



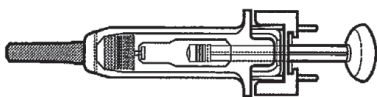
Effectively raises neutrophil levels.

Riassunto delle caratteristiche di prodotto

Zarzio®

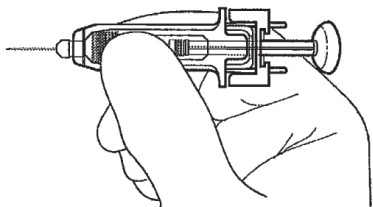
Indicazioni d'uso della siringa

1



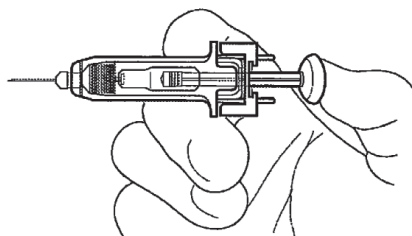
Siringa di vetro preriempita, comprendente un dispositivo di sicurezza che protegge l'ago dopo l'iniezione.

2



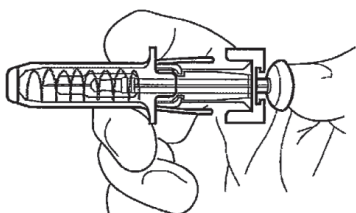
Impugnatura corretta della siringa preriempita.

3



Premere il pistone a fondo, fino a quando l'intera dose è stata somministrata. Il dispositivo di sicurezza dell'ago non si attiverà se l'intera dose non sarà stata somministrata completamente.

4



Una volta rimosso l'ago dalla cute del paziente, rilasciare il pistone e permettere alla siringa di allungarsi in avanti fino a quando l'ago non rientra completamente nel dispositivo di sicurezza.

Zarzio®

L03AA02

Riassunto delle caratteristiche di prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione contiene 60 milioni di unità (MU) [equivalenti a 600 microgrammi (µg)] di filgrastim*. Ogni siringa preriempita contiene 30 MU (equivalenti a 300 µg) di filgrastim in 0,5 ml.

Ogni ml di soluzione contiene 96 milioni di unità (MU) [equivalenti a 960 microgrammi (µg)] di filgrastim*. Ogni siringa preriempita contiene 48 MU (equivalenti a 480 µg) di filgrastim in 0,5 ml.

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

Eccipiente: ogni ml di soluzione contiene 50 mg di sorbitolo (E420).
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

- Mobilizzazione delle cellule progenitriche del sangue periferico (PBPC).

- Nei bambini e negli adulti con grave neutropenia congenita, ciclica o idiopatica, con una conta assoluta di neutrofili (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ e una storia di infezioni gravi o ricorrenti, la somministrazione a lungo termine del filgrastim è indicata per incrementare la conta dei neutrofili e ridurre l'incidenza e la durata degli eventi correlati alle infezioni.

- Trattamento della neutropenia persistente (ANC $\leq 1,0 \times 10^9/l$) nei pazienti con infezione avanzata da HIV, per ridurre il rischio di infezioni batteriche quando altre opzioni 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 il fattore stimolante le colonie granulocitarie (G-CSF) e in campo ematologico, e che disponga delle attrezzature diagnostiche necessarie.

Le procedure di mobilizzazione e aferesi devono essere effettuate in collaborazione con un centro di oncologia-ematologia con esperienza accettabile nel campo e presso il quale possa essere correttamente effettuato il monitoraggio delle cellule progenitriche emopoietiche.

Zarzio è disponibile in concentrazioni di 30 MU/0,5 ml e 48 MU/0,5 ml.

Chemioterapia citotossica standard

La dose raccomandata di filgrastim è di 0,5 MU/kg/die (5 µg/kg/die). La prima dose di filgrastim non deve essere somministrata prima di 24 ore dopo la chemioterapia citotossica.

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 leucemie linfoidi, 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.

Pazienti sottoposti a terapia mieloablattiva seguita da trapianto di midollo osseo

La dose iniziale raccomandata di filgrastim è di 1,0 MU/kg/die (10 µg/kg/die). La prima dose di filgrastim deve essere somministrata dopo almeno 24 ore dalla chemioterapia citotossica ed entro 24 ore dall'infusione di midollo osseo.

