipegfilgrastim deve essere interrotta immediatamente.

L'aumento dell'attività emopoietica del midollo osseo in risposta alla terapia con fattore di crescita è stato associato a transitori referti positivi nelle immagini dell'osso. Tale circostanza deve essere tenuta in considerazione nell'interpretazione dei risultati di diagnostica per immagini relativi alle ossa.

Pazienti con leucemia mieloide o sindromi mielodisplastiche

Il fattore stimolante le colonie granulocitarie può favorire la proliferazione di cellule mieloidi e di alcune cellule non mieloidi *in vitro*.

La sicurezza e l'efficacia di Lonquex non sono state studiate in pazienti con leucemia mieloide cronica, sindromi mielodisplastiche o leucemia mieloide acuta secondaria; non deve quindi essere utilizzato in questi pazienti. Particolare attenzione deve essere posta nella diagnosi differenziale tra trasformazione blastica nella leucemia mieloide cronica e leucemia mieloide acuta.

Reazioni avverse spleniche

Sono stati osservati casi generalmente asintomatici di splenomegalia dopo somministrazione di lipegfilgrastim (vedere paragrafo 4.8) e casi non frequenti di rottura splenica, comprendenti casi fatali, dopo la somministrazione di G-CSF o di suoi derivati (vedere paragrafo 4.8). Il volume della milza deve quindi essere monitorato con attenzione (ad es. esame clinico, ecografia). La diagnosi di rottura splenica deve essere presa in considerazione nei pazienti che lamentano dolore al quadrante addominale superiore sinistro o all'apice della spalla.

Reazioni avverse polmonari

Dopo la somministrazione di lipegfilgrastim sono state descritte reazioni avverse a carico dei polmoni, in particolare polmonite interstiziale (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con anamnesi recente di infiltrati polmonari o polmonite possono essere maggiormente a rischio.

La comparsa di sintomi polmonari come tosse, febbre e dispnea in associazione a segni radiologici di infiltrati polmonari e deterioramento della funzionalità polmonare insieme ad un aumento della conta dei neutrofili, può essere un segno preliminare della sindrome da distress respiratorio acuto (*Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS*) (vedere paragrafo 4.8). In tal caso, la somministrazione di Lonquex deve essere interrotta a discrezione del medico e deve essere effettuato un trattamento idoneo.

Reazioni avverse vascolari

La sindrome da perdita capillare è stata riportata dopo somministrazione di G-CSF o di suoi derivati 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).

Pazienti con anemia a cellule falciformi

In pazienti affetti da anemia a cellule falciformi, la crisi falcemica è stata associata all'uso di G-CSF o di suoi derivati (vedere paragrafo 4.8). I medici devono quindi agire con cautela in caso di somministrazione di Lonquex a pazienti affetti da anemia falciforme, monitorare i relativi parametri clinici e i risultati delle analisi di laboratorio e prestare attenzione alla possibile correlazione tra lipegfilgrastim, splenomegalia e crisi vaso-occlusiva.

Ipopotassiemia

Può manifestarsi un'ipopotassiemia (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti maggiormente a rischio di ipopotassiemia a causa di una patologia o di trattamenti farmacologici concomitanti si raccomandano un attento monitoraggio dei livelli sierici di potassio e, se necessario, una terapia sostitutiva con potassio.

Glomerulonefrite

La glomerulonefrite è stata riportata in pazienti che ricevono filgrastim, lenograstim o pegfilgrastim. Generalmente, gli eventi di glomerulonefrite si sono risolti dopo la riduzione della dose o la sospensione di filgrastim, lenograstim o pegfilgrastim. Si raccomanda il monitoraggio delle analisi delle urine (vedere paragrafo 4.8).

Eccipienti con effetti noti

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

A causa della potenziale sensibilità alla chemioterapia citotossica da parte delle cellule mieloidi in rapida divisione, Lonquex deve essere somministrato circa 24 ore dopo la chemioterapia citotossica. L'uso congiunto di lipegfilgrastim con qualsiasi medicinale chemioterapico non è stato analizzato nei pazienti. In modelli animali, la somministrazione congiunta di G-CSF con 5-fluorouracile (5-FU) o con altri antimetaboliti potenzia la mielosoppressione.

