

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Grastofil 30 MU/0,5 ml soluție injectabilă/perfuzabilă în seringă preumplută

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută conține 30 de milioane de unități (MU)/300 micrograme de filgrastim în soluție de 0,5 ml (0,6 mg/ml) injectabilă/perfuzabilă.

Filgrastim este un factor uman de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite metionil recombinant produs în *Escherichia coli* (BL21) prin tehnologia ADN-ului recombinant.

### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare ml de soluție conține sorbitol (E420) 50 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă/perfuzabilă.

Soluție limpede, incoloră.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Grastofil este indicat pentru reducerea duratei neutropeniei și a incidenței neutropeniei febrile la pacienți tratați cu chimioterapie citotoxică stabilită pentru tumori maligne (cu excepția leucemiei mieloide cronice și a sindroamelor mielodisplazice) și pentru reducerea duratei neutropeniei la pacienți cărora li se administrează terapie mieloablativă urmată de transplant de măduvă osoasă, considerați a avea un risc crescut de neutropenie severă prelungită.

Siguranța și eficacitatea Grastofil sunt similare la adulții și copiii cărora li se administrează chimioterapie citotoxică.

Grastofil este indicat pentru mobilizarea celulelor progenitoare din sângele periferic (CPSP).

La pacienții, copii sau adulți, cu neutropenie congenitală severă, ciclică sau idiopatică, cu număr absolut de neutrofile (NAN)  $\leq 0,5 \times 10^9/l$  și cu antecedente de infecții severe sau recurente, este indicată administrarea îndelungată a Grastofil pentru a crește numărul de neutrofile și pentru a reduce incidența și durata evenimentelor legate de infecții.

Grastofil este indicat pentru tratamentul neutropeniei persistente (NAN mai mic sau egal cu  $1,0 \times 10^9/l$ ) la pacienții cu infecție HIV avansată, pentru a reduce riscul infecțiilor bacteriene, atunci când alte opțiuni terapeutice pentru neutropenie sunt neadecvate.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Grastofil trebuie administrat numai în colaborare cu un centru oncologic cu experiență legată de tratamentul cu factor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (G-CSF) și de hematologie și care dispune de facilitățile necesare pentru diagnostic. Procedurile de

mobilizare și afereză trebuie efectuate în colaborare cu un centru de hematologie - oncologie, cu suficientă experiență în acest domeniu și în care monitorizarea celulelor progenitoare hematopoietice poate fi efectuată corect.

### Chimioterapia citotoxică stabilită

#### Doze

Doza recomandată de Grastofil este de 0,5 MU/kg și zi (5 micrograme/kg și zi). Prima doză de Grastofil trebuie administrată la cel puțin 24 ore după chimioterapia citotoxică. În studiile clinice randomizate s-a utilizat o doză subcutanată de 230 micrograme/m<sup>2</sup> și zi (4,0 până la 8,4 micrograme/kg și zi).

Dozajul zilnic cu Grastofil trebuie continuat până când s-a depășit numărul minim așteptat de neutrofile la care nu apar reacții adverse, iar numărul de neutrofile a revenit în intervalul normal. În urma chimioterapiei stabilite pentru tumori solide, limfoame și leucemie limfoidă, se așteaptă ca durata tratamentului necesar pentru a îndeplini aceste criterii să fie de până la 14 zile. În urma tratamentului de inducție și consolidare pentru leucemia mieloidă acută, durata tratamentului poate fi substanțial mai lungă (până la 38 zile), în funcție de tipul, doza și schema chimioterapiei citotoxice utilizate.

La pacienții cărora li se administrează chimioterapie citotoxică, se observă de obicei o creștere tranzitorie a numărului de neutrofile la 1-2 zile de la inițierea terapiei cu Grastofil. Cu toate acestea, pentru un răspuns terapeutic susținut, terapia cu Grastofil nu trebuie întreruptă înainte ca numărul minim așteptat de neutrofile la care nu apar reacții adverse să fie depășit și numărul de neutrofile să revină în intervalul normal. Nu se recomandă întreruperea prematură a terapiei cu Grastofil înainte de momentul atingerii numărului minim așteptat de neutrofile la care nu apar reacții adverse.

#### Mod de administrare

Grastofil poate fi administrat sub formă de injecție zilnică subcutanată sau sub formă de perfuzie intravenoasă zilnică diluată cu soluție de glucoză 5%, administrată în decurs de 30 minute (vezi pct. 6.6). Calea de administrare subcutanată este preferată în majoritatea cazurilor. Un studiu în care s-a administrat o doză unică a scos în evidență faptul că doza administrată pe cale intravenoasă poate scădea durata efectului. Nu este clară relevanța clinică a acestei constatări în cazul administrării unor doze repetate. Alegerea căii de administrare trebuie să depindă de circumstanțele clinice individuale.

### Pacienți tratați cu terapie mieloablative urmată de transplant de măduvă osoasă.

#### Doze

Doza recomandată de inițiere a tratamentului cu Grastofil este de 1,0 MU/kg și zi (10 micrograme/kg și zi). Prima doză de Grastofil trebuie administrată la cel puțin 24 de ore după chimioterapia citotoxică și la cel puțin 24 de ore de la injecția/infuzia de măduvă.