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

Mobilizzazione delle PBPC

Pazienti sottoposti a terapia mielosoppressiva o mieloablativa seguita da trapianto di PBPC autologhe

La dose raccomandata di filgrastim per la mobilizzazione delle PBPC, quando usato da solo, è di 1,0 MU/kg/die (10 µg/kg/die) per 5 - 7 giorni consecutivi. Programmazione delle leucaferesi: spesso sono sufficienti 1 o 2 leucaferesi nei giorni 5 e 6. In altri casi possono essere necessarie ulteriori leucaferesi. La somministrazione del filgrastim deve essere proseguita fino all'ultima leucaferesi. La dose raccomandata di filgrastim per la mobilizzazione delle PBPC dopo chemioterapia mielosoppressiva è di 0,5 MU/kg/die (5 µg/kg/die), da somministrarsi giornalmente dal primo giorno successivo al completamento della chemioterapia fino a quando l'atteso nadir dei neutrofili non sia stato superato e la conta dei neutrofili non sia tornata a un livello normale. La leucaferesi deve essere effettuata nel periodo in cui l'ANC aumenta da < 0,5 x 10⁹/l a > 5,0 x 10⁹/l. Nei pazienti non sottoposti a chemioterapia estensiva, un'unica leucaferesi è spesso sufficiente. In altri casi sono raccomandate ulteriori leucaferesi. Non vi sono studi comparativi prospettici randomizzati riguardo ai due metodi di mobilizzazione raccomandati (solo filgrastim o filgrastim in associazione con la chemioterapia mielosoppressiva) nella stessa popolazione di pazienti. Il grado di variabilità tra i singoli pazienti e tra i metodi di determinazione in laboratorio delle cellule CD34* rende difficile il confronto diretto tra studi differenti. È pertanto difficile consigliare un metodo ottimale. La scelta del metodo di mobilizzazione deve tener conto degli obiettivi generali del trattamento in ogni singolo paziente.

Donatori sani prima del trapianto di PBPC allogeniche

Per la mobilizzazione delle PBPC nei donatori sani prima del trapianto di PBPC allogeniche, il filgrastim deve essere somministrato a dosi di 1,0 MU/kg/die (10 µg/kg/die) per 4 - 5 giorni consecutivi. La leucaferesi deve iniziare il giorno 5 e proseguire, se necessario, fino al giorno 6, in modo da ottenere 4 x 10⁶ cellule CD34*/kg di peso corporeo (pc) del ricevente.

Neutropenia cronica grave (NCG)

Neutropenia congenita

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

Neutropenia idiopatica o ciclica

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

Aggiustamenti posologici

Il filgrastim deve essere somministrato giornalmente fino a quando la conta dei neutrofili non abbia raggiunto e possa essere mantenuta a valori superiori a 1,5 x 10⁹/l. Quando si è ottenuta la risposta, deve essere determinata la dose minima efficace per mantenere tale livello. Per mantenere una conta dei neutrofili adeguata è necessaria una somministrazione giornaliera a lungo termine. Dopo 1 - 2 settimane di terapia, la dose iniziale può essere raddoppiata o dimezzata in base alla risposta del paziente. Successivamente, la dose può essere modificata individualmente ogni 1 - 2 settimane per mantenere una conta dei neutrofili media compresa tra 1,5 x 10⁹/l e 10 x 10⁹/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 ≤ 2,4 MU/kg/die (24 µg/kg/die). La sicurezza a lungo termine della somministrazione di filgrastim a dosi superiori a 2,4 MU/kg/die (24 µg/kg/die) nei pazienti con NCG non è stata dimostrata.

Infezione da HIV

Reversione della neutropenia

La dose iniziale raccomandata di filgrastim è di 0,1 MU/kg/die (1 µg/kg/die) somministrati giornalmente, con titolazione fino a un massimo di 0,4 MU/kg/die (4 µg/kg/die) fino a quando non sia stata raggiunta e possa essere mantenuta una conta dei neutrofili normale (ANC > 2,0 x 10⁹/l). Negli studi clinici, > 90% dei pazienti ha risposto a queste dosi, ottenendo la reversione della neutropenia in un periodo mediano di 2 giorni.