La sicurezza e l'efficacia di Lonquex non sono state studiate in pazienti trattati con chemioterapici associati a una mielosoppressione ritardata, ad es. nitrosuree.

Le potenziali interazioni con il litio, che a sua volta induce il rilascio di neutrofili, non sono state studiate in modo specifico. Non vi sono evidenze a sostegno di un effetto nocivo di tali interazioni.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di lipegfilgrastim in donne in gravidanza sono in numero molto limitato (meno di 300 gravidanze esposte). Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Lonquex durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se lipegfilgrastim/metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i bambini allattati con latte materno non può essere escluso. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Lonquex.

Fertilità

Non ci sono dati disponibili. Gli studi sugli animali con G-CSF e suoi derivati non indicano effetti dannosi sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

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

Lonquex 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

Gli effetti indesiderati più frequenti sono dolori muscoloscheletrici. I dolori muscoloscheletrici sono generalmente di entità da lieve a moderata, transitori e controllabili nella maggior parte dei pazienti con analgesici standard.

La sindrome da perdita capillare, che può essere pericolosa per la vita se il trattamento viene ritardato, è stata riportata principalmente nei pazienti con tumore sottoposti a chemioterapia dopo la somministrazione di G-CSF o di suoi derivati (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.8).

Tabella delle reazioni avverse

La sicurezza di lipegfilgrastim è stata determinata sulla base dei risultati di studi clinici comprendenti 506 pazienti e 76 volontari sani trattati almeno una volta con lipegfilgrastim.

Le reazioni avverse elencate di seguito nella tabella 1 sono classificate per sistemi e organi. Le classi di frequenza sono definite secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Reazioni avverse

<u>Classificazione per sistemi e organi</u>	<u>Frequenza</u>	<u>Reazione avversa</u>
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Comune	Trombocitopenia*
	Non comune	Leucocitosi*, splenomegalia*
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Non comune	Reazioni di ipersensibilità*
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Comune	Ipotassiemia*
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Comune	Cefalea
<i>Patologie vascolari</i>	Non nota	Sindrome da perdita capillare*
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Non comune	Reazioni avverse polmonari*
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Comune	Reazioni cutanee*
	Non comune	Reazioni della sede di iniezione*
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Molto comune	Dolori muscoloscheletrici*
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Comune	Dolore toracico
<i>Esami diagnostici</i>	Non comune	Aumento della fosfatasi alcalina nel sangue*, aumento della lattato deidrogenasi nel sangue*

*Vedere paragrafo “Descrizione di reazioni avverse selezionate” in basso

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sono state osservate trombocitopenia e leucocitosi (vedere paragrafo 4.4).

È stata osservata splenomegalia, generalmente asintomatica (vedere paragrafo 4.4).

Possono manifestarsi reazioni di ipersensibilità come reazioni allergiche cutanee, orticaria, angioedema e gravi reazioni allergiche.

È stata osservata ipotassiemia (vedere paragrafo 4.4).

Sono state segnalate reazioni avverse a carico dei polmoni, in particolare polmonite interstiziale (vedere paragrafo 4.4). Le reazioni avverse polmonari possono comprendere edema polmonare, infiltrati polmonari, fibrosi polmonare, insufficienza respiratoria o ARDS (vedere paragrafo 4.4).

Possono manifestarsi reazioni cutanee come eritema ed eruzione cutanea.

Possono comparire reazioni della sede di iniezione come indurimento e dolore nella sede di iniezione.

Le reazioni avverse più frequenti sono dolori muscoloscheletrici come dolore osseo e mialgia. I dolori muscoloscheletrici sono generalmente di entità da lieve a moderata, transitori e controllabili nella maggior parte dei pazienti con analgesici standard.

Possono essere osservati aumenti reversibili, di entità da lieve a moderata, della fosfatasi alcalina e della lattato deidrogenasi, non associati a effetti clinici. Gli aumenti della fosfatasi alcalina e della lattato deidrogenasi sono probabilmente dovuti all'aumento dei neutrofili.