Odată ce numărul minim de neutrofile la care nu apar reacții adverse a fost depășit, doza zilnică de Grastofil trebuie ajustată treptat, în funcție de răspunsul neutrofilelor, după cum urmează:

Număr absolut de neutrofile (NAN)	Ajustarea dozei de Grastofil
NAN > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L pentru 3 zile consecutiv	Reducere la 0,5 MU/kg și zi (5 micrograme/kg și zi)
În continuare, dacă NAN rămâne > 1 x 10 <sup>9</sup> /L pentru încă 3 zile consecutiv	Întreruperea tratamentului cu Grastofil
Dacă NAN scade la < 1 x 10 <sup>9</sup> /L în timpul perioadei de tratament, doza de Grastofil trebuie crescută din nou, conform pașilor de mai sus	
NAN = număr absolut de neutrofile	

#### Mod de administrare

Grastofil poate fi administrat sub formă de injecție/perfuzie intravenoasă cu durată de 30 de minute sau 24 ore sau prin injecție/perfuzie subcutanată continuă cu durată de 24 ore. Grastofil trebuie diluat în 20 ml de soluție de glucoză 5% (vezi pct. 6.6).

Pentru mobilizarea celulelor progenitoare din sângele periferic (CPSP) la pacienți cărora li se administrează terapie mielosupresivă sau mieloablativă, urmată de transplant de CPSP autologe

#### Doze

Pentru mobilizarea CPSP, doza recomandată de Grastofil, când este utilizat în monoterapie, este de 1,0 MU/kg și zi (10 micrograme/kg și zi), timp de 5–7 zile consecutiv. Planificarea în timp a leucaferezei: una sau două leucafereze în zilele 5 și 6 sunt adesea suficiente. În alte circumstanțe poate fi necesară o leucafereză suplimentară. Administrarea Grastofil trebuie menținută până la ultima leucafereză.

Doza recomandată de Grastofil pentru mobilizarea CPSP după chimioterapia mielosupresivă este de 0,5 MU/kg și zi (5 micrograme/kg și zi), din prima zi după terminarea chimioterapiei, până când numărul minim așteptat de neutrofile la care nu apar reacții adverse a fost depășit, iar numărul de neutrofile a revenit în intervalul normal. Leucafereza trebuie efectuată în timpul perioadei în care NAN crește de la  $< 0,5 \times 10^9/L$  la  $> 5,0 \times 10^9/L$ . Pentru pacienții cărora nu li s-a administrat chimioterapie extensivă, o singură leucafereză este adesea suficientă. În alte circumstanțe, este recomandată o leucafereză suplimentară.

#### Mod de administrare

*Grastofil pentru mobilizarea CPSP, la utilizarea în monoterapie*

Grastofil poate fi utilizat sub formă de perfuzie subcutanată continuă cu durată de 24 de ore sau injecție subcutanată. Pentru injecție/perfuzii, Grastofil trebuie diluat în 20 ml de soluție de glucoză 5% (vezi pct. 6.6).

*Grastofil pentru mobilizarea CPSP după chimioterapia mielosupresivă*

Grastofil trebuie administrat sub formă de injecție subcutanată.

Pentru mobilizarea CPSP la donatori normali înainte de transplantul de CPSP alogene

#### Doze

Pentru mobilizarea CPSP la donatorii normali, Grastofil trebuie administrat în doză de 1,0 MU/kg și zi (10 micrograme/kg și zi) timp de 4 - 5 zile consecutiv. Leucafereza trebuie începută în ziua 5 și continuată până în ziua 6, dacă este necesar, pentru a colecta  $4 \times 10^6$  celule CD34<sup>+</sup>/kg greutate corporală primitor.

#### Mod de administrare

Grastofil trebuie administrat sub formă de injecție subcutanată.

La pacienți cu neutropenie cronică severă (NCS)

#### Doze

Neutropenie congenitală: doza recomandată de inițiere a tratamentului este de 1,2 MU/kg și zi (12 micrograme/kg și zi), în doză unică sau în doze divizate.

Neutropenie idiopatică sau ciclică: doza recomandată de inițiere a tratamentului este de 0,5 MU/kg și zi (5 micrograme/kg și zi), în doză unică sau în doze divizate.

Ajustarea dozei: Grastofil trebuie administrat zilnic prin injecție subcutanată, până când numărul de neutrofile a fost atins și poate fi menținut la mai mult de  $1.5 \times 10^9/L$ . După obținerea răspunsului vizat, trebuie stabilită doza minimă eficientă pentru a menține această valoare. Administrarea zilnică pe termen lung este necesară pentru a menține un număr adecvat de neutrofile. După una sau două săptămâni de terapie, doza inițială poate fi dublată sau redusă la jumătate, în funcție de răspunsul pacientului. Ulterior, doza poate fi ajustată individual, la intervale de 1-2 săptămâni, pentru a menține numărul mediu de neutrofile între  $1.5 \times 10^9/L$  and  $10 \times 10^9/L$ . O schemă de creștere mai rapidă a dozei poate fi luată în considerare la pacienții care prezintă infecții severe. În studiile clinice, 97% dintre pacienții care au răspuns la tratament au prezentat un răspuns complet la doze  $\leq 2,4$  MU/kg și zi (24 micrograme/kg și zi). Siguranța pe termen lung a administrării Grastofil în doze de peste 2,4 MU/kg și zi (24 micrograme/kg și zi) la pacienții cu NCS nu a fost stabilită.

