

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nivestim 12 MU/0,2 ml soluzione iniettabile o per infusione
Nivestim 30 MU/0,5 ml soluzione iniettabile o per infusione
Nivestim 48 MU/0,5 ml soluzione iniettabile o per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Nivestim 12 MU/0,2 ml soluzione iniettabile o per infusione

Ogni ml di soluzione iniettabile o per infusione contiene 60 milioni di unità [MU] (600 microgrammi [mcg]) di filgrastim*.

Ogni siringa preriempita contiene 12 milioni di unità (MU) (120 microgrammi [mcg]) di filgrastim in 0,2 ml (0,6 mg/ml).

Nivestim 30 MU/0,5 ml soluzione iniettabile o per infusione

Ogni ml di soluzione iniettabile o per infusione contiene 60 milioni di unità [MU] (600 microgrammi [mcg]) di filgrastim*.

Ogni siringa preriempita contiene 30 milioni di unità (MU) (300 microgrammi [mcg]) di filgrastim in 0,5 ml (0,6 mg/ml).

Nivestim 48 MU/0,5 ml soluzione iniettabile o per infusione

Ogni ml di soluzione iniettabile o per infusione contiene 96 milioni di unità [MU] (960 microgrammi [mcg]) di filgrastim*.

Ogni siringa preriempita contiene 48 milioni di unità (MU) (480 microgrammi [mcg]) di filgrastim in 0,5 ml (0,96 mg/ml).

* fattore ricombinante metioninico stimolante le colonie granulocitarie [GCSF] prodotto in *Escherichia coli* (BL21) con tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipiente con effetto noto

Ogni ml di soluzione contiene 50 mg di sorbitolo (E420) (vedere paragrafo 4.4).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile o per infusione.

Soluzione limpida, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Filgrastim è indicato per la riduzione della durata della neutropenia e dell'incidenza di neutropenia febbrile in 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 mieloablattiva 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.

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

Nei pazienti, bambini o adulti con neutropenia congenita grave, 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.

Filgrastim è indicato nel trattamento della neutropenia persistente (ANC inferiore o eguale a $1,0 \times 10^9/L$) nei pazienti con infezione avanzata da HIV, per ridurre il rischio di infezioni batteriche quando altre opzioni terapeutiche 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 G-CSF e in campo ematologico, e che disponga delle attrezzature diagnostiche necessarie. Le procedure di mobilizzazione e di 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 (5 mcg)/kg/die. La prima dose di filgrastim deve essere somministrata almeno 24 ore dopo la chemioterapia citotossica. Negli studi clinici randomizzati, è stata utilizzata una dose di 230 mcg/m²/die (da 4,0 a 8,4 mcg/kg/die) per via sottocutanea.

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

Pazienti sottoposti a terapia mieloablattiva seguita da trapianto di midollo osseo

Posologia

La dose iniziale raccomandata di filgrastim è di 1,0 MU (10 mcg)/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:

Conta dei neutrofili	Aggiustamento posologico di Filgrastim
> $1,0 \times 10^9/L$ per 3 giorni consecutivi	Ridurre a 0,5 MU (5 mcg)/kg/die
Quindi, se l'ANC rimane > $1,0 \times 10^9/L$ per altri 3 giorni consecutivi	Sospendere filgrastim
Se l'ANC scende a valori < $1,0 \times 10^9/L$ durante il trattamento, la dose di filgrastim deve essere ripristinata in modo scalare in base alle indicazioni precedenti.	

ANC = conta assoluta dei neutrofili

Modo di somministrazione

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

Per la mobilizzazione delle PBPC nei pazienti sottoposti a terapia mielosoppressiva o mieloablattiva seguita da trapianto autologo di cellule progenitrici ematiche periferiche

Posologia

La dose raccomandata di filgrastim per la mobilizzazione delle PBPC, quando usato da solo, è di 1,0 MU (10 mcg)/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 (5 mcg)/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 < $0,5 \times 10^9/L$ a > $5,0 \times 10^9/L$. Nei pazienti non sottoposti a chemioterapia estensiva, un'unica leucaferesi è spesso sufficiente. In altri casi è raccomandata ulteriore leucaferesi.