Determinate reazioni avverse non sono ancora state osservate con lipegfilgrastim, ma sono generalmente considerate attribuibili al G-CSF e ai suoi derivati:

Patologie del sistema emolinfopoietico

- Rottura splenica, inclusi alcuni casi fatali (vedere paragrafo 4.4)
- Crisi falcemiche in pazienti affetti da anemia falciforme (vedere paragrafo 4.4)

Patologie vascolari

- **Sindrome da perdita capillare**
Casi di sindrome da perdita capillare sono stati segnalati in fase *post-marketing* dopo la somministrazione di G-CSF o di suoi derivati. Questi sono generalmente accaduti in pazienti con malattie maligne avanzate, sepsi, che stavano assumendo più medicinali chemioterapici o sottoposti ad aferesi (vedere paragrafo 4.4).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

- Dermatosi neutrofila febbrile acuta (sindrome di Sweet)
- Vasculite cutanea

Patologie renali e urinarie

- Glomerulonefrite (vedere paragrafo 4.4)

Popolazione pediatrica

L'esperienza nei bambini è limitata a uno studio di fase I a dose singola su 21 pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e <18 anni (vedere paragrafo 5.1), che non ha evidenziato differenze tra il profilo di sicurezza di lipegfilgrastim nei bambini e quello negli adulti. Gli eventi avversi correlati al trattamento sono stati dolore dorsale, dolore osseo e aumento della conta dei neutrofili (1 evento ciascuno).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non vi è alcuna esperienza con il sovradosaggio di lipegfilgrastim. In caso di sovradosaggio, la conta leucocitaria e la conta piastrinica devono essere determinate a intervalli regolari e il volume della milza deve essere monitorato con attenzione (ad esempio tramite esame clinico ed ecografia).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunostimolanti, fattori stimolanti le colonie, codice ATC: L03AA14

Meccanismo d'azione

Lipegfilgrastim è un coniugato covalente di filgrastim con una singola molecola di metossi polietilenglicole (PEG), legati tramite un linker carboidratico costituito da glicina, acido *N*-acetilneuraminico e *N*-acetilgalattosamina. La massa molecolare media è di circa 39 kDa e la parte proteica ne costituisce approssimativamente il 48 %. Il G-CSF umano è una glicoproteina che regola la produzione e il rilascio di neutrofili funzionali dal midollo osseo. Filgrastim è un G-CSF ricombinante umano metioninico non glicosilato. Lipegfilgrastim è una forma di filgrastim a durata prolungata, dovuta a una ridotta clearance renale. Lipegfilgrastim si lega al recettore umano del G-CSF, come filgrastim e pegfilgrastim.

Effetti farmacodinamici

Lipegfilgrastim e filgrastim hanno indotto, entro 24 ore, un aumento marcato della conta dei neutrofili nel sangue periferico e un incremento meno marcato dei monociti e/o linfociti. Questi risultati suggeriscono che la porzione G-CSF di lipegfilgrastim conferisca l'attività prevista per questo fattore di crescita: stimolazione della proliferazione delle cellule progenitrici emopoietiche, differenziamento in cellule mature e rilascio nel sangue periferico. Questo effetto comprende non solo la linea neutrofila, ma anche altre cellule progenitrici monolinea e multilinea e cellule staminali emopoietiche pluripotenti. G-CSF potenzia anche l'attività antibatterica dei neutrofili, inclusa la fagocitosi.

Efficacia e sicurezza clinica

La somministrazione di lipegfilgrastim una volta per ciclo è stata analizzata in due studi clinici cardine randomizzati, in doppio cieco, condotti in pazienti sottoposti a chemioterapia mielosoppressiva.

Il primo studio clinico cardine XM22-03 (fase III) è stato uno studio con controllo attivo condotto in 202 pazienti con carcinoma mammario in stadio II-IV trattate con un massimo di 4 cicli di chemioterapia a base di doxorubicina e docetaxel. Le pazienti sono state randomizzate 1:1 a ricevere 6 mg di lipegfilgrastim o 6 mg di pegfilgrastim. Lo studio ha dimostrato la non inferiorità di 6 mg di lipegfilgrastim nei confronti di 6 mg di pegfilgrastim per l'endpoint primario, la durata della neutropenia severa (DNG), nel primo ciclo di chemioterapia (vedere tabella 2).