### Mod de administrare

Neutropenie congenitală, idiopatică sau ciclică: Grastofil trebuie administrat sub formă de injecție subcutanată.

### La pacienți cu infecție cu HIV

#### Doze

##### *Pentru remiterea neutropeniei*

Doza recomandată de inițiere a tratamentului cu Grastofil este de 0,1 MU/kg și zi (1 microgram/kg și zi) până la maxim 0,4 MU/kg și zi (4 micrograme/kg și zi) până la un număr normal este atins și poate fi menținut ( $NAN > 2,0 \times 10^9/L$ ). În studiile clinice,  $> 90\%$  dintre pacienți au răspuns la aceste doze, determinând inversarea neutropeniei într-o perioadă mediană de 2 zile.

La un număr mic de pacienți ( $< 10\%$ ), doze de până la 1,0 MU/kg și zi (10 micrograme/kg și zi), au fost necesare pentru a obține remisia neutropeniei.

##### *Pentru menținerea numărului normal de neutrofile*

Când s-a obținut remisia neutropeniei, trebuie stabilită doza minimă eficientă pentru a menține un număr normal de neutrofile. Se recomandă ajustarea dozei inițiale prin administrarea la intervale de două zile a dozei de 30 MU pe zi (300 micrograme pe zi). Poate fi necesară ajustarea ulterioară a dozei, în funcție de numărul absolut de neutrofile (NAN) al pacientului, pentru a menține numărul de neutrofile la valori  $> 2,0 \times 10^9/L$ . În studiile clinice, au fost necesare doze de 30 MU pe zi (300 micrograme/zi), timp de 1-7 zile pe săptămână, pentru a menține  $NAN > 2,0 \times 10^9/L$ , mediana frecvenței dozei fiind de 3 zile pe săptămână. Administrarea pe termen lung poate fi necesară pentru a menține  $NAN > 2,0 \times 10^9/L$ .

### Mod de administrare

Remiterea neutropeniei sau menținerea numărului normal de neutrofile: Grastofil trebuie administrat sub formă de injecție subcutanată.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Pacienți vârstnici*

Studiile clinice efectuate cu filgrastim au inclus un număr redus de pacienți vârstnici, însă nu s-au efectuat studii speciale la această grupă de pacienți și, prin urmare, nu se pot face recomandări specifice privind dozele.

#### *Pacienți cu insuficiență renală sau hepatică*

Studiile cu filgrastim la pacienții cu insuficiență severă a funcției renale sau hepatice demonstrează că acesta prezintă un profil farmacocinetic și farmacodinamic similar cu cel observat la subiecții sănătoși. Ajustarea dozei nu este necesară în aceste circumstanțe.

#### *Utilizarea la copii și adolescenți în cazuri de NCS și cancer*

Șaizeci și cinci de procente dintre pacienții studiați în programul de studii pentru NCS aveau vârsta sub 18 ani. Eficacitatea tratamentului a fost clară pentru această grupă de vârstă, care a inclus majoritatea pacienților cu neutropenie congenitală. Nu a existat nicio diferență aferentă profilurilor de siguranță pentru pacienții copii și adolescenți tratați pentru NCS.

Datele provenite din studiile clinice efectuate la copii și adolescenți indică faptul că siguranța și eficacitatea filgrastimului sunt similare atât la adulții, cât și la copiii și adolescenții cărora li se administrează chimioterapie citotoxică.

Recomandările privind dozele la copii și adolescenți sunt similare celor pentru adulții cărora li se administrează chimioterapie citotoxică mielosupresivă.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Trasabilitate

În scopul îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice, denumirea comercială și seria de fabricație ale medicamentului administrat trebuie înregistrate în mod clar.

#### Atenționări și precauții speciale pentru toate indicațiile

##### *Hipersensibilitate*

La pacienții tratați cu filgrastim s-a raportat hipersensibilitate, incluzând reacții anafilactice, care au apărut la tratamentul inițial sau ulterior. Administrarea filgrastimului trebuie oprită definitiv la pacienții cu hipersensibilitate semnificativă din punct de vedere clinic. Nu se administrează filgrastim la pacienții cu antecedente de hipersensibilitate la filgrastim sau pegfilgrastim.

##### *Reacții adverse pulmonare*

S-au raportat reacții adverse pulmonare, în special boală pulmonară interstițială, după administrarea G-CSF. Pacienții cu antecedente recente de infiltrate pulmonare sau pneumonie pot prezenta un risc crescut. Apariția unor semne pulmonare, cum sunt tusea, febra și dispneea, în asociere cu semne radiologice de infiltrate pulmonare și deteriorarea funcției pulmonare pot fi semne preliminare ale sindromului de detresă respiratorie acută (SDRA). Tratamentul cu filgrastim trebuie întrerupt și se va administra tratamentul adecvat.

