

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Granulokine 30 MU (0,6 mg/ml) soluzione iniettabile in siringa preriempita filgrastim

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Filgrastim (fattore umano ricombinante metionilato stimolante le colonie granulocitarie) è prodotto con tecnologia r-DNA in *E. Coli* (K12).

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni ml di soluzione contiene da 0,0015 a 0,0023 mmol o da 0,035 a 0,052 mg di sodio e 50 mg di sorbitolo (E420).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in siringa preriempita.

Concentrato per soluzione per infusione in siringa preriempita.

Soluzione limpida, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Granulokine è indicato per ridurre la durata della neutropenia e l'incidenza della neutropenia febbrile in pazienti trattati con chemioterapia citotossica standard per affezioni maligne (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche) e nel ridurre la durata della neutropenia in pazienti sottoposti a terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo considerati a maggior rischio di neutropenia severa prolungata.

La sicurezza e l'efficacia di Granulokine sono simili negli adulti e nei bambini trattati con chemioterapia citotossica.

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

In pazienti, bambini o adulti, con neutropenia grave congenita, ciclica o idiopatica, con una CAN (conta assoluta dei neutrofili) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ e una storia di infezioni gravi o ricorrenti, una

somministrazione a lungo termine di Granulokine è indicata per incrementare la conta dei neutrofili e per ridurre l'incidenza e la durata delle complicanze infettive.

Granulokine è indicato nel trattamento della neutropenia persistente (CAN uguale o minore di $1,0 \times 10^9/l$) in pazienti con infezione da HIV avanzata, per ridurre il rischio di infezioni batteriche quando non siano appropriate altre opzioni per controllare la neutropenia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con Granulokine deve essere effettuata solo in collaborazione con centri oncologici con esperienza nel trattamento con G-CSF ed in ematologia e dotati delle necessarie attrezzature diagnostiche. Le procedure di mobilizzazione e di aferesi devono essere effettuate in collaborazione con un centro oncologico-ematologico con adeguata esperienza in questo campo e dove il monitoraggio delle cellule progenitrici emopoietiche possa essere correttamente effettuato.

Chemioterapia citotossica standard

Posologia

La dose raccomandata di Granulokine è di 0,5 MU (5 µg)/kg/die. La prima dose di Granulokine deve essere somministrata almeno 24 ore dopo la chemioterapia citotossica. Negli studi clinici randomizzati, è stata utilizzata una dose di 230 µg/m²/die (4,0-8,4 µg/kg/die) per via sottocutanea.

Granulokine deve essere somministrato quotidianamente fino a quando l'atteso nadir dei neutrofili non sia stato superato e questi non siano tornati ad un livello normale. Dopo chemioterapia standard per tumori solidi, linfomi e leucemia linfoide, ci si attende che la durata del trattamento richiesta per soddisfare questi criteri possa arrivare fino a 14 giorni. Dopo terapia di induzione e consolidamento per leucemia mieloide acuta la durata del trattamento può essere sostanzialmente più lunga (fino a 38 giorni) in funzione del tipo, della dose e dello schema di chemioterapia citotossica usata.

In pazienti sottoposti a chemioterapia citotossica, solitamente 1-2 giorni dopo l'inizio della terapia con Granulokine si riscontra un aumento transitorio del numero di neutrofili. Per ottenere una risposta terapeutica prolungata, la terapia con Granulokine non deve essere interrotta prima del superamento del nadir previsto e prima che la conta dei neutrofili sia ritornata a livelli normali. Si sconsiglia un'interruzione prematura della terapia con Granulokine, prima del raggiungimento del previsto nadir dei neutrofili.

Modo di somministrazione

Granulokine può essere somministrato come iniezione sottocutanea giornaliera o come infusione intravenosa giornaliera, diluita in una soluzione glucosata al 5%, della durata di 30 minuti (vedere paragrafo 6.6). La via sottocutanea è preferita nella maggior parte dei casi. Vi è evidenza da uno studio di somministrazione di dose singola che la somministrazione intravenosa può ridurre la durata dell'effetto. La rilevanza clinica di questo rispetto alla somministrazione multidose non è chiara. La scelta della via di somministrazione dipende dalle circostanze cliniche individuali.

Pazienti trattati con terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo

Posologia

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

Una volta che il nadir dei neutrofili è stato superato, la dose giornaliera di Granulokine deve essere adattata alla risposta dei neutrofili come nella tabella seguente:

Conta dei neutrofili	Aggiustamento della dose di Granulokine
> 1,0 x 10 ⁹ /l per 3 giorni consecutivi	Ridurre a 0,5 MU (5 µg)/kg/die
Quindi, se CAN rimane > 1,0 x 10 ⁹ /l per altri 3 giorni consecutivi	Sospendere Granulokine
Se CAN diminuisce a valori < 1,0 x 10 ⁹ /l durante il periodo di trattamento, la dose di Granulokine deve essere ripristinata in modo scalare in base alle indicazioni precedenti.	

CAN = conta assoluta dei neutrofili

Modo di somministrazione

Granulokine può essere somministrato come un'infusione endovenosa di 30 minuti o di 24 ore oppure somministrato con un'infusione sottocutanea continua di 24 ore. Granulokine deve essere diluito in 20 ml di soluzione glucosata al 5% (vedere paragrafo 6.6).

Per la mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC) in pazienti sottoposti a terapia mielosoppressiva o mieloablativa seguita da trapianto autologo di cellule progenitrici del sangue periferico

Posologia

Il dosaggio raccomandato di Granulokine per la mobilizzazione delle PBPC quando usato da solo è di 1,0 MU (10 µg)/kg/die per 5-7 giorni consecutivi. Periodo di effettuazione delle leucoaferesi: una o due leucoaferesi nei giorni 5 e 6 sono spesso sufficienti. In altre circostanze, possono rendersi necessarie leucoaferesi addizionali. Il dosaggio di Granulokine deve essere mantenuto fino all'ultima leucoaferesi.

La dose raccomandata di Granulokine per la mobilizzazione delle PBPC dopo chemioterapia mielosoppressiva è di 0,5 MU (5 µg)/kg/die a partire dal primo giorno successivo al completamento della chemioterapia, fino al superamento del nadir atteso dei neutrofili e fino al recupero di una conta normale dei neutrofili. Le leucoaferesi devono essere effettuate nel periodo in cui la CAN sale da < 0,5 x 10⁹/l fino a più di 5,0 x 10⁹/l. Nei pazienti che non siano stati pretrattati con chemioterapia ad alte dosi è spesso sufficiente una singola leucoaferesi. Negli altri casi sono raccomandate ulteriori leucoaferesi.

Modo di somministrazione

Granulokine quando usato da solo per la mobilizzazione PBPC:

Granulokine può essere somministrato come infusione sottocutanea continua di 24 ore o come iniezione sottocutanea. Granulokine per infusione deve essere diluito in 20 ml di soluzione glucosata al 5% (vedere paragrafo 6.6).

Granulokine per la mobilizzazione delle PBPC dopo chemioterapia mielosoppressiva:
Granulokine deve essere somministrato mediante iniezione sottocutanea.

Per la mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC) in donatori sani prima del trapianto allogenico delle cellule progenitrici del sangue periferico

Posologia

Per la mobilizzazione delle PBPC in donatori sani, Granulokine deve essere somministrato alla dose di 1,0 MU (10 µg)/kg/die per 4-5 giorni consecutivi. La leucoferesi deve essere iniziata al giorno 5 e deve proseguire fino al giorno 6, se necessario, al fine di raccogliere un numero di cellule CD34⁺ pari a 4 x 10⁶ per kg di peso corporeo del ricevente.

Modo di somministrazione

Granulokine deve essere somministrato mediante iniezione sottocutanea.

Pazienti con neutropenia cronica grave (NCG)

Posologia

Neutropenia congenita: la dose iniziale raccomandata è di 1,2 MU (12 µg)/kg/die in dose singola o in dosi suddivise.

Neutropenia idiopatica o ciclica: la dose iniziale raccomandata è di 0,5 MU (5 µg)/kg/die in dose singola o in dosi suddivise.

Aggiustamento della dose: Granulokine deve essere somministrato quotidianamente per iniezione sottocutanea fino a quando venga raggiunta, e possa essere mantenuta, una conta dei neutrofili superiore a 1,5 x 10⁹/l. Una volta ottenuta la risposta, deve essere stabilita la dose minima efficace a mantenere questo livello. È necessaria una somministrazione quotidiana per lungo tempo al fine di mantenere una conta dei neutrofili adeguata. Dopo 1-2 settimane di terapia la dose iniziale può essere raddoppiata o dimezzata in base alla risposta del paziente. Successivamente il dosaggio può essere aggiustato individualmente ogni 1-2 settimane allo scopo di mantenere una conta di neutrofili media tra 1,5 x 10⁹/l e 10 x 10⁹/l. Uno schema più rapido di incremento progressivo della dose può essere preso in considerazione nei pazienti che presentano infezioni gravi. Negli studi clinici il 97% dei pazienti responsivi ha ottenuto una risposta completa a dosi ≤ 24 µg/kg/die. La sicurezza a lungo termine della somministrazione di Granulokine a dosi maggiori di 24 µg/kg/die in pazienti affetti da neutropenia cronica grave non è stata stabilita.

Modo di somministrazione

Neutropenia idiopatica congenita o ciclica: Granulokine deve essere somministrato mediante iniezione sottocutanea.

Pazienti con infezione da HIV

Posologia

Per il recupero della neutropenia:

La dose iniziale raccomandata di Granulokine è di 0,1 MU (1 µg)/kg/die, con incrementi fino ad un massimo di 0,4 MU (4 µg)/kg/die, fino a quando venga raggiunta, e possa essere mantenuta, una conta dei neutrofili normale ($CAN > 2,0 \times 10^9/l$). Negli studi clinici, più del 90% dei pazienti ha risposto a questi dosaggi, ottenendo il recupero della neutropenia con una mediana di due giorni.

In un piccolo numero di pazienti (< 10%) si sono resi necessari dosaggi fino a 1,0 MU (10 µg)/kg/die per ottenere il recupero della neutropenia.

Per il mantenimento di una conta dei neutrofili normale:

Una volta ottenuto il recupero della neutropenia, deve essere stabilita la dose minima efficace per mantenere una conta normale dei neutrofili. Si raccomanda un aggiustamento del dosaggio iniziale a 30 MU (300 µg)/die a giorni alterni. Si possono rendere necessari ulteriori aggiustamenti del dosaggio, in base alla CAN del paziente, per mantenere la conta dei neutrofili $> 2,0 \times 10^9/l$. Negli studi clinici, per mantenere una $CAN > 2,0 \times 10^9/l$, sono stati necessari dosaggi di 30 MU (300 µg)/die, da 1 a 7 giorni alla settimana, con una frequenza mediana di 3 giorni alla settimana. Si possono rendere necessarie somministrazioni a lungo termine per mantenere la $CAN > 2,0 \times 10^9/l$.

Modo di somministrazione

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

Pazienti anziani

Un piccolo numero di pazienti anziani è stato incluso negli studi clinici con Granulokine, ma non sono stati eseguiti studi speciali per questo gruppo di soggetti; non è possibile pertanto raccomandare uno specifico schema di somministrazione.

Pazienti con riduzione della funzionalità renale

Studi con Granulokine in pazienti con grave riduzione della funzionalità renale o epatica hanno evidenziato un profilo farmacocinetico e farmacodinamico simile a quello osservato in individui normali. Non è richiesto un aggiustamento del dosaggio in queste condizioni.