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

Mantenimento di una conta dei neutrofili normale

Quando si è ottenuta la reversione della neutropenia, deve essere determinata la dose minima efficace per mantenere una conta dei neutrofili normale. Si consiglia un aggiustamento posologico iniziale con somministrazione a giorni alterni di 30 MU/die (300 µg/die). Possono essere necessari ulteriori aggiu-

stamenti posologici, a seconda dell'ANC del paziente, al fine di mantenere la conta dei neutrofili a valori > 2,0 x 10⁹/l. Negli studi clinici sono state necessarie dosi di 30 MU/die (300 µg/die) da 1 - 7 giorni alla settimana per mantenere l'ANC > 2,0 x 10⁹/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 x 10⁹/l.

Popolazioni particolari di pazienti

Pazienti con insufficienza renale/epatica

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

Pazienti pediatriche con NCG e patologie maligne

Negli studi clinici, il 65% dei pazienti trattati a causa di una NCG è stato di età inferiore a 18 anni. In questa fascia di età, comprendente soprattutto pazienti con neutropenia congenita, l'efficacia è stata dimostrata. Non sono state osservate differenze nei profili di sicurezza dei pazienti pediatriche trattati a causa di una NCG in confronto con gli adulti.

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

Le raccomandazioni posologiche nei pazienti pediatriche sono identiche alle raccomandazioni valide per gli adulti sottoposti a chemioterapia citotossica mielosoppressiva.

Pazienti 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 posologiche specifiche per questi pazienti.

Modo di somministrazione

Chemioterapia citotossica standard

Il filgrastim può essere somministrato tramite iniezione sottocutanea quotidiana o, in alternativa, tramite infusione endovenosa quotidiana di 30 minuti. Per ulteriori informazioni riguardo alla diluizione con soluzione di glucosio 50 mg/ml (5%) prima dell'infusione, fare riferimento al paragrafo 6.6. Nella maggior parte dei casi è preferibile la via sottocutanea. Esistono evidenze ottenute da uno studio con somministrazione di dosi singole che l'uso endovenoso possa ridurre la durata dell'effetto. La rilevanza clinica di tale dato per la somministrazione di dosi multiple non è nota. La scelta della via di somministrazione deve essere basata sulle condizioni cliniche del singolo paziente. Negli studi clinici randomizzati sono state utilizzate dosi di 23 MU/m²/die (230 µg/m²/die) o 0,4 - 0,84 MU/kg/die (4 - 8,4 µg/kg/die) per via sottocutanea.

Pazienti sottoposti a terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo

Il filgrastim viene somministrato in infusione endovenosa breve di 30 minuti, oppure in infusione sottocutanea o endovenosa continua di 24 ore, in entrambi i casi dopo diluizione in 20 ml di soluzione di glucosio 50 mg/ml (5%). Per ulteriori informazioni riguardo alla diluizione con soluzione di glucosio 50 mg/ml (5%) prima dell'infusione, fare riferimento al paragrafo 6.6.

Mobilizzazione delle PBPC

Iniezione sottocutanea.

Per la mobilizzazione delle PBPC nei pazienti sottoposti a terapia mielosoppressiva o mieloablativa seguita da trapianto di PBPC autologhe, la dose raccomandata di filgrastim può essere somministrata anche tramite infusione sottocutanea continua di 24 ore. Per le infusioni, il filgrastim deve essere diluito in 20 ml di soluzione di glucosio 50 mg/ml (5%). Per ulteriori informazioni riguardo alla diluizione con soluzione di glucosio 50 mg/ml (5%) prima dell'infusione, fare riferimento al paragrafo 6.6.

NCG/infezione da HIV

Iniezione sottocutanea.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze speciali

Il filgrastim non deve essere utilizzato per aumentare la dose della chemioterapia citotossica oltre il regime posologico standard (vedere di seguito).