Tabella 2: DNG, neutropenia severa (NS) e neutropenia febbrile (NF) nel ciclo 1 dello studio XM22-03 (ITT)

	Pegfilgrastim 6 mg (n = 101)	Lipegfilgrastim 6 mg (n = 101)
<u>DNG</u>		
Media ± DS (g)	0,9 ± 0,9	0,7 ± 1,0
Δ media LS	-0,186	
IC 95 %	da -0,461 a 0,089	
<u>NG</u>		
Incidenza (%)	51,5	43,6
<u>NF</u>		
Incidenza (%)	3,0	1,0
ITT = popolazione <i>intent-to-treat</i> (tutti i pazienti randomizzati) DS = deviazione standard g = giorni IC = intervallo di confidenza Δ media LS (differenza media dei minimi quadrati lipegfilgrastim – pegfilgrastim) e IC fuori dall'analisi di regressione multivariata di Poisson		

Il secondo studio clinico cardine XM22-04 (fase III) è stato uno studio controllato con placebo, condotto in 375 pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule, trattati con un massimo di 4 cicli di chemioterapia a base di cisplatino ed etoposide. I pazienti sono stati randomizzati 2:1 a ricevere 6 mg di lipegfilgrastim o placebo. I risultati dello studio sono riportati nella tabella 3. Alla conclusione dello studio principale, l'incidenza dei decessi è stata del 7,2 % (placebo) e 12,5 % (6 mg di lipegfilgrastim), benché dopo il periodo di follow-up di 360 giorni l'incidenza complessiva dei decessi fosse simile per placebo e lipegfilgrastim (44,8 % e 44,0 %; popolazione valutabile ai fini della sicurezza).

<i>Tabella 3: DNG, NG e NF nel ciclo 1 dello studio XM22-04 (ITT)</i>		
	Placebo (n = 125)	Lipegfilgrastim 6 mg (n = 250)
NF		
Incidenza (%)	5,6	2,4
IC 95 %	da 0,121 a 1,260	
Valore p	0,1151	
DNG		
Media \pm DS (g)	2,3 \pm 2,5	0,6 \pm 1,1
Δ media LS	-1,661	
IC 95 %	da -2,089 a -1,232	
Valore p	<0,0001	
NG		
Incidenza (%)	59,2	32,1
Odds ratio	0,325	
IC 95 %	da 0,206 a 0,512	
Valore p	<0,0001	
Δ media LS (differenza media dei minimi quadrati lipegfilgrastim – placebo), IC e valore p fuori dall'analisi di regressione multivariata di Poisson Odds ratio (lipegfilgrastim / placebo), IC e valore p fuori dall'analisi multivariata di regressione logistica		

Immunogenicità

È stata condotta un'analisi degli anticorpi anti-farmaco in 579 pazienti e volontari sani trattati con lipegfilgrastim, 188 pazienti e volontari sani trattati con pegfilgrastim e 121 pazienti trattati con placebo. Anticorpi specifici anti-farmaco formati dopo l'inizio del trattamento sono stati riscontrati nello 0,86% dei soggetti che hanno ricevuto lipegfilgrastim, nell'1,06% dei soggetti che hanno ricevuto pegfilgrastim e nell'1,65% dei soggetti che hanno ricevuto il placebo. Non sono stati osservati anticorpi neutralizzanti diretti contro lipegfilgrastim.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Lonquex in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della neutropenia indotta da chemioterapia e la prevenzione della neutropenia febbrile indotta da chemioterapia (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico). In uno studio di fase I su 21 bambini di età compresa tra 2 e 16 anni con tumori della famiglia di Ewing o rhabdomyosarcomi, lipegfilgrastim è stato somministrato sotto forma di singola dose sottocutanea di 100 μ g/kg (fino a un massimo di 6 mg, che è la dose fissa per gli adulti) 24 ore dopo il termine dell'ultimo trattamento chemioterapico nella settimana 1 del regime terapeutico. L'incidenza di NF variava in base all'età (dal 14,3% al 71,4%), con la frequenza più elevata nella fascia di età maggiore. L'uso di tre diversi regimi chemioterapici, con effetti mielosoppressivi e distribuzioni di età variabili, ha complicato il confronto dell'efficacia nelle diverse fasce di età (vedere paragrafo 4.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Generale

Volontari sani

In 3 studi (XM22-01, XM22-05, XM22-06) condotti in volontari sani, la massima concentrazione ematica è stata raggiunta dopo una mediana di 30-36 ore e l'emivita terminale media è stata compresa approssimativamente tra 32 e 62 ore dopo una singola iniezione sottocutanea di 6 mg di lipegfilgrastim.