Modo di somministrazione

Filgrastim per la mobilizzazione delle PBPC quando utilizzato in monoterapia:

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

Filgrastim per la mobilizzazione delle PBPC dopo chemioterapia mielosoppressiva:

Filgrastim deve essere somministrato per iniezione sottocutanea.

Per la mobilitazione delle PBPC nei donatori sani prima del trapianto allogenico delle PBPC

Posologia

Per la mobilitazione delle PBPC nei donatori sani, filgrastim deve essere somministrato alla dose di 1,0 MU (10 mcg)/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 4×10^6 CD34⁺ cellule/kg di peso corporeo del ricevente.

Modo di somministrazione

Filgrastim deve essere somministrato per iniezione sottocutanea.

Nei pazienti affetti da neutropenia cronica grave (NCG)

Posologia

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

Neutropenia idiopatica o ciclica: La dose iniziale raccomandata è di 0,5 MU (5 mcg)/kg/die in dose singola o in dosi frazionate.

Aggiustamenti posologici: Filgrastim deve essere somministrato giornalmente per 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 una a due 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. Negli studi clinici, il 97% dei pazienti responsivi ha ottenuto una risposta completa a dosi ≤ 24 mcg/kg/die. La sicurezza a lungo termine della somministrazione di filgrastim a dosi superiori a 24 mcg/kg/die nei pazienti con NCG non è stata dimostrata.

Modo di somministrazione

Neutropenia congenita, idiopatica o ciclica: Filgrastim deve essere somministrato per iniezione sottocutanea.

Nei pazienti con infezione da HIV

Posologia

Reversione della neutropenia:

La dose iniziale raccomandata di filgrastim è di 0,1 MU (1 mcg)/kg/die con titolazione fino a un massimo di 0,4 MU (4 mcg)/kg/die fino a quando non sia stata raggiunta e possa essere mantenuta una conta dei neutrofili normale ($ANC > 2,0 \times 10^9/L$). 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 (10 mcg)/kg/die per ottenere la reversione della neutropenia.

Mantenimento di una conta dei neutrofili normale:

Quando si è ottenuta la risoluzione della neutropenia, deve essere determinata la dose minima efficace per mantenere una conta dei neutrofili normale. Si raccomanda un aggiustamento posologico iniziale con somministrazione a giorni alterni di 30 MU (300 mcg)/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 (300 mcg)/die da 1 a 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

Recupero della neutropenia o mantenimento di una conta dei neutrofili normale: filgrastim deve essere somministrato per iniezione sottocutanea.

Anziani

Negli studi clinici condotti con filgrastim è stato incluso solo un piccolo numero di pazienti anziani. Non sono stati effettuati studi specifici in questa popolazione di pazienti. Pertanto, non possono essere formulate raccomandazioni di dosaggio specifiche per questi pazienti.

Compromissione renale o epatica

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

Pazienti pediatrici con NCG e patologie maligne

Negli studi clinici il sessantacinque per cento dei pazienti trattati a causa di una NCG aveva un'età inferiore a 18 anni. In questa fascia di età, in cui erano inclusi soprattutto pazienti con neutropenia congenita, l'efficacia è stata dimostrata. Non sono state osservate differenze nei profili di sicurezza dei pazienti pediatrici trattati a causa di una NCG.

I dati ottenuti negli studi clinici con pazienti pediatrici indicano che la sicurezza e l'efficacia del filgrastim sono simili negli adulti e nei bambini sottoposti a chemioterapia citotossica.

Le raccomandazioni di dosaggio 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 riportati nel paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Avvertenze speciali e precauzioni in tutte le indicazioni

Ipersensibilità

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

somministrare filgrastim a pazienti con una storia di ipersensibilità a filgrastim o a pegfilgrastim.

Eventi avversi a carico dei polmoni

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

Glomerulonefrite

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

Sindrome da perdita capillare

La sindrome da perdita capillare, che può essere fatale se il trattamento è ritardato, è stata riportata dopo somministrazione di 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

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

Proliferazione di cellule maligne

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

Sindrome mielodisplastica o leucemia mieloide cronica

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

Leucemia mieloide acuta

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

Trombocitopenia

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

Leucocitosi

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

Immunogenicità

Come per tutte le proteine terapeutiche, c'è un rischio potenziale di immunogenicità. La frequenza di formazione di anticorpi contro filgrastim 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'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 paragrafo 4.8).