Uso pediatrico nella neutropenia cronica grave (NCG) e nelle neoplasie

Il 65% dei pazienti studiati nelle sperimentazioni sulla NCG aveva meno di 18 anni. L'efficacia del trattamento è risultata evidente per questa fascia di età, che per la maggioranza includeva pazienti con neutropenia congenita. Non si sono osservate differenze nei profili di sicurezza dei pazienti pediatrici trattati per neutropenia cronica grave.

Dagli studi clinici condotti su pazienti pediatrici risulta che la sicurezza e l'efficacia di Granulokine sono simili sia negli adulti che nei bambini trattati con chemioterapia citotossica.

La posologia per i pazienti pediatrici è la stessa impiegata per gli adulti trattati con chemioterapia citotossica mielosoppressiva.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze speciali e precauzioni in tutte le indicazioni

Ipersensibilità

In pazienti trattati con Granulokine, sono state riportate reazioni di ipersensibilità, incluse reazioni anafilattiche, verificatesi durante il trattamento iniziale o successivo. Interrompere definitivamente Granulokine in pazienti con ipersensibilità clinicamente significativa. Non somministrare Granulokine a pazienti con storia di ipersensibilità a filgrastim o pegfilgrastim.

Eventi avversi polmonari

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 Granulokine 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 pegfilgrastim. Si raccomanda il monitoraggio dell'analisi delle urine.

Sindrome da perdita capillare

La sindrome da perdita capillare, che può essere fatale se il trattamento viene 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

Sono stati segnalati casi generalmente asintomatici di splenomegalia e casi di rottura splenica, in pazienti e in donatori sani dopo somministrazione di Granulokine. Alcuni casi di rottura splenica sono stati fatali. Pertanto, il volume della milza deve essere attentamente monitorato (ad es.

mediante esame clinico, ecografia). Una diagnosi di rottura splenica deve essere presa in considerazione in donatori e/o pazienti che riportano dolore alla zona addominale superiore sinistra e/o dolore all'estremità della spalla. Riduzioni della dose di Granulokine hanno evidenziato di rallentare o arrestare la progressione dell'ingrossamento splenico in pazienti con grave neutropenia cronica e una splenectomia è stata necessaria nel 3% dei pazienti.

Crescita delle cellule tumorali

Il fattore di crescita delle colonie granulocitarie può favorire *in vitro* la crescita delle cellule mieloidi; lo stesso effetto è anche stato rilevato *in vitro* su alcune cellule non mieloidi.

Sindrome mielodisplasica o leucemia mieloide cronica

La sicurezza e l'efficacia della somministrazione di Granulokine in pazienti affetti da sindrome mielodisplasica o leucemia mieloide cronica non sono state stabilite. L'utilizzo di Granulokine non è indicato in queste patologie. Deve essere prestata particolare attenzione nel distinguere la diagnosi di trasformazione blastica della leucemia mieloide cronica da quella di leucemia mieloide acuta.

Leucemia mieloide acuta

Poiché per i pazienti affetti da leucemia mieloide acuta secondaria vi sono limitati dati di sicurezza ed efficacia, Granulokine deve essere somministrato con cautela in questo gruppo di pazienti. La sicurezza e l'efficacia della somministrazione di Granulokine in pazienti affetti da leucemia mieloide acuta di nuova diagnosi, con età < 55 anni e buon profilo citogenetico (t(8;21), t(15;17) e inv(16)), non sono state stabilite.

Trombocitopenia

Trombocitopenia è stata riportata in pazienti che ricevono Granulokine. Le conte piastriniche devono essere monitorate attentamente, specialmente durante le prime settimane della terapia con Granulokine. Deve essere presa in considerazione l'interruzione intermittente o la diminuzione della dose di Granulokine nei pazienti con neutropenia cronica grave che sviluppano trombocitopenia (conta piastrinica < 100 x 10⁹/l).

Leucocitosi

Valori di globuli bianchi pari o superiori a 100 x 10⁹/l sono stati osservati in meno del 5% dei pazienti neoplastici trattati con Granulokine a dosi superiori a 0,3 MU/kg/die (3 µg/kg/die). Non sono stati riportati effetti indesiderati direttamente attribuibili a questo grado di leucocitosi. Comunque, in previsione dei rischi potenziali associati ad una marcata leucocitosi, il numero dei globuli bianchi deve essere controllato ad intervalli regolari durante il trattamento con Granulokine. Se la conta dei leucociti supera il valore di 50 x 10⁹/l, dopo il previsto nadir, la somministrazione di Granulokine deve essere interrotta immediatamente. Quando somministrato per la mobilizzazione delle PBPC, si deve interrompere la somministrazione di Granulokine o si deve ridurre il suo dosaggio, se la conta dei leucociti supera 70 x 10⁹/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 il paragrafo 4.8.

Avvertenze speciali e precauzioni associate con co-morbidità

Speciali precauzioni nel tratto falcemico e nella malattia a cellule falciformi

Nei pazienti con tratto falcemico o con malattia a cellule falciformi, sono stati osservati episodi di crisi della malattia, in alcuni casi fatali, in seguito all'utilizzo di Granulokine. Il medico dovrà usare cautela nel prescrivere Granulokine in pazienti con tratto falcemico o con malattia a cellule falciformi.

Osteoporosi

I pazienti affetti da osteoporosi, se trattati con Granulokine per un periodo superiore a 6 mesi, devono essere sottoposti a controlli della densità della massa ossea.

Speciali precauzioni in pazienti con neoplasie

Granulokine non deve essere utilizzato per aumentare la dose di chemioterapia citotossica oltre i dosaggi standard.

Rischi associati all'incremento delle dosi di chemioterapia

Deve essere posta particolare attenzione nel trattamento di pazienti con chemioterapia ad alte dosi, poiché non è stato dimostrato un esito più favorevole della malattia tumorale e l'intensificazione delle dosi di agenti chemioterapici può portare ad un incremento delle tossicità, comprendente quella cardiaca, polmonare, neurologica e dermatologica (consultare le informazioni contenute nei riassunti delle caratteristiche del prodotto degli specifici chemioterapici utilizzati).

Effetto della chemioterapia su eritrociti e trombociti

Il trattamento con solo Granulokine non evita la trombocitopenia e l'anemia dovute alla chemioterapia mielosoppressiva. A causa della possibilità di ricevere dosaggi più alti di chemioterapia (es.: dosaggi pieni secondo lo schema previsto) il paziente può essere esposto ad un rischio maggiore di trombocitopenia ed anemia. Si raccomandano controlli regolari della conta piastrinica e dell'ematocrito. Particolare attenzione deve essere posta durante la somministrazione di agenti chemioterapici, singoli o in combinazione, che causano trombocitopenia grave.

L'impiego delle PBPC mobilizzate da Granulokine ha dimostrato di ridurre la gravità e la durata della trombocitopenia conseguente a chemioterapia mielosoppressiva o mieloablativa.

Altre speciali precauzioni

L'effetto di Granulokine in pazienti con una significativa riduzione dei progenitori mieloidi non è stato studiato. Granulokine agisce principalmente sui precursori dei neutrofili per svolgere il suo effetto di aumento della conta dei neutrofili stessi. Quindi in pazienti con numero ridotto di precursori dei neutrofili (come quelli trattati con radioterapia o chemioterapia estensive o quelli con infiltrazione tumorale del midollo osseo) la risposta può essere minore.

Disordini vascolari, inclusi malattia veno-occlusiva e alterazioni del volume dei fluidi, sono stati riportati occasionalmente in pazienti sottoposti ad alte dosi di chemioterapia seguita da trapianto.

Sono stati riportati casi di malattia da reazione del trapianto verso l'ospite (GvHD) ed eventi fatali in pazienti che hanno ricevuto G-CSF dopo trapianto allogenico di midollo osseo (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

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

Speciali precauzioni nei pazienti sottoposti a mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico

Mobilizzazione

Non vi sono confronti prospettici randomizzati tra i due metodi raccomandati per la mobilizzazione (Granulokine da solo o in associazione a chemioterapia mielosoppressiva) nella stessa popolazione di pazienti. Il grado di variabilità tra singoli pazienti e tra test di laboratorio per la valutazione delle cellule CD34⁺ rende difficile il confronto diretto tra studi diversi. È difficile quindi raccomandare un metodo ottimale. La scelta del metodo di mobilizzazione deve essere ponderata per ogni singolo paziente in relazione agli obiettivi generali del trattamento.

Precedente esposizione ad agenti citotossici

I pazienti che sono stati molto pesantemente pretrattati con terapia mielosoppressiva possono non ottenere una mobilizzazione di PBPC sufficiente a raggiungere il numero minimo raccomandato di cellule ($\geq 2,0 \times 10^6$ cellule CD34⁺/kg) o, allo stesso grado, l'accelerazione del recupero delle piastrine.

Alcuni agenti citotossici mostrano una tossicità particolare sul pool delle cellule progenitrici ematopoietiche e possono contrastare la mobilizzazione dei progenitori. Farmaci quali melfalan, carmustina (BCNU) e carboplatino, se somministrati per un periodo prolungato prima del tentativo di mobilizzare le cellule progenitrici, possono ridurre la raccolta delle cellule progenitrici. Tuttavia, la somministrazione di melfalan, carboplatino o BCNU, insieme a Granulokine, si è dimostrata efficace per la mobilizzazione delle cellule progenitrici. Quando si prevede di effettuare un trapianto di cellule progenitrici del sangue periferico, è consigliabile programmare la procedura di mobilizzazione delle cellule staminali nella fase iniziale del trattamento del paziente. Va posta particolare attenzione al numero di cellule progenitrici mobilizzate in tali pazienti prima della somministrazione della chemioterapia ad alte dosi. Se le raccolte, secondo i criteri di valutazione precedentemente indicati, sono inadeguate devono essere presi in considerazione trattamenti alternativi che non richiedano il supporto di cellule progenitrici.

Valutazione delle raccolte di cellule progenitrici

Nella valutazione del numero di cellule progenitrici raccolte in pazienti trattati con Granulokine, deve essere posta particolare attenzione al metodo di conta. I risultati della conta delle cellule CD34⁺ mediante citometria a flusso variano a seconda della specifica metodologia utilizzata e i numeri ricavati da studi condotti in laboratori diversi devono essere interpretati con cautela.

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

La raccomandazione di una raccolta minima di cellule CD34⁺ $\geq 2,0 \times 10^6/\text{kg}$ è basata sull'esperienza pubblicata che indica un adeguato recupero ematologico. Raccolte superiori al numero indicato sembrano essere correlate ad un recupero più rapido, raccolte inferiori ad un recupero più lento.

Speciali precauzioni nei donatori sani sottoposti a mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico

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

La mobilizzazione di PBPC deve essere presa in considerazione solo in donatori che presentino normali criteri, clinici e di laboratorio, di eleggibilità per la donazione di cellule staminali, con particolare attenzione ai valori ematologici e alla presenza di malattie infettive.

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

Nel 35% dei soggetti studiati è stata registrata una trombocitopenia transitoria (piastrine < $100 \times 10^9/\text{l}$) dopo somministrazione di filgrastim e leucoferesi. Tra questi sono stati riportati due casi con piastrine < $50 \times 10^9/\text{l}$, attribuiti alla procedura di leucoferesi.

Se è richiesta più di una leucoferesi, deve essere prestata particolare attenzione nei donatori con piastrine < $100 \times 10^9/\text{l}$ prima della leucoferesi; non si deve in generale eseguire una aferesi se le piastrine sono < $75 \times 10^9/\text{l}$.

Non si deve eseguire una leucoferesi nei donatori in terapia con anticoagulanti o che abbiano alterazioni note dell'emostasi.