Il filgrastim non deve essere somministrato ai pazienti affetti da neutropenia congenita grave (sindrome di Kostmann) con anomalie citogenetiche (vedere di seguito).

Chemioterapia citotossica standard

Proliferazione di cellule maligne

È stato mostrato che il G-CSF può favorire la proliferazione di cellule mieloidi *in vitro*; pertanto, devono essere tenute presenti le seguenti avvertenze.

La sicurezza e l'efficacia della somministrazione di filgrastim ai pazienti con sindrome mielodisplastica o leucemia mieloide cronica non sono state dimostrate. Pertanto, l'uso del 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.

A causa dei dati limitati sulla sicurezza ed efficacia, nei pazienti con LMA secondaria il filgrastim deve essere somministrato con cautela.

La sicurezza e l'efficacia della somministrazione del 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.

Leucocitosi

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

Rischi associati alla chemioterapia ad alte dosi

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

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

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

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, il filgrastim agisce principalmente sui precursori neutrofili. Pertanto, nei pazienti con numero ridotto di precursori (ad es., pazienti trattati con radioterapia o chemioterapia estensiva o pazienti con infiltrazione tumorale del midollo osseo), la risposta dei neutrofili può essere ridotta.

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

Mobilizzazione delle PBPC

Esposizione pregressa ad agenti citotossici

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

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

Valutazione della raccolta di cellule progenitrici

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

L'analisi statistica del rapporto tra il numero di cellule CD34⁺ reinfuse e la velocità di recupero delle piastrine dopo chemioterapia ad alte dosi indica una relazione complessa, ma costante. La raccomandazione di raccogliere un numero minimo $\geq 2,0 \times 10^6$ di cellule CD34⁺/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.

Donatori sani prima del trapianto di PBPC allogeniche

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

La mobilitazione 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 del filgrastim non sono state valutate in donatori sani di età < 16 anni o > 60 anni.

Nel 35% dei soggetti studiati è stata riscontrata una trombocitopenia transitoria (piastrine < $100 \times 10^9/l$) dopo somministrazione di filgrastim e leucaferesi. Tra questi, sono stati descritti due casi con piastrine < $50 \times 10^9/l$ attribuiti alla procedura di leucaferesi. Se fosse richiesta più di una leucaferesi, i donatori con piastrine < $100 \times 10^9/l$ prima della leucaferesi devono essere controllati con particolare attenzione; in generale, l'afèresi 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.

La somministrazione del filgrastim deve essere interrotta o il dosaggio deve essere ridotto se la conta leucocitaria raggiunge valori > $70 \times 10^9/l$.

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

Dopo l'uso del G-CSF in donatori sani sono state osservate modificazioni citogenetiche transitorie. Il significato di questi cambiamenti è sconosciuto.

Il follow-up sulla sicurezza a lungo termine nei donatori è in corso. Tuttavia, il rischio di sviluppo di un clone di cellule mieloidi maligne non può essere escluso. Si raccomanda che il centro di afèresi 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.

In seguito a somministrazione di G-CSF, nei donatori sani e nei pazienti è stata comunemente osservata una splenomegalia generalmente asintomatica e, in casi molto rari, la rottura della milza. Alcuni casi di rottura della milza hanno avuto esito letale. Pertanto, il volume della milza deve essere controllato con attenzione (ad es. mediante esame fisico, ecografia). La diagnosi di rottura di milza deve essere presa in considerazione nei donatori e/o nei pazienti che presentino dolore al quadrante addominale superiore sinistro o alla scapola.

Nell'esperienza *post-marketing*, molto raramente sono stati segnalati eventi avversi polmonari (emottisi, emorragia polmonare, infiltrati polmonari, dispnea e ipossia) nei donatori normali. In caso di eventi avversi polmonari sospetti o accertati, deve essere considerata l'interruzione del trattamento con filgrastim e fornita l'assistenza medica necessaria.

Riceventi di PBPC allogeniche mobilitate con filgrastim

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

NCG

Emocromo

La conta piastrinica deve essere controllata frequentemente, in particolare durante le prime settimane della terapia con filgrastim. L'interruzione intermittente del trattamento o la riduzione della dose di filgrastim devono essere prese in considerazione nei pazienti che sviluppano trombocitopenia, ovvero con piastrine < $100.000/mm^3$ per un periodo prolungato.