Avvertenze speciali e precauzioni correlate alle co-morbidità

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

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

Osteoporosi

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

Precauzione speciale nei pazienti oncologici

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

Rischi associati alla chemioterapia ad alte dosi

Deve essere prestata particolare attenzione nel trattamento dei pazienti con chemioterapia ad alte dosi, perchè una risposta tumorale più favorevole non è stata dimostrata e perchè la somministrazione di chemioterapici ad alte dosi può aumentare gli effetti tossici, compresi gli effetti cardiaci, polmonari,

neurologici e dermatologici (fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto degli agenti chemioterapici utilizzati).

Effetti della chemioterapia su eritrociti e piastrine

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

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

Sindrome mielodisplastica e leucemia mieloide acuta in pazienti con carcinoma mammario e polmonare

Nell'ambito dello studio osservazionale post-marketing, l'insorgenza di sindrome mielodisplastica (SMD) e di leucemia mieloide acuta (LMA) è stata associata all'uso di pegfilgrastim, un medicinale G-CSF alternativo, in combinazione con chemioterapia e/o radioterapia nei pazienti con carcinoma mammario e polmonare. Non è stata osservata un'associazione simile tra filgrastim e SMD/LMA. Tuttavia, i pazienti con carcinoma mammario e i pazienti con carcinoma polmonare devono essere monitorati per segni e sintomi di SMD/LMA.

Altre precauzioni speciali

Non è stato studiato l'effetto del 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 esempio nei pazienti trattati con radioterapia o chemioterapia estensive o pazienti con infiltrazione tumorale del midollo osseo), la risposta dei neutrofili può essere ridotta. Patologie vascolari, comprendenti la malattia veno-occlusiva e alterazioni del volume dei liquidi corporei sono state occasionalmente riportate nei pazienti trattati con alte dosi di chemioterapia seguita da trapianto.

Sono stati riportati casi di malattia acuta del trapianto contro l'ospite (GvHD) e decessi nei pazienti riceventi G-CSF dopo trapianto allogenico di midollo osseo (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

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

Precauzioni speciali nei pazienti sottoposti a mobilizzazione delle PBPC

Mobilizzazione

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

Esposizione pregressa ad agenti citotossici

Nei pazienti estensivamente pretrattati con terapia mielosoppressiva è possibile che la mobilizzazione

di PBPC non sia sufficiente a ottenere il numero minimo raccomandato di cellule ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ cellule/kg) o che l'accelerazione del recupero piastrinico sia meno marcata.

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

Valutazione della raccolta di cellule progenitrici

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

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

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

Precauzioni speciali nei donatori sani sottoposti a mobilizzazione delle PBPC

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

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

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

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

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

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

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

Dopo l'uso di G-CSF in donatori sani sono state osservate anomalie citogeniche transitorie. Il significato di questi cambiamenti è sconosciuto. Tuttavia, 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 in riceventi di PBPC mobilizzate con filgrastim

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

Precauzioni speciali nei pazienti con NCG

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

Emocromo

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

Trasformazione in leucemia o in sindrome mielodisplastica

Particolare attenzione deve essere prestata alla diagnosi differenziale tra 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 studi clinici, sono state osservate sindromi mielodisplastiche (SMD) o leucemia. Tale evenienza è stata osservata solo nei pazienti con neutropenia congenita. Le SMD e le leucemie sono complicanze naturali della malattia e non sono da porsi con certezza in relazione al trattamento con filgrastim. In circa il 12% dei pazienti con citogenetica nella norma al basale sono state successivamente riscontrate anomalie, compresa la monosomia 7, nel corso di ripetute analisi di routine. Attualmente non è noto se il trattamento a lungo termine dei pazienti con 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.