I donatori che ricevono G-CSF per la mobilizzazione delle PBPC devono essere monitorati fino al completo recupero dei parametri ematologici.

Anormalità citogenetiche transitorie sono state osservate in donatori sani dopo l'utilizzo di G-CSF. Il significato di queste modifiche è sconosciuto. Comunque, non si può escludere un rischio di sviluppo di un clone di cellule mieloidi maligne. Si raccomanda che il centro di aferesi esegua una sistematica registrazione e un controllo nel tempo dei donatori di cellule staminali per almeno 10 anni per assicurare il monitoraggio della sicurezza a lungo termine.

Speciali precauzioni in pazienti che ricevono cellule progenitrici del sangue periferico allogeniche mobilizzate con Granulokine

I dati attuali indicano che le interazioni immunologiche tra le PBPC allogeniche e il ricevente possono essere associate a un rischio maggiore di malattia da reazione del trapianto verso l'ospite, acuta e cronica, in confronto al trapianto di midollo osseo.

Speciali precauzioni in pazienti con neutropenia cronica grave (NCG)

Granulokine non deve essere somministrato in pazienti con neutropenia severa congenita o che hanno evidenze di evoluzione leucemica.

Conta delle cellule ematiche

Possono verificarsi altre alterazioni del quadro ematologico, tra cui anemia ed incrementi transitori nei progenitori mieloidi, che richiedono un attento monitoraggio delle conte cellulari.

Trasformazione in leucemia o in sindrome mielodisplastica

Una speciale attenzione deve essere prestata alla diagnosi delle neutropenie croniche gravi per distinguerle da altri disordini ematologici quali l'anemia aplastica, la mielodisplasia e la leucemia mieloide. Devono essere effettuate, prima dell'inizio del trattamento, conte differenziali delle cellule ematiche e conte piastriniche, nonché una valutazione della morfologia del midollo osseo e del cariotipo.

È stata osservata una bassa incidenza (circa il 3%) di sindromi mielodisplastiche (SMD) o di leucemia in pazienti di studi clinici affetti da neutropenia cronica grave trattati con Granulokine. Tale evenienza si è osservata solo in pazienti con neutropenia congenita. L'SMD e le leucemie sono complicanze naturali della malattia e non sono da porsi con certezza in relazione alla terapia con Granulokine. In circa il 12% dei pazienti che avevano valutazioni citogenetiche di base nella norma sono state successivamente trovate anomalie, compresa la monosomia 7, nel corso di ripetute valutazioni di routine. Attualmente non è chiaro se il trattamento a lungo termine dei pazienti con neutropenia cronica grave predisponga i pazienti ad anomalie citogenetiche, a SMD o ad una trasformazione in leucemia. Si raccomanda di effettuare nei pazienti esami morfologici e citogenetici del midollo osseo ad intervalli regolari (circa ogni 12 mesi).

Altre speciali precauzioni

Le cause di neutropenia transitoria, come infezioni virali, devono essere escluse.

L'ematuria è stata comune e la proteinuria si è verificata in un piccolo numero di pazienti. Una regolare analisi delle urine deve essere effettuata allo scopo di monitorare tali eventi.

Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia in neonati e pazienti con neutropenia autoimmune.

Speciali precauzioni in pazienti con infezione da HIV

Conta delle cellule ematiche

La conta assoluta dei neutrofili (CAN) deve essere attentamente monitorata, specialmente durante le settimane iniziali della terapia con Granulokine. Alcuni pazienti possono rispondere molto rapidamente e con un considerevole incremento della conta dei neutrofili alla dose iniziale di Granulokine. Si raccomanda che la CAN sia misurata quotidianamente durante i primi 2-3 giorni di somministrazione di Granulokine. Successivamente, si raccomanda che la CAN sia misurata almeno due volte alla settimana, durante le prime due settimane, e successivamente una volta alla settimana o a settimane alterne, durante la terapia di mantenimento. Nel corso della somministrazione intermittente di Granulokine a 30 MU (300 µg)/die, si possono verificare ampie fluttuazioni nel tempo della CAN del paziente. Per determinare il valore minimo o nadir della CAN di un paziente, si raccomanda di effettuare i prelievi di sangue, per la misura della CAN, immediatamente prima di ogni somministrazione programmata di Granulokine.

Rischi associati ad incrementi di dose dei farmaci mielosoppressivi

Il trattamento con Granulokine da solo non preclude la comparsa di trombocitopenia ed anemia dovute a farmaci mielosoppressivi. Il paziente può essere a maggior rischio di sviluppare trombocitopenia ed anemia qualora riceva dosaggi incrementati o un numero maggiore di questi farmaci durante la terapia con Granulokine. Si raccomanda un monitoraggio regolare della conta ematica (vedere sopra).

Mielosoppressione causata da infezioni e neoplasie

La neutropenia può essere dovuta ad infiltrazione midollare da infezioni opportunistiche, per esempio da *Mycobacterium avium* complex, o da neoplasie, come i linfomi. Nei pazienti in cui è nota l'infiltrazione del midollo osseo da parte di infezioni o neoplasie, si deve prendere in considerazione un adeguato trattamento della malattia di base, oltre alla somministrazione di Granulokine per il trattamento della neutropenia. Non sono stati stabiliti gli effetti di Granulokine sulla neutropenia dovuta ad infezioni o neoplasie infiltranti il midollo osseo.

Tutti i pazienti

La copertura dell'ago della siringa preriempita può contenere gomma naturale secca (un derivato del lattice) che può causare reazioni allergiche.

Granulokine contiene sorbitolo (E420). I pazienti con intolleranza al fruttosio ereditaria (HFI) non devono assumere questo farmaco a meno che non sia strettamente necessario.

L'intolleranza al fruttosio ereditaria (HFI) può non essere ancora stata diagnosticata nei neonati e nei bambini piccoli (al di sotto dei 2 anni di età). I medicinali (contenenti sorbitolo/fruttosio) somministrati per via endovenosa possono essere pericolosi per la vita e devono essere controindicati in questa popolazione a meno che non vi sia una forte necessità clinica e non vi siano alternative disponibili.

È necessario raccogliere per ogni paziente una dettagliata storia dei sintomi di HFI prima di somministrare questo prodotto medicinale.

Granulokine contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 0.6 mg/ml, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La sicurezza e l'efficacia di Granulokine somministrato negli stessi giorni della chemioterapia citotossica mielosoppressiva non sono state stabilite in modo definitivo. Dal momento che le cellule mieloidi in rapida divisione sono sensibili alla chemioterapia citotossica mielosoppressiva, si sconsiglia l'uso di Granulokine nelle 24 ore precedenti e successive alla chemioterapia. Dati preliminari su un piccolo numero di pazienti trattati contemporaneamente con Granulokine e 5-fluorouracile indicano che la neutropenia può essere aggravata.

Le possibili interazioni con altri fattori di crescita ematopoietici e citochine non sono state ancora studiate.

Poiché il litio promuove il rilascio dei neutrofili, esso può potenziare l'effetto di Granulokine. Sebbene questa interazione non sia stata formalmente studiata, non vi è evidenza che essa sia dannosa.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di filgrastim in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva. È stata osservata nei conigli un'aumentata incidenza di aborti in seguito all'esposizione a multipli elevati delle dosi cliniche ed in presenza di tossicità materna (vedere paragrafo 5.3). Esistono dati pubblicati in letteratura che dimostrano il passaggio transplacentare di filgrastim nelle donne in gravidanza.

Granulokine 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 Granulokine tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Filgrastim non influisce sulla performance della riproduttività o della fertilità in ratti maschi o in ratti femmine (vedere paragrafo 5.3).

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

Granulokine può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari. Si possono verificare vertigini dopo la somministrazione di Granulokine (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 Granulokine includono: reazione anafilattica, eventi avversi polmonari gravi (compresa polmonite interstiziale e ARDS), sindrome da perdita capillare, grave splenomegalia/rottura splenica, trasformazione in leucemia o in sindrome mielodisplastica in pazienti con NCG, malattia da reazione del trapianto verso l'ospite (GvHD) in pazienti che hanno ricevuto trapianto allogenico di midollo osseo o da trapianto autologo di cellule progenitrici del sangue periferico e crisi della malattia nei pazienti con malattia a cellule falciformi.

Le reazioni avverse più comunemente riportate sono piressia, dolore muscoloscheletrico (che comprende dolore osseo, dolore alla schiena, artralgia, mialgia, dolore all'estremità, dolore muscoloscheletrico, dolore toracico muscoloscheletrico, dolore al collo), anemia, vomito e nausea. In studi clinici in pazienti neoplastici il dolore muscoloscheletrico era lieve o moderato nel 10% e grave nel 3% dei pazienti.

b. Riassunto tabellare delle reazioni avverse

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

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Reazioni avverse				
	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100 < 1/10)	Non comune (≥ 1/1.000 < 1/100)	Raro (≥ 1/10.000 < 1/1.000)	Molto raro (< 1/10.000)
Infezioni e infestazioni		Sepsi Bronchite Infezione delle vie aeree superiori Infezione delle vie urinarie			
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia Anemia ^e	Splenomegalia ^a Diminuzione dell'emoglobina ^e	Leucocitosi ^a	Rottura splenica ^a Anemia falciforme con crisi	
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità Ipersensibilità al farmaco ^a Malattia da reazione del trapianto verso l'ospite (GvHD) ^b	Reazione anafilattica	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Diminuzione dell'appetito ^e Aumento della lattato deidrogenasi	Iperuricemia Aumento dell'acido urico ematico	Diminuzione del glucosio ematico Pseudogotta ^a (Pirofosfato condrocalcinosi) Alterazioni del volume dei fluidi	
Disturbi psichiatrici		Insonnia			
Patologie del sistema nervoso	Cefalea ^a	Vertigini 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 polmonare Patologia interstiziale polmonare ^a Infiltrato polmonare ^a Ipossia		
Patologie gastrointestinali	Diarrea ^{a, e} Vomito ^{a, e} Nausea ^a	Dolore orale Costipazione ^e			

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Reazioni avverse				
	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100 < 1/10)	Non comune (≥ 1/1.000 < 1/100)	Raro (≥ 1/10.000 < 1/1.000)	Molto raro (< 1/10.000)
Patologie epatobiliari		Epatomegalia Aumento della fosfatasi alcalina ematica	Aumento della aspartato aminotransferasi Aumento della gamma-glutamyl transferasi		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia ^a	Rash ^a Eritema	Rash maculo-papulare	Vasculite cutanea ^a Sindrome di Sweets (dermatosi neutrofila febbrile acuta)	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore muscoloscheletrico ^c	Spasmo muscolare	Osteoporosi	Diminuzione della densità ossea Aggravamento dell'artrite reumatoide	
Patologie renali e urinarie		Disuria Ematuria	Proteinuria	Glomerulonefrite Anormalità delle urine	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Spossatezza ^a Infiammazione della mucosa ^a Piressia	Dolore toracico ^a Dolore ^a Astenia ^a Malessere ^c Edema periferico ^e	Infezione al sito di iniezione		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Reazioni da trasfusione ^c			

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

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

^c Include dolore osseo, dolore alla schiena, artralgia, mialgia, dolore alle estremità, dolore muscoloscheletrico, dolore muscoloscheletrico al torace, dolore al collo

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

^e Eventi avversi con incidenza maggiore in pazienti trattati con Granulokine rispetto al placebo e associati alla sequela delle affezioni maligne o della chemioterapia citotossica

c. Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Ipersensibilità

Negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing, reazioni di ipersensibilità incluse anafilassi, rash, orticaria, angioedema, dispnea e ipotensione sono state riportate all'inizio della terapia o durante trattamenti successivi. In generale, le segnalazioni sono state più comuni dopo somministrazione endovenosa. In alcuni casi, i sintomi si sono nuovamente verificati dopo

risomministrazione, suggerendo una relazione causale. Granulokine deve essere definitivamente sospeso nei pazienti nei quali si è manifestata una grave reazione allergica.