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. Se i pazienti con NCG sviluppano anomalie citogenetiche, i rischi e i benefici della prosecuzione del trattamento con filgrastim devono essere valutati con attenzione; la somministrazione del filgrastim deve essere interrotta qualora insorgano una SMD o una leucemia. 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.

La splenomegalia è un effetto diretto del trattamento con filgrastim. Negli studi clinici è stata osservata una splenomegalia palpabile nel 31% dei pazienti. Gli incrementi di volume, misurati radiologicamente, sono stati riscontrati precocemente durante la terapia con filgrastim e hanno mostrato una tendenza alla stabilizzazione. È stato osservato che le riduzioni della dose hanno rallentato o arrestato la progressione della splenomegalia, e nel 3% dei pazienti è stata necessaria una splenectomia. Il volume della milza deve essere controllato regolarmente. La palpazione addominale è sufficiente per rilevare gli aumenti di volume anomali.

In un numero esiguo di pazienti si è verificata ematuria/proteinuria. L'esame delle urine deve essere effettuato a intervalli regolari allo scopo di rilevare tali eventi. La sicurezza e l'efficacia nei neonati e nei pazienti con neutropenia autoimmunitaria non sono state dimostrate.

Infezione da HIV Emocromo

L'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 del filgrastim. Successivamente, si consiglia di determinare l'ANC almeno due volte alla settimana durante le prime 2 settimane e, successivamente, una volta alla settimana o a settimane alterne durante la terapia di mantenimento. In caso di somministrazione intermittente di 30 MU/die (300 µg/die) di filgrastim si possono verificare ampie fluttuazioni nel tempo dell'ANC. Per determinare il valore minimo o nadir dell'ANC di un paziente, si raccomanda di prelevare i campioni di sangue destinati alla determinazione dell'ANC immediatamente prima della somministrazione prevista di filgrastim.

Rischi associati ad alte dosi di medicinali mielosoppressivi

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

Infezioni e neoplasie maligne causa di mielosoppressione

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

Altre precauzioni speciali

In seguito a somministrazione di G-CSF sono state descritte rare 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 a maggior rischio. La comparsa di segni polmonari come tosse, febbre e dispnea in associazione a segni radiologici di infiltrati polmonari e deterioramento della funzionalità polmonare possono essere segni preliminari della sindrome da distress respiratorio dell'adulto (ARDS). In questi casi, la somministrazione del filgrastim deve essere interrotta e deve essere avviato un trattamento adeguato.

Il monitoraggio della densità ossea può essere indicato nei pazienti con osteoporosi sottostante sottoposti a terapia continua con filgrastim per più di 6 mesi. Nei pazienti con anemia a cellule falciformi trattati con filgrastim sono state descritte crisi falciformi, in alcuni casi letali. Nei pazienti con anemia a cellule falciformi il medico deve usare cautela nella valutazione dell'utilizzo del filgrastim, che deve essere impiegato solo dopo un'attenta valutazione dei potenziali rischi e benefici.

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 referti ossei.

Eccipienti

Zarzio contiene sorbitolo. I pazienti affetti dalla rara intolleranza ereditaria al fruttosio non devono utilizzare questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di 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 del 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.

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

4.6 Gravidanza e allattamento

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso del filgrastim in donne in gravidanza. In letteratura sono descritti casi nei quali è stata dimostrata la diffusione placentare del filgrastim in donne in gravidanza. Gli studi condotti nel ratto e nel coniglio non hanno evidenziato un effetto teratogeno del filgrastim. Nel coniglio è stato osservato un aumento dell'incidenza della perdita di embrioni, ma non sono state osservate malformazioni.

In gravidanza, i possibili rischi per il feto legati all'uso del filgrastim devono essere valutati in rapporto al beneficio terapeutico atteso.

Non è noto se il filgrastim venga escreto nel latte materno umano; pertanto, il suo uso è sconsigliato durante l'allattamento.