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

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

Precauzioni speciali nei pazienti con infezione da HIV

Emocromo

La 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 (300 mcg)/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 prodotti medicinali mielosoppressivi

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

Infezioni e neoplasie maligne causa della mielosoppressione

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

Tutti i pazienti

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

Nei neonati e bambini (di età inferiore ai 2 anni) può non essere ancora diagnosticata l'intolleranza ereditaria al fruttosio (HFI). I medicinali (contenenti sorbitolo/fruttosio) somministrati per via endovenosa possono mettere in pericolo di 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.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose da 0,6 mg/ml o 0,96 mg/ml, è cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

La sicurezza e l'efficacia del filgrastim somministrato lo stesso giorno della chemioterapia citotossica mielosoppressiva non sono state dimostrate 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 studi clinici.

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

Filgrastim non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

b. Tabella delle reazioni avverse

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

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	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)
Infezioni ed infestazioni		Sepsi Bronchite Infezione delle vie respiratorie superiori Infezione delle vie urinarie		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia Anemia ^c	Splenomegalia ^a Emoglobina diminuita ^c	Leucocitosi ^a	Rottura splenica ^a Anemia a cellule falciformi con crisi
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità Ipersensibilità a farmaci ^a Malattia del trapianto contro l'ospite ^b	Reazione anafilattica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Appetito ridotto ^c Lattico deidrogenasi ematica aumentata	Iperuricemia Acido urico ematico aumentato	Glucosio ematico diminuito Pseudogotta ^a (Condrocalsinosi da pirofosfato) Alterazione del volume dei fluidi
Disturbi psichiatrici		Insonnia		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea ^a	Capogiri Ipoestesia Parestesia		
Patologie vascolari		Iperensione Ipotensione	Malattia veno-occlusiva ^d	Sindrome da perdita capillare ^a Aortite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Emottisi Dispnea Tosse ^a Dolore orofaringeo ^{a,c} Epistassi	Sindrome da distress respiratorio acuto ^a Insufficienza respiratoria ^a Edema polmonare ^a Emorragia del polmone Malattia polmonare interstiziale ^a Infiltrazione polmonare ^a Ipossia	

Classificazione per sistemi e organi 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)
Patologie gastrointestinali	Diarrea ^{a,c} Vomito ^{a,c} Nausea ^a	Dolore orale Stipsi ^c		
Patologie epatobiliari		Epatomegalia Fosfatasi alcalina ematica aumentata	Aspartato aminotransferasi aumentata Gamma-glutamyl transferasi aumentata	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia ^a	Eruzione cutanea ^a Eritema	Eruzione cutanea maculo-papulare	Vasculite cutanea ^a Sindrome di Sweet (dermatosi neutrofila febbrile acuta)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore muscoloscheletrico ^c	Spasmi muscolari	Osteoporosi	Densità ossea ridotta Peggioramento dell'artrite reumatoide
Patologie renali e urinarie		Disuria Ematuria	Proteinuria	Glomerulonefrite Alterazione dell'urina
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza ^a Infiammazione delle mucose ^a Piressia	Dolore toracico ^a Dolore ^a Astenia ^a Malessere ^c Edema periferico ^c	Reazione in sede di iniezione	
Traumatismi, avvelenamenti e complicazioni da procedura		Reazione da trasfusione ^e		

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

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

^c Comprende dolore osseo, dolore dorsale, artralgia, mialgia, dolore a un arto, dolore muscoloscheletrico, dolore toracico muscoloscheletrico, dolore al collo.

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

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

c. Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Ipersensibilità

Negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing sono state segnalate reazioni tipo ipersensibilità comprese l'anafilassi, rash, orticaria, angioedema, dispnea e ipotensione che si manifestavano

all'inizio o successivamente al trattamento. Complessivamente, le segnalazioni erano più frequenti dopo somministrazione EV. In alcuni casi, i sintomi si sono ripresentati alla ripresa del trattamento, ciò è indicativo di una relazione causale. Nei pazienti che manifestano una grave reazione allergica al filgrastim il trattamento deve essere definitivamente interrotto.

Reazioni avverse polmonari

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

Splenomegalia e rottura splenica

Casi di splenomegalia e rottura splenica sono stati riportati a seguito della somministrazione di filgrastim. Alcuni casi di rottura splenica sono stati fatali (vedere paragrafo 4.4).

Sindrome da perdita capillare

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

Vasculite cutanea

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

Leucocitosi

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

Sindrome di Sweet

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

Pseudogotta (condrocalcinosi da pirofosfato)

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

Malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD)

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

d. Popolazione pediatrica

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

dall'esperienza nella popolazione adulta.