##### *Glomerulonefrită*

S-a raportat glomerulonefrită la pacienții cărora li se administrează filgrastim și pegfilgrastim. În general, evenimentele de glomerulonefrită s-au remis după reducerea dozei sau oprirea administrării de filgrastim și pegfilgrastim. Se recomandă monitorizarea sumarului de urină.

##### *Sindrom de extravazare capilară*

Sindromul de extravazare capilară, care poate prezenta risc letal dacă se întârzie tratamentul, a fost raportat în urma administrării unui factor de stimulare a coloniilor de granulocite și se caracterizează prin hipotensiune, hipoalbuminemie, edem și hemoconcentrație. Pacienții cu sindromul de extravazare capilară trebuie monitorizați cu atenție și trebuie să li se administreze un tratament simptomatic standard, care ar putea include terapie intensivă (vezi pct. 4.8).

##### *Splenomegalie și ruptură splenică*

S-au raportat cazuri asimptomatice de splenomegalie și ruptură splenică la pacienți și donatori normali după administrarea de filgrastim. Unele cazuri de ruptură splenică au fost letale. Prin urmare, dimensiunea splinei trebuie monitorizată cu atenție (de exemplu, examen clinic, ultrasunete). Donatorii și/sau pacienții care raportează durere la nivelul părții superioare stângi a abdomenului sau durere la nivelul părții superioare a umărului, trebuie evaluați pentru detectarea rupturii splenice. S-a

consemnat faptul că reducerile dozei de filgrastim au încetinit sau oprit progresia măririi splinei la pacienții cu neutropenie cronică severă, iar la 3% dintre pacienți a fost necesară o splenectomie.

#### *Creșterea celulelor maligne*

Factorul de stimulare a coloniilor formatore de granulocite poate promova creșterea celulelor mieloides *in vitro* și pot fi observate efecte similare și la anumite celule non-mieloides *in vitro*.

#### *Sindrom mielodisplazic sau leucemie mieloidă cronică*

Siguranța și eficacitatea administrării filgrastimului la pacienți cu sindrom mielodisplazic sau cu leucemie granulocitară cronică nu au fost stabilite. Filgrastimul nu este indicat pentru utilizare în aceste afecțiuni. Trebuie acordată o atenție specială diagnosticului diferențial între transformarea blastilor din leucemia mieloidă cronică și leucemia mieloidă acută.

#### *Leucemie mieloidă acută*

Având în vedere datele limitate privind siguranța și eficacitatea la pacienții cu LMA secundară, filgrastimul trebuie administrat cu precauție. Siguranța și eficacitatea administrării filgrastimului la pacienții cu LMA *de novo* cu vârsta < 55 de ani cu date citogenetice cu prognostic bun [t (8; 21), t(15; 17) și inv(16)] nu au fost stabilite.

#### *Trombocitopenie*

S-a raportat trombocitopenie la pacienții cărora li se administrează filgrastim. Numărul de trombocite trebuie monitorizat cu atenție, în special în timpul primelor săptămâni de terapie cu filgrastim. Trebuie luată în considerare întreruperea temporară sau scăderea dozei de filgrastim la pacienții cu neutropenie cronică severă la care apare trombocitopenie (număr de trombocite < 100 x 10<sup>9</sup>/l).

#### *Leucocitoză*

La mai puțin de 5% dintre pacienții cu cancer cărora li s-a administrat filgrastim în doze mai mari de 0,3 MU/kg și zi (3 μg/kg și zi) s-au observat valori ale numărului leucocitelor egale cu 100 x 10<sup>9</sup>/L sau mai mari. Nu s-au raportat reacții adverse care să poată fi atribuite direct acestui grad de leucocitoză. Cu toate acestea, având în vedere riscurile potențiale asociate cu leucocitoză severă, în timpul terapiei cu filgrastim trebuie determinat numărul leucocitelor la intervale periodice. Dacă numărul leucocitelor depășește 50 x 10<sup>9</sup>/L după atingerea numărului minim așteptat la care nu apar reacții adverse, administrarea filgrastimului trebuie întreruptă imediat. În cazul administrării pentru mobilizarea CPSP, administrarea filgrastimului trebuie întreruptă sau doza acestuia trebuie redusă, dacă numărul leucocitelor crește > 70 x 10<sup>9</sup>/L.

#### *Imunogenitate*

Similar tuturor proteinelor terapeutice, există potențialul de imunogenitate. Frecvențele de generare a anticorpilor împotriva filgrastimului sunt în general scăzute. Apar anticorpi de legare, după cum se preconizează în cazul tuturor medicamentelor biologice; cu toate acestea, aceștia nu au fost asociați cu activitate de neutralizare până la momentul actual.