Eventi avversi polmonari

Negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing sono state riportate reazioni avverse polmonari fra cui patologia polmonare interstiziale, edema polmonare e infiltrato polmonare, in alcuni casi risultanti in 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 non comunemente 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 sono generalmente accaduti in pazienti con malattie maligne avanzate, sepsi, che assumevano più farmaci chemioterapici o sottoposti ad aferesi (vedere paragrafo 4.4).

Vasculiti cutanee

Sono state riportate vasculiti cutanee in pazienti trattati con Granulokine. Non è noto il meccanismo della vasculite in pazienti che ricevono Granulokine. Nel corso di somministrazioni prolungate è stata osservata vasculite cutanea nel 2% dei pazienti con NCG.

Leucocitosi

E' stata riportata leucocitosi (leucociti $> 50 \times 10^9/l$) nel 41% dei donatori sani e trombocitopenia transitoria (piastrine $< 100 \times 10^9/l$) successiva alla somministrazione di filgrastim e leucoafesi nel 35% dei donatori (vedere paragrafo 4.4).

Sindrome di Sweet

Sono stati riportati casi di Sindrome di Sweet (dermatosi neutrofila febbrile acuta) in pazienti trattati con Granulokine.

Pseudogotta (piroforato condrocalcinosi)

In pazienti neoplastici trattati con Granulokine, è stata riportata pseudogotta (piroforato condrocalcinosi).

GvHD

Sono stati riportati GvHD e decessi in pazienti che ricevevano G-CSF dopo trapianto allogenico di midollo osseo (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 Granulokine 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 un'ulteriore valutazione dell'uso di Granulokine 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 Granulokine in soggetti geriatrici per le altre indicazioni approvate di Granulokine.

Pazienti pediatrici con neutropenia cronica grave (SNG)

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

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 all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Gli effetti del sovradosaggio di Granulokine non sono stati definiti. L'interruzione del trattamento con Granulokine provoca generalmente la diminuzione del 50% del numero dei neutrofili circolanti entro 1-2 giorni, con un ritorno ai livelli fisiologici in 1-7 giorni.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Citochine, Codice ATC: L03AA02

Il G-CSF umano è una glicoproteina che regola la produzione e il rilascio di neutrofili funzionali dal midollo osseo. Granulokine, che contiene r-metHuG-CSF (filgrastim), provoca un notevole aumento del numero dei neutrofili periferici entro 24 ore ed un incremento minore dei monociti. In alcuni pazienti affetti da neutropenia cronica grave, filgrastim può inoltre indurre un

incremento minore del numero degli eosinofili e dei basofili circolanti rispetto ai valori basali; alcuni di questi pazienti possono presentare eosinofilia o basofilia già prima del trattamento. Nell'ambito posologico raccomandato, l'aumento del numero dei neutrofili è dose-dipendente. I neutrofili prodotti in risposta a filgrastim mostrano una funzionalità normale o aumentata, come dimostrato da studi sulla chemiotassi e sulle proprietà fagocitarie. Al termine del trattamento con filgrastim, il numero dei neutrofili circolanti diminuisce del 50% in 1-2 giorni tornando ai livelli fisiologici in 1-7 giorni.

L'uso di filgrastim, in pazienti sottoposti a chemioterapia citotossica, porta ad una significativa riduzione dell'incidenza, della gravità e della durata della neutropenia e della neutropenia febbrile. Il trattamento con filgrastim riduce significativamente la durata della neutropenia febbrile, dell'uso di antibiotici e dell'ospedalizzazione dopo chemioterapia di induzione per leucemia mieloide acuta o terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo. L'incidenza di febbre e di infezioni documentate non era ridotta in entrambe queste situazioni. La durata della febbre non era ridotta nei pazienti sottoposti a terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo.

L'impiego di filgrastim, da solo o dopo chemioterapia, è in grado di mobilitare le cellule progenitrici emopoietiche nel sangue periferico. Queste cellule autologhe progenitrici del sangue periferico (PBPC) possono essere raccolte e reinfuse, dopo terapia citotossica ad alte dosi, in alternativa o in aggiunta al trapianto di midollo osseo. L'infusione di PBPC accelera il recupero emopoietico riducendo la durata del rischio di complicazioni emorragiche e la necessità di trasfusioni di piastrine.

I pazienti che hanno ricevuto cellule allogeniche progenitrici del sangue periferico mobilizzate con Granulokine, hanno mostrato un recupero ematologico molto più rapido; questo ha portato ad una significativa diminuzione nel tempo di recupero delle piastrine, senza interventi aggiuntivi, in confronto al trapianto allogenico di midollo osseo.

Uno studio retrospettivo europeo, che ha valutato l'utilizzo di G-CSF dopo trapianto allogenico di midollo osseo in pazienti con leucemia acuta, ha indicato un incremento del rischio di GvHD, di mortalità correlata al trattamento (TRM) e di mortalità, quando è stato somministrato G-CSF. In un altro studio retrospettivo internazionale, condotto in pazienti con leucemia mieloide acuta e cronica, non si sono osservati effetti sul rischio di GvHD, TRM e mortalità. Una meta-analisi di studi sul trapianto allogenico, che ha incluso i risultati di 9 studi clinici randomizzati prospettici, 8 studi retrospettivi ed 1 studio caso-controllo, non ha evidenziato effetti sul rischio di GvHD acuta, GvHD cronica o mortalità precoce correlata al trattamento.

**Rischio Relativo (IC al 95%) di GvHD e TRM
in seguito a trattamento con G-CSF dopo trapianto di midollo osseo**

Publicazione	Periodo di Studio	N	GvHD di Grado acuto II-IV	GvHD Cronica	TRM
Meta-Analisi (2003)	1986-2001 ^a	1.198	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	1.789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)

Publicazione	Periodo di Studio	N	GvHD di Grado acuto II-IV	GvHD Cronica	TRM
Studio Retrospectivo Internazionale (2006)	1995-2000 ^b	2.110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

^aL'analisi include studi comprendenti trapianto di midollo osseo durante questo periodo; alcuni studi hanno utilizzato GM-CSF.

^bL'analisi include pazienti ricevuti trapianto di midollo osseo durante questo periodo.

Uso di filgrastim per la mobilitazione delle cellule progenitrici del sangue periferico in donatori sani prima del trapianto allogenico delle cellule progenitrici del sangue periferico

Nei donatori sani, una somministrazione sottocutanea di 10 µg/kg/die per 4-5 giorni consecutivi ha permesso, nella maggioranza dei donatori dopo due leucoaferesi, la raccolta di un numero di cellule CD34⁺ ≥ 4 x 10⁶ per kg di peso corporeo del ricevente.

L'uso di filgrastim in pazienti adulti o pediatriche, con neutropenia cronica grave (neutropenia congenita grave, ciclica e idiopatica) induce un incremento prolungato della conta assoluta dei neutrofili nel sangue periferico ed una riduzione degli episodi infettivi e delle relative conseguenze.

L'utilizzo di filgrastim in pazienti con infezione da HIV mantiene la conta dei neutrofili a livelli normali così da permettere la somministrazione di farmaci antivirali e/o mielosoppressivi ai dosaggi programmati. Non esistono evidenze che i pazienti con infezione da HIV trattati con filgrastim abbiano un incremento della replicazione dell'HIV.

Come con altri fattori di crescita ematopoietici, il G-CSF ha mostrato *in vitro* proprietà stimolanti sulle cellule endoteliali umane.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Sia dopo somministrazione per via sottocutanea che endovenosa, l'eliminazione di filgrastim ha mostrato di seguire una cinetica di primo ordine. L'emivita di eliminazione di filgrastim è di circa 3,5 ore, con una clearance di circa 0,6 ml/min/kg. In pazienti sottoposti a trapianto autologo di midollo osseo, l'infusione continua di Granulokine per un periodo fino a 28 giorni, non ha evidenziato accumulo del farmaco ed ha permesso di rilevare un'emivita comparabile. Esiste una correlazione lineare positiva tra la dose e la concentrazione plasmatica del filgrastim somministrato sia per via sottocutanea che endovenosa. A seguito della somministrazione sottocutanea delle dosi raccomandate, le concentrazioni plasmatiche si sono mantenute al di sopra di 10 ng/ml per 8-16 ore. Il volume di distribuzione 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 µg/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 a Granulokine, sono stati osservati risultati simili oltre all'incremento delle malformazioni fetali alla dose di 100 µg/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 µg/kg/giorno. Il livello al quale non è stato osservato un effetto avverso per la tossicità embriofetale in questo studio era 10 µg/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 µg/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 (≥ 20 µg/kg/giorno) ed un tasso di sopravvivenza leggermente ridotto (100 µg/kg/giorno).

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio acetato*

Sorbitolo (E420)

Polisorbato 80

Acqua per preparazioni iniettabili

*Il sodio acetato si forma dalla titolazione dell'acido acetico glaciale con sodio idrossido

6.2 Incompatibilità

Granulokine non deve essere diluito con soluzioni saline.

Una volta diluito filgrastim può essere adsorbito da materiali in vetro e plastica.

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

6.3 Periodo di validità

36 mesi.

La stabilità chimica e fisica della soluzione per infusione diluita è stata dimostrata per 24 ore a temperatura compresa tra 2°C e 8°C. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non si devono superare le 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 a temperatura compresa tra 2°C e 8°C.

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

L'esposizione accidentale a temperature di congelamento non pregiudica la stabilità di Granulokine.

Conservare il contenitore nel confezionamento esterno per proteggerlo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio da una o cinque siringhe preriempite da 0,5 ml di Granulokine soluzione iniettabile.

Le siringhe preriempite sono di vetro di tipo I con ago di acciaio inossidabile prefissato. La copertura dell'ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice) o gomma sintetica. Vedere paragrafo 4.4.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

In caso di necessità, Granulokine può essere diluito in soluzione glucosata al 5%.

È da evitare in ogni caso una diluizione che porti a una concentrazione finale inferiore a 0,2 MU (2 µg) per ml.

La soluzione deve essere ispezionata visivamente prima dell'uso. Devono essere usate solo soluzioni limpide e senza particelle.

Per i pazienti trattati con filgrastim, diluito a concentrazioni inferiori a 1,5 MU (15 µg) per ml, alla soluzione deve essere aggiunta albumina sierica umana fino a raggiungere una concentrazione finale di 2 mg/ml.

Ad esempio: in un volume finale da iniettare di 20 ml, a una dose totale di filgrastim inferiore a 30 MU (300 µg), si devono aggiungere 0,2 ml di soluzione di albumina umana al 20% (Ph. Eur.).

Granulokine non contiene conservanti. Considerando un possibile rischio di contaminazione microbica, le siringhe di Granulokine sono solamente monouso.

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

“30 MU (0,6 mg/ml) soluzione iniettabile in siringa preriempita” 1 siringa da 0,5 ml:

AIC n.°027772096

“30 MU (0,6 mg/ml) soluzione iniettabile in siringa preriempita” 5 siringhe da 0,5 ml:

AIC n.°027772108

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Maggio 2003

Data del rinnovo più recente: 23 Aprile 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Aprile 2021

Granulokine®

Confezione da 1 siringa preriempita 30 MU (0,5 ml) - prezzo al pubblico € 141,77 *

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

Classe A con Piano Terapeutico.