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

e. Altre popolazioni speciali

Uso geriatrico

In generale, non sono state osservate differenze nella sicurezza o nell'efficacia tra i soggetti sopra i 65 anni di età e gli adulti più giovani (> 18 anni di età), che ricevono chemioterapia citotossica e l'esperienza clinica non ha identificato differenze nelle risposte tra pazienti adulti anziani e più giovani. Non vi sono dati sufficienti per valutare l'uso di filgrastim in soggetti geriatrici per le altre indicazioni approvate di filgrastim.

Pazienti pediatrici con neutropenia cronica grave (SNG)

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Gli effetti di un sovradosaggio del filgrastim non sono stati dimostrati.

La sospensione della terapia con filgrastim normalmente comporta un calo del 50% dei neutrofili circolanti entro 1-2 giorni e ripristino dei valori normali entro 1-7 giorni.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: citochine, codice ATC: L03AA02

Nivestim è un medicinale biosimilare. Informazioni dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i 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. Nivestim, 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, il 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 al 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 del 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 del filgrastim, sia in monoterapia che dopo chemioterapia, mobilita le cellule progenitrici 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 delle PBPC allogeniche mobilizzate con filgrastim, rispetto ai trapiantati con midollo osseo allogenico, riportavano un significativo rapido recupero ematologico con conseguente significativo recupero del tempo senza apporto di 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, e mortalità in seguito a somministrazione di G-CSF (TRM). 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.

Rischio Relativo (IC 95%) di GvHD e TRM In seguito a Trattamento con G-CSF dopo Trapianto di Midollo Osseo					
Publicazione	Periodo di studio	N	GvHD acuta di grado II - IV	GvHD cronica	TRM
Meta-Analisi (2003)	1986 - 2001 ^a	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 ^b	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 ^b	2110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

^a L'analisi comprende gli studi riguardanti il trapianto di midollo osseo nel periodo in questione; in alcuni studi è stato utilizzato il GM-CSF.

^b L'analisi comprende i pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo nel periodo in questione.

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

In donatori sani una dose di 10 mcg/kg/die somministrata per via sottocutanea per 4-5 giorni consecutivi consente, nella maggioranza dei donatori dopo due leucoferesi, la raccolta di un numero di cellule CD34⁺ $\geq 4 \times 10^6$ per kg di peso del corporeo del ricevente.

L'uso di filgrastim nei pazienti, adulti e bambini, con NCG (neutropenia congenita grave, ciclica e idiopatica) induce un aumento marcato della conta assoluta dei neutrofili nel sangue periferico e una riduzione degli episodi infettivi e degli eventi correlati.

L'uso di filgrastim nei pazienti con infezione da HIV mantiene la conta dei neutrofili ai livelli normali e consente così di somministrare i farmaci antivirali e/o mielosoppressivi secondo le modalità previste. Non vi è alcuna evidenza che i pazienti affetti da infezione da HIV e trattati con filgrastim mostrino un aumento della replicazione dell'HIV.

Come è stato osservato con altri fattori di crescita emopoietici, anche il G-CSF mostra *in vitro* un effetto stimolante sulle cellule endoteliali umane.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Uno studio randomizzato, in chiaro, a dosi singole, controllato rispetto al prodotto di riferimento, in doppio *crossover* condotto su 46 volontari sani ha mostrato che il profilo farmacocinetico di Nivestim era confrontabile a quello del prodotto di riferimento dopo trattamento sottocutaneo ed endovenoso. In un altro studio randomizzato, in doppio cieco, a dosi multiple, controllato rispetto al prodotto di riferimento, in doppio *crossover* su 50 volontari sani ha mostrato che il profilo farmacocinetico di Nivestim era confrontabile a quello del prodotto di riferimento dopo trattamento sottocutaneo.