Dopo iniezione sottocutanea di 6 mg di lipegfilgrastim in tre sedi differenti (parte superiore del braccio, addome e coscia) in volontari sani, la biodisponibilità (picco di concentrazione e area sotto la

curva [AUC]) è stata minore dopo iniezione sottocutanea nella coscia in confronto all'iniezione sottocutanea nell'addome e nel braccio. In questo studio limitato XM22-06, la biodisponibilità di lipegfilgrastim e le differenze osservate tra le sedi di iniezione sono state maggiori nei soggetti di sesso maschile in confronto ai soggetti di sesso femminile. Tuttavia, gli effetti farmacodinamici sono stati simili e indipendenti dal sesso e dalla sede di iniezione.

Metabolismo

Lipegfilgrastim è metabolizzato tramite degradazione intra- o extracellulare da parte di enzimi proteolitici. Lipegfilgrastim è internalizzato dai neutrofili (processo non lineare), quindi degradato all'interno della cellula da parte di enzimi proteolitici endogeni. La via metabolica lineare è verosimilmente legata alla degradazione proteica extracellulare da parte dell'elastasi neutrofila e di altre proteasi plasmatiche.

Interazioni farmacologiche

I dati *in vitro* indicano che lipegfilgrastim ha effetti diretti o mediati dal sistema immunitario nulli o scarsi sull'attività di CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4/5. Pertanto, è improbabile che lipegfilgrastim agisca sul metabolismo mediato dagli enzimi del citocromo P450 umano.