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

Il filgrastim non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La reazione avversa più comune dovuta al filgrastim è il dolore muscoloscheletrico da lieve a moderato, che si manifesta in più del 10% dei pazienti. Il dolore muscoloscheletrico è normalmente controllabile con gli analgesici convenzionali. Le reazioni avverse elencate di seguito sono classificate in base alla frequenza e per sistemi e organi. Le frequenze sono definite secondo le seguenti convenzioni: 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).

Tabella 1. Reazioni avverse osservate negli studi clinici in pazienti oncologici

Disturbi del sistema immunitario	
Molto raro:	reazioni di tipo allergico*, comprendenti anafilassi, eruzione cutanea, orticaria, angioedema, dispnea e ipotensione
Patologie vascolari	
Non comune:	ipotensione (transitoria)
Raro:	patologie vascolari* comprendenti la malattia veno occlusiva e alterazioni del volume dei liquidi
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto raro:	edema polmonare*, polmonite interstiziale*, infiltrati polmonari*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto raro:	sindrome di Sweet*, vasculite cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune:	dolore muscoloscheletrico (lieve o moderato)
Comune:	dolore muscoloscheletrico (grave)
Molto raro:	esacerbazione dell'artrite reumatoide
Patologie renali e urinarie	
Molto raro:	disturbi della minzione (soprattutto disuria)
Esami diagnostici	
Molto comune:	aumento (reversibile, dose dipendente, lieve o moderato) di fosfatasi alcalina, lattato deidrogenasi (LDH), gamma glutamiltransferasi (GGT) e acido urico nel sangue
* vedere di seguito	

Tabella 2. Reazioni avverse osservate negli studi clinici in donatori sani sottoposti a mobilitazione delle PBPC

Disturbi del sistema immunitario	
Non comune:	grave reazione allergica: anafilassi, angioedema, orticaria, eruzione cutanea
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune:	leucocitosi (WBC $> 50 \times 10^9/l$), trombocitopenia (piastrine $< 100 \times 10^9/l$; transitorie)
Comune:	splenomegalia (generalmente asintomatica, anche nei pazienti)
Non comune:	patologie della milza
Molto raro:	rottura di milza (anche nei pazienti)
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	cefalea
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto raro:	emottisi*, emorragia polmonare*, infiltrati polmonari*, dispnea*, ipossia*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune:	dolore muscoloscheletrico (da lieve a moderato, transitorio)
Non comune:	artrite reumatoide ed esacerbazione dei sintomi artritici
Esami diagnostici	
Comune:	aumento (transitorio, lieve) di fosfatasi alcalina e LDH nel sangue
Non comune:	aumento (transitorio, lieve) dell'aspartato aminotransferasi (AST) e dell'acido urico nel sangue
* vedere di seguito	

Tabella 3. Reazioni avverse osservate negli studi clinici in pazienti NCG

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune:	anemia, splenomegalia (può essere progressiva in una minoranza di casi)
Comune:	trombocitopenia
Non comune:	patologie della milza
Patologie del sistema nervoso	
Comune:	cefalea
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto comune:	epistassi
Patologie gastrointestinali	
Comune:	diarrea
Patologie epatobiliari	
Comune:	epatomegalia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune:	vasculite cutanea (durante l'uso a lungo termine), alopecia, eruzione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune:	dolore muscoloscheletrico generale, dolore osseo
Comune:	osteoporosi, artralgia
Patologie renali e urinarie	
Non comune:	ematuria, proteinuria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune:	dolore nella sede di iniezione
Esami diagnostici	
Molto comune:	aumento (transitorio) di fosfatasi alcalina, LDH e acido urico nel sangue, riduzione della glicemia (transitoria, moderata)

Tabella 4. Reazioni avverse osservate negli studi clinici in pazienti HIV

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune:	patologie della milza, splenomegalia*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune:	dolore muscoloscheletrico (da lieve a moderato)
* vedere di seguito	

Negli studi clinici randomizzati, controllati con placebo, il filgrastim non ha aumentato l'incidenza degli effetti indesiderati associati alla chemioterapia citotossica. Gli effetti indesiderati osservati con uguale frequenza nei pazienti trattati con filgrastim/chemioterapia e placebo/chemioterapia sono stati i seguenti: nausea e vomito, alopecia, diarrea, affaticamento, anoressia, mucosite, cefalea, tosse, eruzione cutanea, dolore toracico, debolezza generale, mal di gola, stitichezza e dolore non specificato.