La clearance del filgrastim è stata dimostrata seguire la farmacocinetica di primo ordine sia dopo trattamento sottocutaneo che endovenoso. L'emivita di eliminazione sierica del filgrastim è di circa 3,5 ore, con una velocità di eliminazione di circa 0,6 ml/min/kg. L'infusione continua di filgrastim in un lasso di tempo di 28 giorni, in pazienti in fase di recupero da trapianto autologo del midollo osseo, ha evidenziato che non c'era accumulo del medicinale e che i valori dell'emivita erano confrontabili. Pertanto, si evidenzia una correlazione lineare positiva tra la dose e la concentrazione sierica del filgrastim, a prescindere se somministrato per via endovenosa oppure sottocutanea. Dopo somministrazione sottocutanea delle dosi raccomandate, le concentrazioni sieriche venivano mantenute al di sopra di 10 ng/ml per 8 - 16 ore. Il volume di distribuzione nel sangue è di circa 150 ml/kg.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido acetico, glaciale
Sodio idrossido

Sorbitolo (E420)
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Nivestim non deve essere diluito con soluzioni di sodio cloruro.

Il filgrastim diluito può essere assorbito dal vetro e dai materiali plastici a meno che non sia diluito in una soluzione di glucosio 5% (vedere il paragrafo 6.6).

Questo prodotto medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali salvo quelli elencati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Siringa preriempita

30 mesi.

Dopo diluizione

La stabilità chimica e fisica in uso della soluzione per infusione diluita è stata dimostrata per 24 ore a temperature compresa tra 2°C e 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 e 8°C, a meno che la diluizione avvenga in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare e trasportare in frigorifero (da 2°C a 8°C).

Non congelare.

Conservare le siringhe pre-riempite nella confezione esterna per proteggerle dalla luce.

L'esposizione accidentale a temperature di congelamento fino a 24 ore non ha effetti negativi sulla stabilità di Nivestim. La siringa preriempita congelata può essere scongelata e rimessa in frigorifero per l'impiego successivo. Qualora l'esposizione alle basse temperature dovesse essere maggiore di 24 ore oppure se congelata per più di una volta allora Nivestim NON deve essere più utilizzato.

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 15 giorni. Al termine di questo periodo, il prodotto non deve essere più messo in frigorifero e va eliminato.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Nivestim 12 MU/0,2 ml soluzione iniettabile/infusione

Siringa preriempita (vetro tipo I) con ago per iniezione (acciaio inossidabile) con dispositivo di sicurezza per l'ago, contenente 0,2 ml di soluzione iniettabile/infusione.

Nivestim 30 MU/0,5 ml soluzione iniettabile/infusione, Nivestim 48 MU/0,5 ml soluzione iniettabile/infusione

Siringa preriempita (vetro tipo I) con ago per iniezione (acciaio inossidabile) con dispositivo di sicurezza per l'ago, contenente 0,5 ml di soluzione iniettabile/infusione.

Ogni siringa preriempita è munita di un ago chiuso all'interno di una protezione che contiene epoxiprene, un derivato del lattice di gomma naturale che può venire a contatto con l'ago.

Confezione da 1, 5, 8 o 10 siringhe preriempite.

É possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Se necessario, Nivestim può essere diluito in soluzione di glucosio 5%.

La diluizione a concentrazione finale inferiore a 0,2 MU (2 mcg) per ml non è mai raccomandata.

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

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

Esempio: in un volume finale da iniettare pari a 20 ml, dosi totali di filgrastim inferiori a 30 MU (300 mcg) devono essere somministrati aggiungendo 0,2 ml di soluzione di albumina umana Ph. Eur. 20%.

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

Filgrastim diluito in soluzione glucosata al 5% è compatibile con il vetro e con numerose materie plastiche compresi PVC, poliolefina (un copolimero del polipropilene e del polietilene) e polipropilene.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere eliminati conformemente alle disposizioni locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgio

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

EU/1/10/631/001
EU/1/10/631/002
EU/1/10/631/003
EU/1/10/631/004
EU/1/10/631/005
EU/1/10/631/006
EU/1/10/631/007
EU/1/10/631/008

EU/1/10/631/009
EU/1/10/631/010
EU/1/10/631/011
EU/1/10/631/012

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 08 giugno 2010
Data del rinnovo più recente: 27 maggio 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI
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 PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Hospira Zagreb d.o.o.
Prudnička cesta 60
10291 Prigorje Brdovečko
Croazia

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Hospira Zagreb d.o.o.
Prudnička cesta 60
10291 Prigorje Brdovečko
Croazia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI 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 per i 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).