#### *Aortită*

Aortita a fost raportată la subiecți sănătoși și la pacienți diagnosticați cu cancer după administrarea G-CSF. Printre simptomele prezentate se numără febră, durere abdominală, stare generală de rău, durere la nivelul spatelui și creștere a valorilor markerilor inflamatori (de exemplu proteina C reactivă și numărul de globule albe din sânge). În majoritatea cazurilor, aortita a fost diagnosticată prin scanare CT și s-a vindecat după întreruperea administrării de G-CSF. Vezi și pct. 4.8.

#### Atenționări și precauții speciale asociate comorbidităților

##### *Precauții speciale în cazul trăsăturii siclemice sau al anemiei falciforme*

La pacienții cu trăsătură siclemică sau anemie falciformă cărora li s-a administrat filgrastim s-a raportat apariția unor crize de anemie falciformă, în unele cazuri letale. Medicii trebuie să exercite precauție la prescrierea filgrastimului la pacienți cu trăsătură siclemică sau anemie falciformă.

##### *Osteoporoză*

Monitorizarea densității oaselor poate fi indicată la pacienții cu osteopatii osteoporotice subiacente, care urmează terapie continuă cu filgrastim cu durată de peste 6 luni.

#### Precauții speciale la pacienții cu cancer

Filgrastimul nu trebuie utilizat pentru a crește doza de chimioterapie citotoxică peste doza prestabilită.

##### *Riscurile asociate cu doze crescute de chimioterapie*

Sunt necesare precauții speciale în ceea ce privește tratamentul pacienților cu doze mari de chimioterapie, deoarece nu s-a demonstrat îmbunătățirea evoluției tumorilor, iar dozele crescute de medicamente chimioterapice pot duce la toxicități crescute, incluzând efecte cardiace, pulmonare, neurologice și dermatologice (vedeți informațiile privind prescrierea pentru medicamentele chimioterapice specifice utilizate).

##### *Efectul chimioterapiei asupra eritrocitelor și trombocitelor*

Monoterapia cu filgrastim nu exclude trombocitopenia și anemia determinate de chimioterapia mielosupresivă. Din cauza posibilității administrării unor doze mai mari de chimioterapie (de exemplu doze complete, pe baza schemei prescrise), pacientul poate prezenta un risc mai mare de trombocitopenie și anemie. Se recomandă monitorizarea regulată a numărului de trombocite și a hematocritului. Trebuie luate măsuri speciale de precauție la administrarea în monoterapie sau în asociere a agenților chimioterapici despre care se știe că determină trombocitopenie severă.

S-a demonstrat că utilizarea CPSP mobilizate de către filgrastim reduce gravitatea și durata trombocitopeniei determinată de chimioterapia mielosupresivă sau mieloablativă.

##### *Sindrom mielodisplazic și leucemie acută mieloidă la pacienți cu cancer mamar și pulmonar*

În contextul unui studiu observațional ulterior punerii pe piață, sindromul mielodisplazic (SMD) și leucemia acută mieloidă (LAM) au fost asociate cu utilizarea medicamentului pegfilgrastim, un medicament G-CSF alternativ împreună cu chimioterapie și/sau radioterapie la pacienți cu cancer mamar și pulmonar. Nu a fost observată o asociere similară între filgrastim și SMD/LAM. Totuși, pacienții cu cancer mamar și pacienții cu cancer pulmonar trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de SMD/LAM.

##### *Alte precauții speciale*

Nu s-au studiat efectele filgrastimului la pacienții cu celule progenitoare mieloides reduse substanțial. Filgrastimul acționează în principal asupra precursorilor neutrofilelor, exercitându-și efectele prin creșterea numărului de neutrofile. Prin urmare, la pacienții cu număr redus de precursori, răspunsul neutrofilelor poate fi diminuat (cum sunt cei cărora li se administrează radioterapie pe suprafețe mari sau chimioterapie intensivă sau cei cu tumori infiltrate în măduva osoasă).

La pacienții cărora li s-au administrat doze mari de chimioterapie urmată de transplant s-au raportat tulburări vasculare, incluzând boală veno-ocluzivă și tulburări ale volumului de lichide.

Au existat raportări cu privire la boala grefă contra gazdă (BGcG) și decese la pacienți cărora li s-a administrat G-CSF după transplant alogen de măduvă osoasă (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Activitatea hematopoietică mărită a măduvei osoase, ca răspuns la terapia cu factor de creștere, a fost asociată cu radiografiile osoase modificate tranzitorii. Acest lucru trebuie luat în considerare atunci când se interpretează rezultatele radiografiilor osoase.

#### Precauții speciale la pacienții la care se efectuează mobilizarea CPSP

##### *Mobilizarea*

Nu există studii prospective randomizate care să compare cele două metode de mobilizare recomandate (filgrastim în monoterapie sau în asociere cu chimioterapia de mielosupresie), în cadrul aceleiași grupe de pacienți. Gradul de diferențiere între pacienți și între determinările în laborator ale



numărului celulelor CD34<sup>+</sup> semnifică faptul că efectuarea unei comparații directe între studii diferite este dificilă. În consecință, este dificil de recomandat o metodă optimă. Alegerea metodei de mobilizare trebuie luată în considerare în raport cu obiectivele generale ale tratamentului pentru un anumit pacient.