* A tale prezzo vanno applicate le riduzioni temporanee previste dalla normativa vigente.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Granulokine 30 MU (0,3 mg/ml) soluzione iniettabile
filgrastim

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 30 milioni di unità (MU)/300 microgrammi (μg) di filgrastim in 1 ml (0,3 mg/ml).

Filgrastim (fattore umano ricombinante metionilato stimolante le colonie granulocitarie) è prodotto con tecnologia r-DNA in *E. Coli* (K12).

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni ml di soluzione contiene da 0,0010 a 0,0022 mmol o da 0,023 a 0,051 mg di sodio e 50 mg di sorbitolo (E420).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione limpida, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Granulokine è indicato per ridurre la durata della neutropenia e l'incidenza della neutropenia febbrile in pazienti trattati con chemioterapia citotossica standard per affezioni maligne (con l'eccezione della leucemia mieloide cronica e delle sindromi mielodisplastiche) e nel ridurre la durata della neutropenia in pazienti sottoposti a terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo considerati a maggior rischio di neutropenia severa prolungata.

La sicurezza e l'efficacia di Granulokine sono simili negli adulti e nei bambini trattati con chemioterapia citotossica.

Granulokine è indicato per la mobilitazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC).

In pazienti, bambini o adulti, con neutropenia grave congenita, ciclica o idiopatica, con una CAN (conta assoluta dei neutrofili) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ e una storia di infezioni gravi o ricorrenti, una

somministrazione a lungo termine di Granulokine è indicata per incrementare la conta dei neutrofili e per ridurre l'incidenza e la durata delle complicanze infettive.

Granulokine è indicato nel trattamento della neutropenia persistente (CAN uguale o minore di $1,0 \times 10^9/l$) in pazienti con infezione da HIV avanzata, per ridurre il rischio di infezioni batteriche quando non siano appropriate altre opzioni per controllare la neutropenia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con Granulokine deve essere effettuata solo in collaborazione con centri oncologici con esperienza nel trattamento con G-CSF ed in ematologia e dotati delle necessarie attrezzature diagnostiche. Le procedure di mobilizzazione e di aferesi devono essere effettuate in collaborazione con un centro oncologico-ematologico con adeguata esperienza in questo campo e dove il monitoraggio delle cellule progenitrici emopoietiche possa essere correttamente effettuato.

Chemioterapia citotossica standard

Posologia

La dose raccomandata di Granulokine è di 0,5 MU (5 µg)/kg/die. La prima dose di Granulokine deve essere somministrata almeno 24 ore dopo la chemioterapia citotossica. Negli studi clinici randomizzati, è stata utilizzata una dose di 230 µg/m²/die (4,0-8,4 µg/kg/die) per via sottocutanea.

Granulokine deve essere somministrato quotidianamente fino a quando l'atteso nadir dei neutrofili non sia stato superato e questi non siano tornati ad un livello normale. Dopo chemioterapia standard per tumori solidi, linfomi e leucemia linfoide, ci si attende che la durata del trattamento richiesta per soddisfare questi criteri possa arrivare fino a 14 giorni. Dopo terapia di induzione e consolidamento per leucemia mieloide acuta la durata del trattamento può essere sostanzialmente più lunga (fino a 38 giorni) in funzione del tipo, della dose e dello schema di chemioterapia citotossica usata.

In pazienti sottoposti a chemioterapia citotossica, solitamente 1-2 giorni dopo l'inizio della terapia con Granulokine si riscontra un aumento transitorio del numero di neutrofili. Per ottenere una risposta terapeutica prolungata, la terapia con Granulokine non deve essere interrotta prima del superamento del nadir previsto e prima che la conta dei neutrofili sia ritornata a livelli normali. Si sconsiglia un'interruzione prematura della terapia con Granulokine, prima del raggiungimento del previsto nadir dei neutrofili.

Modo di somministrazione

Granulokine può essere somministrato come iniezione sottocutanea giornaliera o come infusione intravenosa giornaliera, diluita in una soluzione glucosata al 5%, della durata di 30 minuti (vedere paragrafo 6.6). La via sottocutanea è preferita nella maggior parte dei casi. Vi è evidenza da uno studio di somministrazione di dose singola che la somministrazione intravenosa può ridurre la durata dell'effetto. La rilevanza clinica di questo rispetto alla somministrazione multidose non è chiara. La scelta della via di somministrazione dipende dalle circostanze cliniche individuali.

Pazienti trattati con terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo

Posologia

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

Una volta che il nadir dei neutrofili è stato superato, la dose giornaliera di Granulokine deve essere adattata alla risposta dei neutrofili come nella tabella seguente:

Conta dei neutrofili	Aggiustamento della dose di Granulokine
> 1,0 x 10 ⁹ /l per 3 giorni consecutivi	Ridurre a 0,5 MU (5 µg)/kg/die
Quindi, se CAN rimane > 1,0 x 10 ⁹ /l per altri 3 giorni consecutivi	Sospendere Granulokine
Se CAN diminuisce a valori < 1,0 x 10 ⁹ /l durante il periodo di trattamento, la dose di Granulokine deve essere ripristinata in modo scalare in base alle indicazioni precedenti.	

CAN = conta assoluta dei neutrofili

Modo di somministrazione

Granulokine può essere somministrato come un'infusione endovenosa di 30 minuti o di 24 ore oppure somministrato con un'infusione sottocutanea continua di 24 ore. Granulokine deve essere diluito in 20 ml di soluzione glucosata al 5% (vedere paragrafo 6.6).

Per la mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC) in pazienti sottoposti a terapia mielosoppressiva o mieloablativa seguita da trapianto autologo di cellule progenitrici del sangue periferico

Posologia

Il dosaggio raccomandato di Granulokine per la mobilizzazione delle PBPC quando usato da solo è di 1,0 MU (10 µg)/kg/die per 5-7 giorni consecutivi. Periodo di effettuazione delle leucoaferesi: una o due leucoaferesi nei giorni 5 e 6 sono spesso sufficienti. In altre circostanze, possono rendersi necessarie leucoaferesi addizionali. Il dosaggio di Granulokine deve essere mantenuto fino all'ultima leucoaferesi.

La dose raccomandata di Granulokine per la mobilizzazione delle PBPC dopo chemioterapia mielosoppressiva è di 0,5 MU (5 µg)/kg/die a partire dal primo giorno successivo al completamento della chemioterapia, fino al superamento del nadir atteso dei neutrofili e fino al recupero di una conta normale dei neutrofili. Le leucoaferesi devono essere effettuate nel periodo in cui la CAN sale da < 0,5 x 10⁹/l fino a più di 5,0 x 10⁹/l. Nei pazienti che non siano stati pretrattati con chemioterapia ad alte dosi è spesso sufficiente una singola leucoaferesi. Negli altri casi sono raccomandate ulteriori leucoaferesi.

Modo di somministrazione

Granulokine quando usato da solo per la mobilizzazione PBPC:

Granulokine può essere somministrato come infusione sottocutanea continua di 24 ore o come iniezione sottocutanea. Granulokine per infusione deve essere diluito in 20 ml di soluzione glucosata al 5% (vedere paragrafo 6.6).

Granulokine per la mobilizzazione delle PBPC dopo chemioterapia mielosoppressiva:
Granulokine deve essere somministrato mediante iniezione sottocutanea.

Per la mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC) in donatori sani prima del trapianto allogenico delle cellule progenitrici del sangue periferico

Posologia

Per la mobilizzazione delle PBPC in donatori sani, Granulokine deve essere somministrato alla dose di 1,0 MU (10 µg)/kg/die per 4-5 giorni consecutivi. La leucoaferesi deve essere iniziata al giorno 5 e deve proseguire fino al giorno 6, se necessario, al fine di raccogliere un numero di cellule CD34⁺ pari a 4×10^6 per kg di peso corporeo del ricevente.

Modo di somministrazione

Granulokine deve essere somministrato mediante iniezione sottocutanea.

Pazienti con neutropenia cronica grave (NCG)

Posologia

Neutropenia congenita: la dose iniziale raccomandata è di 1,2 MU (12 µg)/kg/die in dose singola o in dosi suddivise.

Neutropenia idiopatica o ciclica: la dose iniziale raccomandata è di 0,5 MU (5 µg)/kg/die in dose singola o in dosi suddivise.

Aggiustamento della dose: Granulokine deve essere somministrato quotidianamente per iniezione sottocutanea fino a quando venga raggiunta, e possa essere mantenuta, una conta dei neutrofili superiore a $1,5 \times 10^9/l$. Una volta ottenuta la risposta, deve essere stabilita la dose minima efficace a mantenere questo livello. È necessaria una somministrazione quotidiana per lungo tempo al fine di mantenere una conta dei neutrofili adeguata. Dopo 1-2 settimane di terapia la dose iniziale può essere raddoppiata o dimezzata in base alla risposta del paziente. Successivamente il dosaggio può essere aggiustato individualmente ogni 1-2 settimane allo scopo di mantenere una conta di neutrofili media tra $1,5 \times 10^9/l$ e $10 \times 10^9/l$. Uno schema più rapido di incremento progressivo della dose può essere preso in considerazione nei pazienti che presentano infezioni gravi. Negli studi clinici il 97% dei pazienti responsivi ha ottenuto una risposta completa a dosi $\leq 24 \mu\text{g/kg/die}$. La sicurezza a lungo termine della somministrazione di Granulokine a dosi maggiori di $24 \mu\text{g/kg/die}$ in pazienti affetti da neutropenia cronica grave non è stata stabilita.

Modo di somministrazione

Neutropenia idiopatica congenita o ciclica: Granulokine deve essere somministrato mediante iniezione sottocutanea.

Pazienti con infezione da HIV

Posologia

Per il recupero della neutropenia:

La dose iniziale raccomandata di Granulokine è di 0,1 MU (1 µg)/kg/die, con incrementi fino ad un massimo di 0,4 MU (4 µg)/kg/die, fino a quando venga raggiunta, e possa essere mantenuta, una conta dei neutrofili normale ($CAN > 2,0 \times 10^9/l$). Negli studi clinici, più del 90% dei pazienti ha risposto a questi dosaggi, ottenendo il recupero della neutropenia con una mediana di due giorni.

In un piccolo numero di pazienti (< 10%) si sono resi necessari dosaggi fino a 1,0 MU (10 µg)/kg/die per ottenere il recupero della neutropenia.

Per il mantenimento di una conta dei neutrofili normale:

Una volta ottenuto il recupero della neutropenia, deve essere stabilita la dose minima efficace per mantenere una conta normale dei neutrofili. Si raccomanda un aggiustamento del dosaggio iniziale a 30 MU (300 µg)/die a giorni alterni. Si possono rendere necessari ulteriori aggiustamenti del dosaggio, in base alla CAN del paziente, per mantenere la conta dei neutrofili $> 2,0 \times 10^9/l$. Negli studi clinici, per mantenere una $CAN > 2,0 \times 10^9/l$, sono stati necessari dosaggi di 30 MU (300 µg)/die, da 1 a 7 giorni alla settimana, con una frequenza mediana di 3 giorni alla settimana. Si possono rendere necessarie somministrazioni a lungo termine per mantenere la $CAN > 2,0 \times 10^9/l$.

Modo di somministrazione

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

Pazienti anziani

Un piccolo numero di pazienti anziani è stato incluso negli studi clinici con Granulokine, ma non sono stati eseguiti studi speciali per questo gruppo di soggetti; non è possibile pertanto raccomandare uno specifico schema di somministrazione.

Pazienti con riduzione della funzionalità renale

Studi con Granulokine in pazienti con grave riduzione della funzionalità renale o epatica hanno evidenziato un profilo farmacocinetico e farmacodinamico simile a quello osservato in individui normali. Non è richiesto un aggiustamento del dosaggio in queste condizioni.