Popolazioni particolari

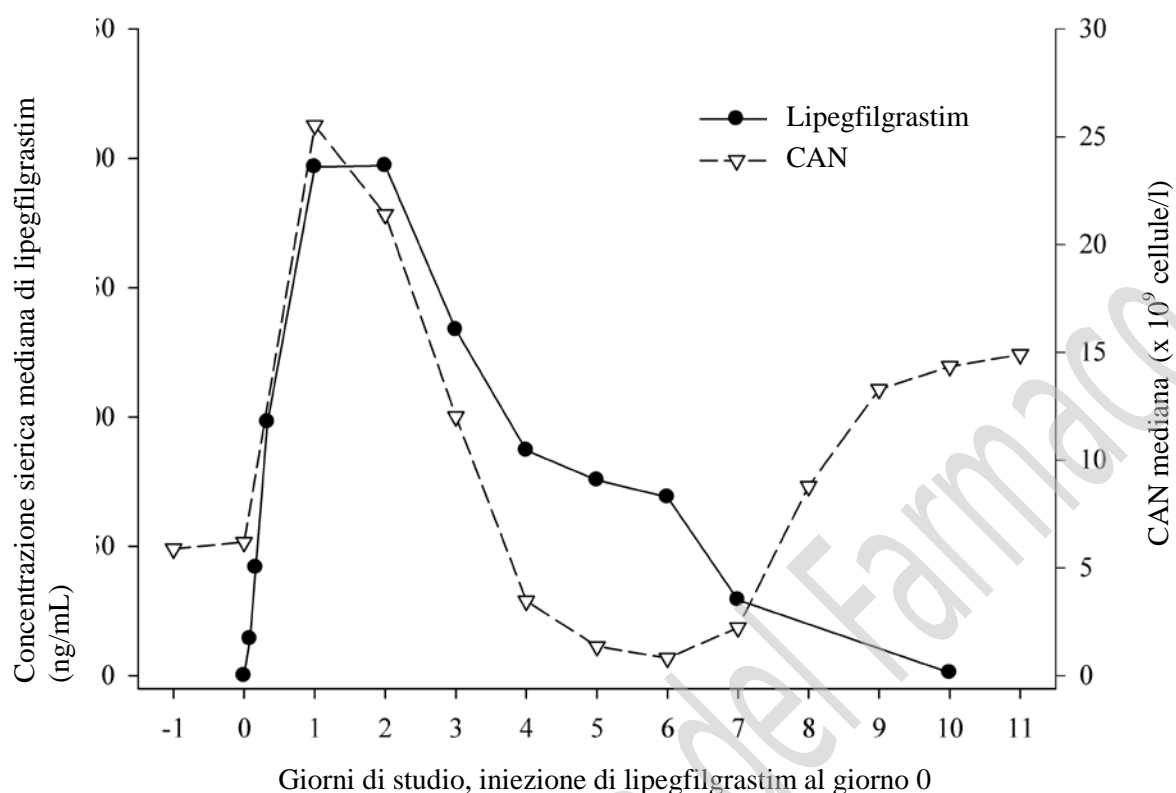
Pazienti oncologici

In 2 studi (XM22-02 e XM22-03) condotti in pazienti affette da carcinoma mammario, sottoposte a chemioterapia a base di doxorubicina e docetaxel, le concentrazioni ematiche massime medie di 227 e 262 ng/mL sono state raggiunte dopo tempi mediani alla concentrazione massima (t_{max}) di 44 e 48 ore. L'emivita terminale media è stata di circa 29 e 31 ore dopo una singola iniezione sottocutanea di 6 mg di lipegfilgrastim nel primo ciclo di chemioterapia. Dopo una singola iniezione sottocutanea di 6 mg di lipegfilgrastim durante il quarto ciclo, le concentrazioni ematiche massime sono state inferiori a quelle osservate nel primo ciclo (valori medi 77 e 111 ng/mL) e sono state raggiunte dopo un t_{max} mediano di 8 ore. L'emivita terminale media nel quarto ciclo è stata di circa 39 e 42 ore.

In uno studio (XM22-04) condotto con pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule, sottoposti a chemioterapia a base di cisplatino ed etoposide, la massima concentrazione ematica di 317 ng/mL è stata raggiunta dopo un t_{max} mediano di 24 ore e l'emivita terminale media è stata di circa 28 ore dopo una singola iniezione sottocutanea di 6 mg di lipegfilgrastim durante il primo ciclo di chemioterapia. Dopo una singola iniezione sottocutanea di 6 mg di lipegfilgrastim durante il quarto ciclo, la concentrazione ematica massima media di 149 ng/mL è stata raggiunta dopo un t_{max} mediano di 8 ore e l'emivita terminale media è stata di circa 34 ore.

Lipegfilgrastim viene eliminato principalmente tramite un meccanismo di clearance mediata dai neutrofili, che si satura a dosi elevate. Come previsto per un meccanismo di clearance ad autoregolazione, la concentrazione sierica di lipegfilgrastim si riduce lentamente durante il transitorio nadir dei neutrofili indotto da chemioterapia e rapidamente al successivo recupero dei neutrofili (vedere figura 1).

Figura 1: Profilo della concentrazione sierica mediana di lipegfilgrastim e CAN mediana in pazienti sottoposti a chemioterapia dopo una iniezione singola di 6 mg di lipegfilgrastim



Pazienti con insufficienza renale o epatica

A causa del meccanismo di clearance mediato dai neutrofili, non si attendono effetti da parte di una insufficienza renale o epatica sulla farmacocinetica di lipegfilgrastim.

Pazienti anziani

Dati limitati ottenuti nei pazienti indicano che la farmacocinetica di lipegfilgrastim nei pazienti anziani (65 - 74 anni) è simile a quanto osservato nei pazienti più giovani. Non sono disponibili dati di farmacocinetica nei pazienti di età pari o superiore ai 75 anni.

Popolazione pediatrica

In uno studio di fase I (vedere paragrafo 5.1), nel quale è stata utilizzata una soluzione iniettabile per uso sottocutaneo da 10 mg/mL sviluppata appositamente per gli studi pediatrici, le concentrazioni ematiche massime (C_{max}) medie sono state di 243 ng/mL nel gruppo di età compresa tra 2 e <6 anni, 255 ng/mL nel gruppo di età compresa tra 6 e <12 anni e 224 ng/mL nel gruppo di età compresa tra 12 e <18 anni dopo una singola iniezione sottocutanea di 100 µg/kg (massimo 6 mg) di lipegfilgrastim insieme al primo ciclo di chemioterapia. Le concentrazioni ematiche massime sono state raggiunte dopo un tempo mediano (t_{max}) rispettivamente pari a 23,9 ore, 30,0 ore e 95,8 ore. Vedere paragrafo 4.2.