#### *Expunere anterioară la agenți citotoxici*

Pacienții cărora li s-a administrat anterior terapie mielosupresivă foarte intensă pot să nu prezinte o mobilizare suficientă a CPSP pentru a atinge numărul minim recomandat ( $\geq 2,0 \times 10^6$  celule CD34<sup>+</sup>/kg) sau accelerarea refacerii trombocitelor în aceeași măsură.

Unii agenți citotoxici prezintă toxicitate specială față de efectivul de celule progenitoare hematopoietice și pot afecta în mod negativ mobilizarea acestor celule. Agenți cum sunt melfalanul, carmustina (BCNU) și carboplatina pot scădea producția de celule progenitoare când sunt administrate pe perioade prelungite, înaintea încercărilor de mobilizare a celulelor progenitoare. Cu toate acestea, s-a demonstrat că administrarea de melfalan, carboplatină sau carmustină (BCNU) în asociere cu filgrastim este eficientă pentru mobilizarea celulelor progenitoare. Când se intenționează să se efectueze un transplant cu celule progenitoare din sângele periferic, se recomandă planificarea procedurii de mobilizare a celulelor stem încă de la începutul tratamentului pacientului. La acești pacienți, o atenție deosebită trebuie acordată numărului de celule progenitoare mobilizate înainte de administrarea chimioterapiei în doze mari. Dacă rezultatele sunt neadecvate, conform criteriilor menționate mai sus, trebuie avute în vedere tratamente alternative, care nu implică suport de celule progenitoare.

#### *Estimarea producției de celule progenitoare*

Pentru a estima numărul de celule progenitoare recoltate de la pacienții tratați cu filgrastim, o atenție deosebită trebuie acordată metodei de cuantificare. Rezultatele analizei numărului de celule CD34<sup>+</sup> prin citometrie în flux variază în funcție de metodologia precisă utilizată; în consecință, recomandările cu privire la estimările numerice, bazate pe studii la alte laboratoare, trebuie interpretate cu atenție.

Analiza statistică a relației dintre numărul de celule CD34<sup>+</sup> reperfuzate și ritmul de refacere a trombocitelor după chimioterapia în doze mari indică o relație complexă, dar continuă.

Recomandarea unor producții minime de  $\geq 2 \times 10^6$  celule CD34<sup>+</sup>/kg se bazează pe datele publicate, care demonstrează o refacere hematologică adecvată. Producțiile în exces față de aceste producții par a fi corelate cu o recuperare mai rapidă, cele mai mici, cu o refacere mai lentă.

#### Precauții speciale la donatorii normali la care se efectuează mobilizarea celulelor progenitoare din sângele periferic

Mobilizarea CPSP nu generează un avantaj clinic direct la donatorii normali și trebuie luată în considerare numai pentru transplantul de celule stem alogene.

Mobilizarea CPSP trebuie avută în vedere numai la donatorii care îndeplinesc criteriile de eligibilitate normale, clinice și de laborator, pentru donarea de celule stem, acordând o atenție specială valorilor hematologice și prezenței bolii infecțioase.

Siguranța și eficacitatea filgrastimului la donatorii normali cu vârsta sub 16 ani sau peste 60 ani nu au fost evaluate.

După administrarea de filgrastim și leucafereză s-a observat trombocitopenie tranzitorie (trombocite  $< 100 \times 10^9/L$ ) la 35% dintre subiecții studiați. Dintre aceștia, în două cazuri s-a raportat un număr de trombocite  $< 50 \times 10^9/L$ , atribuit procedurii de leucafereză.

Dacă este necesară mai mult de o leucafereză, trebuie acordată o atenție deosebită donatorilor cu număr de trombocite  $< 100 \times 10^9/L$  înaintea efectuării leucaferezei; în general, afereza nu trebuie efectuată în cazul unui număr de trombocite  $< 75 \times 10^9/L$ .

Leucafereza nu trebuie efectuată la donatorii cărora li s-a administrat tratament anticoagulant sau la cei cunoscuți cu anomalii ale hemostazei.

Donatorii cărora li se administrează G-CSF pentru mobilizarea CPSP trebuie monitorizați până când indicii hematologici revin la valori normale.

#### *Precauții speciale la primitorii de CPSP alogene mobilizate cu filgrastim*

Datele actuale indică faptul că interacțiunile imunologice între greșele CPSP alogene și primitor pot fi asociate cu un risc crescut de BGcG acută și cronică, comparativ cu transplantul de măduvă osoasă.

#### Precauții speciale la pacienții cu NCS

Filgrastim nu trebuie administrat la pacienți cu neutropenie congenitală severă, la care apare leucemie sau la care există dovezi de evoluție leucemică.

#### *Hemoleucograma*

Pot apărea și alte modificări ale celulelor sanguine, inclusiv anemie și creșteri tranzitorii ale celulelor progenitoare mieloide, care necesită monitorizarea atentă a numărului de celule.