Nei pazienti trattati con filgrastim sono state osservate reazioni allergiche durante il trattamento iniziale o successivo. In generale, le segnalazioni sono state più frequenti dopo somministrazione endovenosa. In alcuni casi i sintomi si sono ripresentati in occasione dell'impiego successivo: ciò è indicativo di una relazione causale. Nei pazienti che manifestano una grave reazione allergica al filgrastim, il trattamento deve essere definitivamente interrotto.

Nei pazienti trattati con alte dosi di chemioterapia seguita da trapianto autologo di midollo osseo sono stati osservati disturbi vascolari. Una relazione causale con il filgrastim non è stata dimostrata.

In alcuni casi sono state descritte reazioni avverse polmonari con insufficienza respiratoria o sindrome da distress respiratorio dell'adulto (ARDS), che possono essere fatali. Nell'esperienza *post-marketing*, molto raramente sono stati segnalati eventi avversi polmonari (emottisi, emorragia polmonare, infiltrati polmonari, dispnea e ipossia) nei donatori normali (vedere paragrafo 4.4).

Sono stati descritti casi occasionali di sindrome di Sweet (dermatosi neutrofila febbrile acuta) nei pazienti oncologici. Tuttavia, poiché una percentuale significativa di questi pazienti presentava una diagnosi di leucemia, una condizione che notoriamente si associa alla sindrome di Sweet, una relazione causale con il filgrastim non è stata dimostrata.

Nei pazienti con anemia a cellule falciformi sono stati descritti casi isolati di crisi falciformi (vedere paragrafo 4.4). La frequenza non è nota.

In tutti i casi descritti nei pazienti HIV, la splenomegalia è stata lieve o moderata all'esame fisico e il decorso clinico è stato benigno; nessun paziente ha avuto diagnosi di ipersplenismo e nessun paziente è stato sottoposto a splenectomia. La relazione con il trattamento con filgrastim non è nota, in quanto la splenomegalia è comune nei pazienti con infezione da HIV ed è presente a

vari livelli nella maggior parte dei pazienti con AIDS.

Immunogenicità

In quattro studi clinici, nessuno dei volontari sani o dei pazienti oncologici ha sviluppato anticorpi anti-rhG-CSF (né leganti, né neutralizzanti) in seguito al trattamento con Zarzio.

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Il G-CSF umano è una glicoproteina che regola la produzione e il rilascio dal midollo osseo di granulociti neutrofili funzionali. Zarzio, che contiene r-metHuG-CSF (filgrastim), induce entro 24 ore un aumento marcato della conta dei neutrofili nel sangue periferico e un incremento meno marcato dei monociti. In alcuni pazienti affetti da NCG, 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. Come è stato osservato con altri fattori di crescita emopoietici, anche il G-CSF mostra *in vitro* un effetto stimolante sulle cellule endoteliali umane, dotate di recettori specifici per il G-CSF. Quindi, è stato dimostrato che il G-CSF è un induttore delle funzioni delle cellule endoteliali correlate all'angiogenesi. Inoltre, il G-CSF aumenta la migrazione dei neutrofili attraverso l'endotelio vascolare.

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 mieloablata 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 mieloablata seguita da trapianto di midollo osseo.

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

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

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)

^aL'analisi comprende gli studi riguardanti il trapianto di MO nel periodo in questione; in alcuni studi è stato utilizzato il GM-CSF

^bL'analisi comprende i pazienti sottoposti a trapianto di MO nel periodo in questione

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

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

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

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

L'utilizzo del 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 esistono evidenze che la replicazione dell'HIV sia aumentata nei pazienti con infezione da HIV trattati con filgrastim.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Gli studi randomizzati, in doppio cieco, a dosi singole e multiple, in crossover, condotti su 146 volontari sani, hanno dimostrato che il profilo farmacocinetico di Zarzio era paragonabile a quello del preparato di riferimento dopo somministrazione sottocutanea ed endovenosa.