Pazienti sovrappeso

Con l'aumento del peso corporeo è stata osservata una tendenza alla riduzione dell'esposizione a lipegfilgrastim. Di conseguenza, le risposte farmacodinamiche nei pazienti con peso corporeo elevato (>95 kg) possono essere ridotte. Sulla base dei dati attuali non può essere esclusa una conseguente riduzione dell'efficacia in questi pazienti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi singole e ripetute e tolleranza locale.

In uno studio di tossicità della riproduzione e dello sviluppo nel coniglio è stato osservato un aumento dell'incidenza di perdite post-impianto e aborti a dosi elevate di lipegfilgrastim, probabilmente dovuto a un effetto farmacodinamico potenziato, specifico del coniglio. Non vi sono evidenze di un effetto teratogeno di lipegfilgrastim. Questi risultati sono coerenti con i dati relativi al G-CSF e ai suoi derivati. I dati pubblicati sul G-CSF e i suoi derivati non mostrano evidenze di effetti avversi sulla fertilità e sullo sviluppo embriofetale nel ratto o di effetti pre-/postnatali diversi da quelli correlati alla tossicità materna. Esistono evidenze di un possibile trasporto di bassi livelli di filgrastim e pegfilgrastim attraverso la placenta nel ratto, ma non sono disponibili dati su lipegfilgrastim. La rilevanza di questi dati per l'uomo è ancora sconosciuta.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido acetico glaciale
Sodio idrossido (per regolare il pH)
Sorbitolo (E420)
Polisorbato 20
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Non congelare.

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

Lonquex può essere prelevato dal frigorifero e conservato a temperatura inferiore a 25°C per un singolo periodo massimo di 3 giorni. Una volta prelevato dal frigorifero, il medicinale deve essere utilizzato entro questo arco di tempo oppure eliminato.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa preriempita (vetro tipo I) con tappo a stantuffo [gomma bromobutilica rivestita con poli(etilene-co-tetrafluoroetilene)] e ago per iniezione fisso (acciaio inossidabile, 29G [0,34 mm] o 27G [0,4 mm] x 0,5 poll. [12,7 mm]).

Ogni siringa preriempita contiene 0,6 mL di soluzione.

Confezioni da 1 siringa preriempita con o senza dispositivo di sicurezza (che previene le lesioni da punture di ago e il riutilizzo).

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 incolore, limpide e prive di particelle.

Per l'iniezione, la soluzione deve avere raggiunto una temperatura adeguata (15°C - 25°C).

Lo scuotimento vigoroso deve essere evitato. Lo scuotimento eccessivo può indurre l'aggregazione di lipegfilgrastim, rendendolo biologicamente inattivo.

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

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

UAB "Sicor Biotech"
Molėtų pl. 5
LT-08409 Vilnius
Lituania

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

EU/1/13/856/001
EU/1/13/856/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 luglio 2013.
Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

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

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Teva Biotech GmbH
Dornierstraße 10
D-89079 Ulm
Germania

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Teva Biotech GmbH
Dornierstraße 10
D-89079 Ulm
Germania

Teva Pharmaceuticals Europe B.V.
Swensweg 5
NL-2031 GA Haarlem
Paesi Bassi

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 per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del

profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Uno studio di sicurezza post-autorizzativo per analizzare ulteriormente i rischi di progressione della malattia e mortalità associati a Lonquex in pazienti affetti da neoplasie maligne sottoposti a chemioterapia citotossica. I rischi devono essere determinati in relazione a un comparatore noto e a un placebo e la progressione della malattia deve essere valutata oggettivamente. Deve essere scelto un modello clinico adeguatamente sensibile con il quale determinare i rischi di cui sopra. Presentazione del rapporto finale sullo studio.	31/12/2018

Agenzia Italiana del Farmaco