#### *Transformarea în leucemie sau sindrom mielodisplazic*

Trebuie acordată o atenție deosebită diagnosticării neutropeniilor cronice severe (NCS), pentru a le diferenția de alte tulburări hematopoietice, cum sunt anemia aplastică, mielodisplazia și leucemia mieloidă. Înaintea tratamentului trebuie efectuată o hemoleucogramă completă și determinarea numărului trombocitelor, precum și o evaluare a morfologiei și a cariotipului măduvei osoase.

În studiile clinice, s-a observat o frecvență mică (aproximativ 3%) a sindroamelor mielodisplazice (SMD) sau a leucemiei la pacienți cu NCS, tratați cu filgrastim. Acest lucru a fost observat numai la pacienții cu neutropenie congenitală. SMD și leucemiile sunt complicații naturale ale bolii și prezintă o relație de natură necunoscută cu terapia cu filgrastim. Un subgrup de aproximativ 12% dintre pacienții cu rezultate normale la evaluările citogenetice efectuate la momentul inițial a prezentat ulterior anomalii, inclusiv monosomia 7, la evaluările repetate, de rutină. În prezent, nu se cunoaște dacă tratamentul pe termen lung la pacienții cu NCS predispune acești pacienți la anomalii citogenetice, SMD sau transformare leucemică. Se recomandă efectuarea unor examinări morfologice și citogenetice ale măduvei osoase la pacienți, la intervale regulate (aproximativ la intervale de 12 luni).

#### *Alte precauții speciale*

Trebuie excluse cauzele de neutropenie tranzitorie, cum sunt infecțiile virale.

Hematuria a fost frecventă, iar proteinuria a apărut la un număr mic de pacienți. Pentru a monitoriza aceste evenimente trebuie efectuate analize periodice ale urinei.

Siguranța și eficacitatea la nou-născuți și la pacienții cu neutropenie autoimună nu au fost stabilite.

#### Precauții speciale la pacienți cu infecție cu HIV

#### *Hemoleucograma*

Numărul absolut de neutrofile (NAN) trebuie monitorizat cu atenție, în special în timpul primelor săptămâni de terapie cu filgrastim. Unii pacienți pot răspunde foarte rapid și printr-o creștere considerabilă a numărului de neutrofile, în urma administrării dozei inițiale de filgrastim. Se recomandă ca NAN să fie măsurat zilnic, în primele 2-3 zile de administrare a filgrastimului. Ulterior, se recomandă ca NAN să fie măsurat cel puțin de două ori pe săptămână, în primele două săptămâni și apoi o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni în timpul terapiei de întreținere. În timpul administrării la intervale de două zile a dozei de 30 MU (300 micrograme) pe zi de

filgrastim, pot apărea fluctuații mari ale NAN al pacientului în timp. Pentru a determina valoarea pre-doză a NAN sau valoarea minimă a NAN la care nu apar reacții adverse pentru un pacient, se recomandă ca probele de sânge să fie recoltate pentru determinarea NAN imediat înaintea oricărei administrări programate de filgrastim.

#### *Riscul asociat cu dozele crescute de medicații mielosupresive*

Monoterapia cu filgrastim nu exclude trombocitopenia și anemia determinate de administrarea de medicamente mielosupresive. Ca rezultat al posibilității administrării unor doze mai mari sau a unui număr mai mare din aceste medicamente în timpul terapiei cu filgrastim, pacientul poate fi expus unui risc mai mare de apariție a trombocitopeniei și anemiei. Se recomandă monitorizarea periodică a numărului de celule sanguine (vezi mai sus).

#### *Infecții și afecțiuni maligne care provoacă mielosupresie*

Neutropenia poate fi determinată de infecții oportuniste ale măduvei osoase, cum sunt cele determinate de complexul *Mycobacterium avium* sau afecțiuni maligne cum este limfomul. La pacienții cu infecții ale măduvei osoase sau afecțiuni maligne, trebuie luată în considerare terapia adecvată pentru tratamentul afecțiunii subiacente, pe lângă administrarea de filgrastim pentru tratamentul neutropeniei. Nu s-au stabilit efectele filgrastimului asupra neutropeniei datorate infecțiilor măduvei osoase sau afecțiunilor maligne.

#### Toți pacienții

Acest medicament conține 50 mg sorbitol. Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament decât dacă este imperios necesar.

Este posibil ca sugarii și copiii de vârstă mică (cu vârsta sub 2 ani) să nu fie încă diagnosticați cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF). Este posibil ca medicamentele (care conțin sorbitol/fructoză) administrate intravenos să aibă un potențial letal și trebuie să fie contraindicate acestui grup de pacienți, exceptând cazul în care există o nevoie clinică imensă și nu sunt disponibile alternative.

Trebuie colectat un istoric detaliat de simptome de IEF al fiecărui pacient înainte de a i se administra acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Capacul acului de la seringă preumplută conține cauciuc natural uscat (un derivat al latexului), care poate determina reacții alergice.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Siguranța și eficacitatea administrării filgrastimului în aceeași zi în care s-a administrat chimioterapia citotoxică mielosupresivă nu au fost stabilite în mod definitiv. Având în vedere sensibilitatea celulelor mieloide aflate în diviziune rapidă, la chimioterapia citotoxică mielosupresivă, utilizarea filgrastimului nu este recomandată pe o perioadă de 24 ore înaintea chimioterapiei și 24 ore după chimioterapie. Datele preliminare de la un număr mic de pacienți tratați concomitent cu filgrastim și 5-fluorouracil indică faptul că poate fi exacerbată severitatea neutropeniei.