Assorbimento

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

Distribuzione

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

Eliminazione

L'eliminazione del filgrastim è non lineare rispetto alla dose, la clearance nel siero diminuisce con l'aumento della dose. Il filgrastim viene eliminato principalmente tramite un meccanismo di clearance mediata dai neutrofili, che si satura ad alte dosi. Tuttavia, la clearance nel siero aumenta con le somministrazioni ripetute, mentre aumenta la conta dei neutrofili. L'emivita di eliminazione sierica mediana ($t_{1/2}$) del filgrastim dopo dosi sottocutanee singole è stata compresa tra 2,7 ore (1,0 MU/kg, 10 µg/kg) e 5,7 ore (0,25 MU/kg, 2,5 µg/kg) ed è aumentata, dopo 7 giorni di somministrazione, fino a 8,5 - 14 ore, rispettivamente.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non vi sono dati preclinici di rilievo per il medico prescrivente oltre a quelli già descritti in altri paragrafi del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido glutammico

Sorbitolo (E420)

Polisorbato 80

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

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

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

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

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

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

Confezioni da 1, 3, 5 o 10 siringhe preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione deve essere ispezionata a vista prima dell'uso. Devono essere utilizzate solo le soluzioni limpide e prive di particelle. L'esposizione accidentale a temperatura di congelatore non ha effetti negativi sulla stabilità di Zarzio. Zarzio non contiene conservanti: a causa del rischio di contaminazione batterica, le siringhe di Zarzio sono esclusivamente monouso.

Diluizione prima della somministrazione (facoltativa)

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

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

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

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

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

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

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

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

Somministrare la dose secondo la procedura standard.

Smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz GmbH

Biochemiestrasse 10

A 6250 Kundl

Austria

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/495/001 - 30 MU (60MU/ML) - Soluzione iniettabile o per infusione - Uso sottocutaneo o endovenoso - Siringa preriempita (vetro) 0,5 ml - 1 siringa preriempita - AIC n. 039125012/E

EU/1/08/495/005 - 48 MU (96MU/ML) - Soluzione iniettabile o per infusione - Uso sottocutaneo o endovenoso - Siringa preriempita (vetro) 0,5 ml - 1 siringa preriempita - AIC n. 039125051/E

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

6 febbraio 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Ottobre 2009

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

CLASSIFICAZIONE AI FINI DELLA RIMBORSABILITÀ

30MU (60MU/ML) - soluzione iniettabile o per infusione - uso sottocutaneo o endovenoso - siringa preriempita (vetro) 0,5 ML; 1 siringa preriempita - AIC N.039125012/E. Classe di rimborsabilità: A

Prezzo ex factory (IVA esclusa): 67,00 €

Prezzo al pubblico (IVA inclusa): 110,58 €

48MU (96MU/ML) - soluzione iniettabile o per infusione - uso sottocutaneo o endovenoso - siringa preriempita (vetro) 0,5 ML; 1 siringa preriempita - AIC N.039125051/E. Classe di rimborsabilità: A

Prezzo ex factory (IVA esclusa): 103,08 €

Prezzo al pubblico (IVA inclusa): 170,12 €

CLASSIFICAZIONE AI FINI DELLA FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (RRL).

CONDIZIONI E MODALITÀ D'IMPIEGO

Prescrizione del medicinale soggetta a diagnosi - piano terapeutico e a quanto previsto dall'allegato 2 alla determinazione 29 ottobre 2004 - PHT Prontuario della distribuzione diretta -, pubblicata nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 259 del 4 novembre 2004.

Sandoz S.p.A.

Largo Umberto Boccioni 1

I - 21040 Origgio (Varese)

Tel. +39 02 9654 1

Fax +39 02 9654 3495

www.sandoz.it

InfoSandoz.gxitor@sandoz.com

a Novartis company

FILGRASTIM
Zarzio 

Effectively raises neutrophil levels.

Dep. AIFA in data 13/01/10