Uso pediatrico nella neutropenia cronica grave (NCG) e nelle neoplasie

Il 65% dei pazienti studiati nelle sperimentazioni sulla NCG aveva meno di 18 anni. L'efficacia del trattamento è risultata evidente per questa fascia di età, che per la maggioranza includeva pazienti con neutropenia congenita. Non si sono osservate differenze nei profili di sicurezza dei pazienti pediatrici trattati per neutropenia cronica grave.

Dagli studi clinici condotti su pazienti pediatrici risulta che la sicurezza e l'efficacia di Granulokine sono simili sia negli adulti che nei bambini trattati con chemioterapia citotossica.

La posologia per i pazienti pediatrici è la stessa impiegata per gli adulti trattati con chemioterapia citotossica mielosoppressiva.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze speciali e precauzioni in tutte le indicazioni

Ipersensibilità

In pazienti trattati con Granulokine, sono state riportate reazioni di ipersensibilità, incluse reazioni anafilattiche, verificatesi durante il trattamento iniziale o successivo. Interrompere definitivamente Granulokine in pazienti con ipersensibilità clinicamente significativa. Non somministrare Granulokine a pazienti con storia di ipersensibilità a filgrastim o pegfilgrastim.

Eventi avversi polmonari

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 Granulokine 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 pegfilgrastim. Si raccomanda il monitoraggio dell'analisi delle urine.

Sindrome da perdita capillare

La sindrome da perdita capillare, che può essere fatale se il trattamento viene 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

Sono stati segnalati casi generalmente asintomatici di splenomegalia e casi di rottura splenica, in pazienti e in donatori sani dopo somministrazione di Granulokine. Alcuni casi di rottura splenica sono stati fatali. Pertanto, il volume della milza deve essere attentamente monitorato (ad es.

mediante esame clinico, ecografia). Una diagnosi di rottura splenica deve essere presa in considerazione in donatori e/o pazienti che riportano dolore alla zona addominale superiore sinistra e/o dolore all'estremità della spalla. Riduzioni della dose di Granulokine hanno evidenziato di rallentare o arrestare la progressione dell'ingrossamento splenico in pazienti con grave neutropenia cronica e una splenectomia è stata necessaria nel 3% dei pazienti.

Crescita delle cellule tumorali

Il fattore di crescita delle colonie granulocitarie può favorire *in vitro* la crescita delle cellule mieloidi; lo stesso effetto è anche stato rilevato *in vitro* su alcune cellule non mieloidi.

Sindrome mielodisplasica o leucemia mieloide cronica

La sicurezza e l'efficacia della somministrazione di Granulokine in pazienti affetti da sindrome mielodisplasica o leucemia mieloide cronica non sono state stabilite. L'utilizzo di Granulokine non è indicato in queste patologie. Deve essere prestata particolare attenzione nel distinguere la diagnosi di trasformazione blastica della leucemia mieloide cronica da quella di leucemia mieloide acuta.

Leucemia mieloide acuta

Poiché per i pazienti affetti da leucemia mieloide acuta secondaria vi sono limitati dati di sicurezza ed efficacia, Granulokine deve essere somministrato con cautela in questo gruppo di pazienti. La sicurezza e l'efficacia della somministrazione di Granulokine in pazienti affetti da leucemia mieloide acuta di nuova diagnosi, con età < 55 anni e buon profilo citogenetico (t(8;21), t(15;17) e inv(16)), non sono state stabilite.

Trombocitopenia

Trombocitopenia è stata riportata in pazienti che ricevono Granulokine. Le conte piastriniche devono essere monitorate attentamente, specialmente durante le prime settimane della terapia con Granulokine. Deve essere presa in considerazione l'interruzione intermittente o la diminuzione della dose di Granulokine nei pazienti con neutropenia cronica che sviluppano trombocitopenia (conta piastrinica < 100 x 10⁹/l).

Leucocitosi

Valori di globuli bianchi pari o superiori a 100 x 10⁹/l sono stati osservati in meno del 5% dei pazienti neoplastici trattati con Granulokine a dosi superiori a 0,3 MU/kg/die (3 µg/kg/die). Non sono stati riportati effetti indesiderati direttamente attribuibili a questo grado di leucocitosi. Comunque, in previsione dei rischi potenziali associati ad una marcata leucocitosi, il numero dei globuli bianchi deve essere controllato ad intervalli regolari durante il trattamento con Granulokine. Se la conta dei leucociti supera il valore di 50 x 10⁹/l, dopo il previsto nadir, la somministrazione di Granulokine deve essere interrotta immediatamente. Quando somministrato per la mobilizzazione delle PBPC, si deve interrompere la somministrazione di Granulokine o si deve ridurre il suo dosaggio, se la conta dei leucociti supera 70 x 10⁹/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 il paragrafo 4.8.

Avvertenze speciali e precauzioni associate con co-morbidità

Speciali precauzioni nel tratto falcemico e nella malattia a cellule falciformi

Nei pazienti con tratto falcemico o con malattia a cellule falciformi, sono stati osservati episodi di crisi della malattia, in alcuni casi fatali, in seguito all'utilizzo di Granulokine. Il medico dovrà usare cautela nel prescrivere Granulokine in pazienti con tratto falcemico o con malattia a cellule falciformi.

Osteoporosi

I pazienti affetti da osteoporosi, se trattati con Granulokine per un periodo superiore a 6 mesi, devono essere sottoposti a controlli della densità della massa ossea.

Speciali precauzioni in pazienti con neoplasie

Granulokine non deve essere utilizzato per aumentare la dose di chemioterapia citotossica oltre i dosaggi standard.

Rischi associati all'incremento delle dosi di chemioterapia

Deve essere posta particolare attenzione nel trattamento di pazienti con chemioterapia ad alte dosi, poiché non è stato dimostrato un esito più favorevole della malattia tumorale e l'intensificazione delle dosi di agenti chemioterapici può portare ad un incremento delle tossicità, comprendente quella cardiaca, polmonare, neurologica e dermatologica (consultare le informazioni contenute nei riassunti delle caratteristiche del prodotto degli specifici chemioterapici utilizzati).

Effetto della chemioterapia su eritrociti e trombociti

Il trattamento con solo Granulokine non evita la trombocitopenia e l'anemia dovute alla chemioterapia mielosoppressiva. A causa della possibilità di ricevere dosaggi più alti di chemioterapia (es.: dosaggi pieni secondo lo schema previsto) il paziente può essere esposto ad un rischio maggiore di trombocitopenia ed anemia. Si raccomandano controlli regolari della conta piastrinica e dell'ematocrito. Particolare attenzione deve essere posta durante la somministrazione di agenti chemioterapici, singoli o in combinazione, che causano trombocitopenia grave.

L'impiego delle PBPC mobilizzate da Granulokine ha dimostrato di ridurre la gravità e la durata della trombocitopenia conseguente a chemioterapia mielosoppressiva o mieloablativa.

Altre speciali precauzioni

L'effetto di Granulokine in pazienti con una significativa riduzione dei progenitori mieloidi non è stato studiato. Granulokine agisce principalmente sui precursori dei neutrofili per svolgere il suo effetto di aumento della conta dei neutrofili stessi. Quindi in pazienti con numero ridotto di precursori dei neutrofili (come quelli trattati con radioterapia o chemioterapia estensive o quelli con infiltrazione tumorale del midollo osseo) la risposta può essere minore.

Disordini vascolari, inclusi malattia veno-occlusiva e alterazioni del volume dei fluidi, sono stati riportati occasionalmente in pazienti sottoposti ad alte dosi di chemioterapia seguita da trapianto.

Sono stati riportati casi di malattia da reazione del trapianto verso l'ospite (GvHD) ed eventi fatali in pazienti che hanno ricevuto G-CSF dopo trapianto allogenico di midollo osseo (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

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

Speciali precauzioni nei pazienti sottoposti a mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico

Mobilizzazione

Non vi sono confronti prospettici randomizzati tra i due metodi raccomandati per la mobilizzazione (Granulokine da solo o in associazione a chemioterapia mielosoppressiva) nella stessa popolazione di pazienti. Il grado di variabilità tra singoli pazienti e tra test di laboratorio per la valutazione delle cellule CD34⁺ rende difficile il confronto diretto tra studi diversi. È difficile quindi raccomandare un metodo ottimale. La scelta del metodo di mobilizzazione deve essere ponderata per ogni singolo paziente in relazione agli obiettivi generali del trattamento.

Precedente esposizione ad agenti citotossici

I pazienti che sono stati molto pesantemente pretrattati con terapia mielosoppressiva possono non ottenere una mobilizzazione di PBPC sufficiente a raggiungere il numero minimo raccomandato di cellule ($\geq 2,0 \times 10^6$ cellule CD34⁺/kg) o, allo stesso grado, l'accelerazione del recupero delle piastrine.

Alcuni agenti citotossici mostrano una tossicità particolare sul pool delle cellule progenitrici ematopoietiche e possono contrastare la mobilizzazione dei progenitori. Farmaci quali melfalan, carmustina (BCNU) e carboplatino, se somministrati per un periodo prolungato prima del tentativo di mobilizzare le cellule progenitrici, possono ridurre la raccolta delle cellule progenitrici. Tuttavia la somministrazione di melfalan, carboplatino o BCNU, insieme a Granulokine, si è dimostrata efficace per la mobilizzazione delle cellule progenitrici. Quando si prevede di effettuare un trapianto di cellule progenitrici del sangue periferico, è consigliabile programmare la procedura di mobilizzazione delle cellule staminali nella fase iniziale del trattamento del paziente. Va posta particolare attenzione al numero di cellule progenitrici mobilizzate in tali pazienti prima della somministrazione della chemioterapia ad alte dosi. Se le raccolte, secondo i criteri di valutazione precedentemente indicati, sono inadeguate devono essere presi in considerazione trattamenti alternativi che non richiedano il supporto di cellule progenitrici.

Valutazione delle raccolte di cellule progenitrici

Nella valutazione del numero di cellule progenitrici raccolte in pazienti trattati con Granulokine, deve essere posta particolare attenzione al metodo di conta. I risultati della conta delle cellule CD34⁺ mediante citometria a flusso variano a seconda della specifica metodologia utilizzata e i numeri ricavati da studi condotti in laboratori diversi devono essere interpretati con cautela.

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

La raccomandazione di una raccolta minima di cellule CD34⁺ $\geq 2,0 \times 10^6/\text{kg}$ è basata sull'esperienza pubblicata che indica un adeguato recupero ematologico. Raccolte superiori al numero indicato sembrano essere correlate ad un recupero più rapido, raccolte inferiori ad un recupero più lento.

Speciali precauzioni nei donatori sani sottoposti a mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico

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

La mobilizzazione di PBPC deve essere presa in considerazione solo in donatori che presentino normali criteri, clinici e di laboratorio, di eleggibilità per la donazione di cellule staminali, con particolare attenzione ai valori ematologici e alla presenza di malattie infettive.

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

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

Se è richiesta più di una leucoferesi, deve essere prestata particolare attenzione nei donatori con piastrine < $100 \times 10^9/l$ prima della leucoferesi; non si deve in generale eseguire una aferesi se le piastrine sono < $75 \times 10^9/l$.

Non si deve eseguire una leucoferesi nei donatori in terapia con anticoagulanti o che abbiano alterazioni note dell'emostasi.

I donatori che ricevono G-CSF per la mobilizzazione delle PBPC devono essere monitorati fino al completo recupero dei parametri ematologici.

Anormalità citogenetiche transitorie sono state osservate in donatori sani dopo l'utilizzo di G-CSF. Il significato di queste modifiche è sconosciuto. Comunque, non si può escludere un rischio di sviluppo di un clone di cellule mieloidi maligne. Si raccomanda che il centro di aferesi esegua una sistematica registrazione e un controllo nel tempo dei donatori di cellule staminali per almeno 10 anni per assicurare il monitoraggio della sicurezza a lungo termine.

Speciali precauzioni in pazienti che ricevono cellule progenitrici del sangue periferico allogeniche mobilizzate con Granulokine

I dati attuali indicano che le interazioni immunologiche tra le PBPC allogeniche e il ricevente possono essere associate a un rischio maggiore di malattia da reazione del trapianto verso l'ospite, acuta e cronica, in confronto al trapianto di midollo osseo.

Speciali precauzioni in pazienti con neutropenia cronica grave (NCG)

Granulokine non deve essere somministrato in pazienti con neutropenia severa congenita o che hanno evidenze di evoluzione leucemica.

Conta delle cellule ematiche

Possono verificarsi altre alterazioni del quadro ematologico, tra cui anemia ed incrementi transitori nei progenitori mieloidi, che richiedono un attento monitoraggio delle conte cellulari.

Trasformazione in leucemia o in sindrome mielodisplastica

Una speciale attenzione deve essere prestata alla diagnosi delle neutropenie croniche gravi per distinguerle da altri disordini ematologici quali l'anemia aplastica, la mielodisplasia e la leucemia mieloide. Devono essere effettuate, prima dell'inizio del trattamento, conte differenziali delle cellule ematiche e conte piastriniche, nonché una valutazione della morfologia del midollo osseo e del cariotipo.

È stata osservata una bassa incidenza (circa il 3%) di sindromi mielodisplastiche (SMD) o di leucemia in pazienti di studi clinici affetti da neutropenia cronica grave trattati con Granulokine. Tale evenienza si è osservata solo in pazienti con neutropenia congenita. L'SMD e le leucemie sono complicanze naturali della malattia e non sono da porsi con certezza in relazione alla terapia con Granulokine. In circa il 12% dei pazienti che avevano valutazioni citogenetiche di base nella norma, sono state successivamente trovate anomalie, compresa la monosomia 7, nel corso di ripetute valutazioni di routine. Attualmente non è chiaro se il trattamento a lungo termine dei pazienti con neutropenia cronica grave predisponga i pazienti ad anomalie citogenetiche, a SMD o ad una trasformazione in leucemia. Si raccomanda di effettuare nei pazienti esami morfologici e citogenetici del midollo osseo ad intervalli regolari (circa ogni 12 mesi).

Altre speciali precauzioni

Le cause di neutropenia transitoria, come infezioni virali, devono essere escluse.

L'ematuria è stata comune e la proteinuria si è verificata in un piccolo numero di pazienti. Una regolare analisi delle urine deve essere effettuata allo scopo di monitorare tali eventi.

Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia in neonati e pazienti con neutropenia autoimmune.

Speciali precauzioni in pazienti con infezione da HIV

Conta delle cellule ematiche

La conta assoluta dei neutrofili (CAN) deve essere attentamente monitorata, specialmente durante le settimane iniziali della terapia con Granulokine. Alcuni pazienti possono rispondere molto rapidamente e con un considerevole incremento della conta dei neutrofili alla dose iniziale di Granulokine. Si raccomanda che la CAN sia misurata quotidianamente durante i primi 2-3 giorni di somministrazione di Granulokine. Successivamente, si raccomanda che la CAN sia misurata almeno due volte alla settimana, durante le prime due settimane, e successivamente una volta alla settimana o a settimane alterne, durante la terapia di mantenimento. Nel corso della somministrazione intermittente di Granulokine a 30 MU (300 µg)/die, si possono verificare ampie fluttuazioni nel tempo della CAN del paziente. Per determinare il valore minimo o nadir della CAN di un paziente, si raccomanda di effettuare i prelievi di sangue, per la misura della CAN, immediatamente prima di ogni somministrazione programmata di Granulokine.

Rischi associati ad incrementi di dose dei farmaci mielosoppressivi

Il trattamento con Granulokine da solo non preclude la comparsa di trombocitopenia ed anemia dovute a farmaci mielosoppressivi. Il paziente può essere a maggior rischio di sviluppare trombocitopenia ed anemia qualora riceva dosaggi incrementati o un numero maggiore di questi farmaci durante la terapia con Granulokine. Si raccomanda un monitoraggio regolare della conta ematica (vedere sopra).

Mielosoppressione causata da infezioni e neoplasie

La neutropenia può essere dovuta ad infiltrazione midollare da infezioni opportunistiche, per esempio da *Mycobacterium avium* complex, o da neoplasie, come i linfomi. Nei pazienti in cui è nota l'infiltrazione del midollo osseo da parte di infezioni o neoplasie, si deve prendere in considerazione un adeguato trattamento della malattia di base, oltre alla somministrazione di Granulokine per il trattamento della neutropenia. Non sono stati stabiliti gli effetti di Granulokine sulla neutropenia dovuta ad infezioni o neoplasie infiltranti il midollo osseo.

Tutti i pazienti

Granulokine contiene sorbitolo (E420). I pazienti con intolleranza al fruttosio ereditaria (HFI) non devono assumere questo farmaco a meno che non sia strettamente necessario.

L'intolleranza al fruttosio ereditaria (HFI) può non essere ancora stata diagnosticata nei neonati e nei bambini piccoli (al di sotto dei 2 anni di età). I medicinali (contenenti sorbitolo/fruttosio) somministrati per via endovenosa possono essere pericolosi per la vita e devono essere controindicati in questa popolazione a meno che non vi sia una forte necessità clinica e non vi siano alternative disponibili.

È necessario raccogliere per ogni paziente una dettagliata storia dei sintomi di HFI prima di somministrare questo prodotto medicinale.

Granulokine contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 0,3 mg/ml, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La sicurezza e l'efficacia di Granulokine somministrato negli stessi giorni della chemioterapia citotossica mielosoppressiva non sono state stabilite in modo definitivo. Dal momento che le cellule mieloidi in rapida divisione sono sensibili alla chemioterapia citotossica mielosoppressiva, si sconsiglia l'uso di Granulokine nelle 24 ore precedenti e successive alla chemioterapia. Dati preliminari su un piccolo numero di pazienti trattati contemporaneamente con Granulokine e 5-fluorouracile indicano che la neutropenia può essere aggravata.

Le possibili interazioni con altri fattori di crescita ematopoietici e citochine non sono state ancora studiate.

Poiché il litio promuove il rilascio dei neutrofili, esso può potenziare l'effetto di Granulokine. Sebbene questa interazione non sia stata formalmente studiata, non vi è evidenza che essa sia dannosa.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di filgrastim in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva. È stata osservata nei conigli un'aumentata incidenza di aborti in seguito all'esposizione a multipli elevati delle dosi cliniche ed in presenza di tossicità materna (vedere paragrafo 5.3). Esistono dati pubblicati in letteratura che dimostrano il passaggio transplacentare di filgrastim nelle donne in gravidanza.

Granulokine 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 Granulokine tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Filgrastim non influisce sulla performance della riproduttività o della fertilità in ratti maschi o in ratti femmine (vedere paragrafo 5.3).

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

Granulokine può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari. Si possono verificare vertigini dopo la somministrazione di Granulokine (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 Granulokine includono: reazione anafilattica, eventi avversi polmonari gravi (compresa polmonite interstiziale e ARDS), sindrome da perdita capillare, grave splenomegalia /rottura splenica, trasformazione in leucemia o in sindrome mielodisplastica in pazienti con NCG, malattia da reazione del trapianto verso l'ospite (GvHD) in pazienti che hanno ricevuto trapianto allogenico di midollo osseo o da trapianto autologo di cellule progenitrici del sangue periferico e crisi della malattia nei pazienti con malattia a cellule falciformi.

Le reazioni avverse più comunemente riportate sono piressia, dolore muscoloscheletrico (che comprende dolore osseo, dolore alla schiena, artralgia, mialgia, dolore all'estremità, dolore muscoloscheletrico, dolore toracico muscoloscheletrico, dolore al collo), anemia, vomito e nausea. In studi clinici in pazienti neoplastici il dolore muscoloscheletrico era lieve o moderato nel 10% e grave nel 3% dei pazienti.

b. Riassunto tabellare delle reazioni avverse

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

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Reazioni avverse				
	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100 < 1/10)	Non comune (≥ 1/1.000 < 1/100)	Raro (≥ 1/10.000 < 1/1.000)	Molto raro (< 1/10.000)
Infezioni e infestazioni		Sepsi Bronchite Infezione delle vie aeree superiori Infezione delle vie urinarie			
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia Anemia ^c	Splenomegalia ^a Diminuzione dell'emoglobina ^e	Leucocitosi ^a	Rottura splenica ^a Anemia falciforme con crisi	
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità Ipersensibilità al farmaco ^a Malattia da reazione del trapianto verso l'ospite (GvHD) ^b	Reazione anafilattica	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Diminuzione dell'appetito ^e Aumento della lattato deidrogenasi	Iperuricemia Aumento dell'acido urico ematico	Diminuzione del glucosio ematico Pseudogotta ^a (Pirofosfato condrocalcinosi)) Alterazioni del volume dei fluidi	

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Reazioni avverse				
	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100 < 1/10)	Non comune (≥ 1/1.000 < 1/100)	Raro (≥ 1/10.000 < 1/1.000)	Molto raro (< 1/10.000)
Disturbi psichiatrici		Insonnia			
Patologie del sistema nervoso	Cefalea ^a	Vertigini Ipoestesia Parestesia			
Patologie vascolari		Ipertensione Ipotensione	Malattia veno-occlusiva ^d	Sindrome da perdita capillare ^a Aortite	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Emottisi Dispnea Tosse ^a Dolore orofaringeo ^{a, e} Epistassi	Sindrome da distress respiratorio acuto ^a Insufficienza respiratoria ^a Edema polmonare ^a Emorragia polmonare Patologia interstiziale polmonare ^a Infiltrato polmonare ^a Ipossia		
Patologie gastrointestinali	Diarrea ^{a, e} Vomito ^{a, e} Nausea ^a	Dolore orale Costipazione ^e			
Patologie epatobiliari		Epatomegalia Aumento della fosfatasi alcalina ematica	Aumento della aspartato aminotransferasi Aumento della gamma-glutamyl transferasi		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia ^a	Rash ^a Eritema	Rash maculo-papulare	Vasculite cutanea ^a Sindrome di Sweets (dermatosi neutrofila febbrile acuta)	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore muscoloscheletrico ^c	Spasmo muscolare	Osteoporosi	Diminuzione della densità ossea Aggravamento dell'artrite reumatoide	
Patologie renali e urinarie		Disuria Ematuria	Proteinuria	Glomerulonefrite Anormalità delle urine	

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Reazioni avverse				
	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100 < 1/10)	Non comune (≥ 1/1.000 < 1/100)	Raro (≥ 1/10.000 < 1/1.000)	Molto raro (< 1/10.000)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Spossatezza ^a Infiammazione della mucosa ^a Piressia	Dolore toracico ^a Dolore ^a Astenia ^a Malessere ^e Edema periferico ^e	Infezione al sito di iniezione		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Reazioni da trasfusione ^e			

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

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

^c Include dolore osseo, dolore alla schiena, artralgia, mialgia, dolore alle estremità, dolore muscoloscheletrico, dolore muscoloscheletrico al torace, dolore al collo

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

^e Eventi avversi con incidenza maggiore in pazienti trattati con Granulokine rispetto al placebo e associati alla sequela delle affezioni maligne o della chemioterapia citotossica

c. Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Ipersensibilità

Negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing, reazioni di ipersensibilità incluse anafilassi, rash, orticaria, angioedema, dispnea e ipotensione sono state riportate all'inizio della terapia o durante trattamenti successivi. In generale, le segnalazioni sono state più comuni dopo somministrazione endovenosa. In alcuni casi, i sintomi si sono nuovamente verificati dopo risomministrazione, suggerendo una relazione causale. Granulokine deve essere definitivamente sospeso nei pazienti nei quali si è manifestata una grave reazione allergica.

Eventi avversi polmonari

Negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing sono state riportate reazioni avverse polmonari fra cui patologia polmonare interstiziale, edema polmonare e infiltrato polmonare, in alcuni casi risultanti in 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 non comunemente 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 sono generalmente accaduti in pazienti con malattie maligne avanzate, sepsi, che assumevano più farmaci chemioterapici o sottoposti ad aferesi (vedere paragrafo 4.4).

Vasculiti cutanee

Sono state riportate vasculiti cutanee in pazienti trattati con Granulokine. Non è noto il meccanismo della vasculite in pazienti che ricevono Granulokine. Nel corso di somministrazioni prolungate è stata osservata vasculite cutanea nel 2% dei pazienti con NCG.

Leucocitosi

E' stata riportata leucocitosi (leucociti $> 50 \times 10^9/l$) nel 41% dei donatori sani e trombocitopenia transitoria (piastrine $< 100 \times 10^9/l$) successiva alla somministrazione di filgrastim e leucoaferesi nel 35% dei donatori (vedere paragrafo 4.4).

Sindrome di Sweet

Sono stati riportati casi di Sindrome di Sweet (dermatosi neutrofila febbrile acuta) in pazienti trattati con Granulokine.

Pseudogotta (piroforato condrocalcinosi).

In pazienti neoplastici trattati con Granulokine, è stata riportata pseudogotta (piroforato condrocalcinosi).

GvHD

Sono stati riportati GvHD e decessi in pazienti che ricevevano G-CSF dopo trapianto allogenico di midollo osseo (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

d. Popolazione pediatrica

I dati derivati dagli studi clinici, in pazienti pediatriche, indicano che la sicurezza e l'efficacia di Granulokine 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 un'ulteriore valutazione dell'uso di Granulokine nei soggetti pediatriche.

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 Granulokine in soggetti geriatriche per le altre indicazioni approvate di Granulokine.

Pazienti pediatrici con neutropenia cronica grave (SNG)

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

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 all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Gli effetti del sovradosaggio di Granulokine non sono stati definiti. L'interruzione del trattamento con Granulokine provoca generalmente la diminuzione del 50% del numero dei neutrofili circolanti entro 1-2 giorni, con un ritorno ai livelli fisiologici in 1-7 giorni.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Citochine, Codice ATC: L03AA02

Il G-CSF umano è una glicoproteina che regola la produzione e il rilascio di neutrofili funzionali dal midollo osseo. Granulokine, che contiene r-metHuG-CSF (filgrastim), provoca un notevole aumento del numero dei neutrofili periferici entro 24 ore ed un incremento minore dei monociti. In alcuni pazienti affetti da neutropenia cronica grave, filgrastim può inoltre indurre un incremento minore del numero degli eosinofili e dei basofili circolanti rispetto ai valori basali; alcuni di questi pazienti possono presentare eosinofilia o basofilia già prima del trattamento. Nell'ambito posologico raccomandato, l'aumento del numero dei neutrofili è dose-dipendente. I neutrofili prodotti in risposta a filgrastim mostrano una funzionalità normale o aumentata, come dimostrato da studi sulla chemiotassi e sulle proprietà fagocitarie. Al termine del trattamento con filgrastim, il numero dei neutrofili circolanti diminuisce del 50% in 1-2 giorni tornando ai livelli fisiologici in 1-7 giorni.

L'uso di filgrastim, in pazienti sottoposti a chemioterapia citotossica, porta ad una significativa riduzione dell'incidenza, della gravità e della durata della neutropenia e della neutropenia febbrile. Il trattamento con filgrastim riduce significativamente la durata della neutropenia febbrile, dell'uso di antibiotici e dell'ospedalizzazione dopo chemioterapia di induzione per leucemia mieloide acuta o terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo. L'incidenza di febbre e di infezioni documentate non era ridotta in entrambe queste situazioni. La durata della febbre non era ridotta nei pazienti sottoposti a terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo.

L'impiego di filgrastim, da solo o dopo chemioterapia, è in grado di mobilitare le cellule progenitrici emopoietiche nel sangue periferico. Queste cellule autologhe progenitrici del sangue periferico (PBPC) possono essere raccolte e reinfuse, dopo terapia citotossica ad alte dosi, in alternativa o in aggiunta al trapianto di midollo osseo. L'infusione di PBPC accelera il recupero

emopoietico riducendo la durata del rischio di complicazioni emorragiche e la necessità di trasfusioni di piastrine.

I pazienti che hanno ricevuto cellule allogeniche progenitrici del sangue periferico mobilizzate con Granulokine, hanno mostrato un recupero ematologico molto più rapido; questo ha portato ad una significativa diminuzione nel tempo di recupero delle piastrine, senza interventi aggiuntivi, in confronto al trapianto allogenico di midollo osseo.

Uno studio retrospettivo europeo, che ha valutato l'utilizzo di G-CSF dopo trapianto allogenico di midollo osseo in pazienti con leucemia acuta, ha indicato un incremento del rischio di GvHD, di mortalità correlata al trattamento (TRM) e di mortalità, quando è stato somministrato G-CSF. In un altro studio retrospettivo internazionale, condotto in pazienti con leucemia mieloide acuta e cronica, non si sono osservati effetti sul rischio di GvHD, TRM e mortalità. Una meta-analisi di studi sul trapianto allogenico, che ha incluso i risultati di 9 studi clinici randomizzati prospettici, 8 studi retrospettivi ed 1 studio caso-controllo, non ha evidenziato effetti sul rischio di GvHD acuta, GvHD cronica o mortalità precoce correlata al trattamento.

**Rischio Relativo (IC al 95%) di GvHD e TRM
in seguito a trattamento con G-CSF dopo trapianto di midollo osseo**

Pubblicazione	Periodo di Studio	N	GvHD di Grado acuto II-IV	GvHD Cronica	TRM
Meta-Analisi (2003)	1986-2001 ^a	1.198	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	1.789	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	2.110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

^aL'analisi include studi comprendenti trapianto di midollo osseo durante questo periodo; alcuni studi hanno utilizzato GM-CSF.

^bL'analisi include pazienti riceventi trapianto di midollo osseo durante questo periodo.

Uso di filgrastim per la mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico in donatori sani prima del trapianto allogenico delle cellule progenitrici del sangue periferico

Nei donatori sani, una somministrazione sottocutanea di 10 µg/kg/die per 4-5 giorni consecutivi ha permesso, nella maggioranza dei donatori dopo due leucoafesi, la raccolta di un numero di cellule CD34⁺ ≥ 4 x 10⁶ per kg di peso corporeo del ricevente.

L'uso di filgrastim in pazienti adulti o pediatrici, con neutropenia cronica grave (neutropenia congenita grave, ciclica e idiopatica) induce un incremento prolungato della conta assoluta dei neutrofili nel sangue periferico ed una riduzione degli episodi infettivi e delle relative conseguenze.

L'utilizzo di filgrastim in pazienti con infezione da HIV mantiene la conta dei neutrofili a livelli normali così da permettere la somministrazione di farmaci antivirali e/o mielosoppressivi ai dosaggi programmati. Non esistono evidenze che i pazienti con infezione da HIV trattati con filgrastim abbiano un incremento della replicazione dell'HIV.

Come con altri fattori di crescita ematopoietici, il G-CSF ha mostrato *in vitro* proprietà stimolanti sulle cellule endoteliali umane.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Sia dopo somministrazione per via sottocutanea che endovenosa, l'eliminazione di filgrastim ha mostrato di seguire una cinetica di primo ordine. L'emivita di eliminazione di filgrastim è di circa 3,5 ore, con una clearance di circa 0,6 ml/min/kg. In pazienti sottoposti a trapianto autologo di midollo osseo, l'infusione continua di Granulokine per un periodo fino a 28 giorni, non ha evidenziato accumulo del farmaco ed ha permesso di rilevare un'emivita comparabile. Esiste una correlazione lineare positiva tra la dose e la concentrazione plasmatica del filgrastim somministrato sia per via sottocutanea che endovenosa. A seguito della somministrazione sottocutanea delle dosi raccomandate, le concentrazioni plasmatiche si sono mantenute al di sopra di 10 ng/ml per 8-16 ore. Il volume di distribuzione 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 µg/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 a Granulokine, sono stati osservati risultati simili oltre all'incremento delle malformazioni fetali alla dose di 100 µg/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 µg/kg/giorno. Il livello al quale non è stato osservato un effetto avverso per la tossicità embriofetale in questo studio era 10 µg/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 µg/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 (≥ 20 µg/kg/giorno) ed un tasso di sopravvivenza leggermente ridotto (100 µg/kg/giorno).

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio acetato*
Sorbitolo (E420)
Polisorbato 80

Acqua per preparazioni iniettabili

*Il sodio acetato si forma dalla titolazione dell'acido acetico glaciale con sodio idrossido

6.2 Incompatibilità

Granulokine non deve essere diluito con soluzioni saline.

Una volta diluito filgrastim può essere adsorbito da materiali in vetro e plastica.

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

6.3 Periodo di validità

36 mesi.

La stabilità chimica e fisica della soluzione per infusione diluita è stata dimostrata per 24 ore a temperatura compresa tra 2°C e 8°C. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non si devono superare le 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 a temperatura compresa tra 2°C e 8°C.

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

L'esposizione accidentale a temperature di congelamento non pregiudica la stabilità di Granulokine.

Conservare il contenitore nel confezionamento esterno per proteggerlo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio da uno o cinque flaconcini da 1 ml di Granulokine soluzione iniettabile.

I flaconcini sono di vetro di tipo I con tappo in gomma.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

In caso di necessità, Granulokine può essere diluito in soluzione glucosata al 5%.

È da evitare in ogni caso una diluizione che porti a una concentrazione finale inferiore a 0,2 MU (2 µg) per ml.

La soluzione deve essere ispezionata visivamente prima dell'uso. Devono essere usate solo soluzioni limpide e senza particelle.

Per i pazienti trattati con filgrastim, diluito a concentrazioni inferiori a 1,5 MU (15 µg) per ml, alla soluzione deve essere aggiunta albumina sierica umana fino a raggiungere una concentrazione finale di 2 mg/ml.

Ad esempio: in un volume finale da iniettare di 20 ml, a una dose totale di filgrastim inferiore a 30 MU (300 µg), si devono aggiungere 0,2 ml di soluzione di albumina umana al 20% (Ph. Eur.).

Granulokine non contiene conservanti. Considerando un possibile rischio di contaminazione microbica, le siringhe di Granulokine sono solamente monouso.

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

“30 MU (0,3 mg/ml) soluzione iniettabile”, 1 flaconcino da 1 ml: AIC n.°027772033

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Maggio 2003
Data del rinnovo più recente: 23 Aprile 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Aprile 2021

Granulokine®

Confezione da 1 siringa preriempita 30 MU (0,5 ml) - prezzo al pubblico € 141,77 *
Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa vendibile, al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (oncologo, ematologo) (RRL).

Classe A con Piano Terapeutico.

* A tale prezzo vanno applicate le riduzioni temporanee previste dalla normativa vigente.