Interacțiunile posibile cu alți factori de creștere hematopoietici și cu citokine nu au fost încă investigate în studii clinice.

Deoarece litiul facilitează eliberarea de neutrofile, este posibil ca litiul să potențeze efectul filgrastimului. Cu toate că această interacțiune nu a fost studiată în mod specific, nu există dovezi cu privire la faptul că asemenea interacțiuni ar fi dăunătoare.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Datele provenite din utilizarea filgrastimului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere. S-a observat o incidență crescută a pierderii embrionilor la iepuri la expuneri clinice crescute de multe ori și în prezența toxicității materne (vezi pct. 5.3). Există raportări în literatura de specialitate care demonstrează că filgrastimul traversează placenta la femeile gravide.

Filgrastimul nu este recomandat în timpul sarcinii.

### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă filgrastimul / metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu filgrastim, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

### Fertilitatea

Filgrastimul nu a afectat performanța reproductivă sau fertilitatea la masculii sau femeile de șobolan (vezi pct. 5.3).

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Filgrastimul are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Poate apărea amețeală în urma administrării de filgrastim (vezi pct. 4.8).

## **4.8 Reacții adverse**

### Sumarul profilului de siguranță

Cele mai grave reacții adverse care pot apărea în timpul tratamentului cu filgrastim includ: reacție anafilactică, evenimente adverse pulmonare grave (incluzând pneumonie interstițială și SDRA), sindrom de extravazare capilară, splenomegalie severă/ruptură splenică, transformarea în sindrom mielodisplazic sau leucemie la pacienții cu NCS, BGcG la pacienții cărora li s-a efectuat transfer alogen de măduvă osoasă sau transplant de celule progenitoare din sângele periferic, și crize de anemie falciformă la pacienții cu anemie falciformă.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent sunt pirexia, durerea musculo-scheletică (care include durere osoasă, durere de spate, artralgie, mialgie, durere la nivelul membrelor, durere musculo-scheletică, durere musculo-scheletică toracică, durere de ceafă), anemie, vărsături și greață. În studiile clinice la pacienți cu cancer, durerea musculo-scheletică a fost ușoară sau moderată la 10% dintre pacienți și severă la 3% dintre pacienți.

### Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

Datele din tabelul de mai jos descriu reacțiile adverse din studiile clinice și raportările spontane. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe (MedDRA)	Reacții adverse			
	Foarte frecvente (≥ 1/10)	Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)	Mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și < 1/100)	Rare (≥ 1/10000 și < 1/1000)
<b>Infecții și infestări</b>		Sepsis  Bronșită  Infecție la nivelul căilor respiratorii superioare  Infecție a tractului urinar		
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	Trombocitopenie  Anemie	Splenomegalie <sup>a</sup>  Valoare scăzută a hemoglobinei <sup>c</sup>	Leucocitoză <sup>a</sup>	Ruptură splenică <sup>a</sup>  Criză de anemie falciformă
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			Hipersensibilitate  Hipersensibilitate la medicament <sup>a</sup>  Boala grefă contra gazdă <sup>b</sup>	Reacție anafilactică
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>		Scăderea apetitului alimentar <sup>a</sup>  Valori crescute ale lactat dehidrogenazei sanguine	Hiperuricemie  Valori crescute ale acidului uric sanguin	Valori scăzute ale glicemiei  Pseudogută <sup>a</sup> (Condrocalcinoză cu pirofosfat)  Tulburări ale volumului de lichide
<b>Tulburări psihiatrice</b>		Insomnie		
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Cefalee <sup>a</sup>	Amețeală  Hipoestezie  Parestezie		
<b>Tulburări vasculare</b>		Hipertensiune arterială  Hipotensiune arterială	Boală veno-ocluzivă <sup>d</sup>	Sindrom de extravazare capilară <sup>a</sup>  Aortită

Clasificare pe aparate, sisteme și organe (MedDRA)	Reacții adverse			
	Foarte frecvente (≥ 1/10)	Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)	Mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și < 1/100)	Rare (≥ 1/10000 și < 1/1000)
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>		Hemoptizie Dispnee Tuse <sup>a</sup> Durere orofaringiană <sup>a, e</sup> Epistaxis	Sindrom de detresă respiratorie acută <sup>a</sup> Insuficiență respiratorie <sup>a</sup> Edem pulmonar <sup>a</sup> Hemoragie pulmonară Boală pulmonară interstițială <sup>a</sup> Infiltrate pulmonare <sup>a</sup> Hipoxie	
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Diaree <sup>a, e</sup> Vărsături <sup>a, e</sup> Greață <sup>a</sup>	Durere bucală Constipație <sup>e</sup>		
<b>Tulburări hepatobiliare</b>		Hepatomegalie Valori crescute ale fosfatazei alcaline	Valori crescute ale aspartat aminotransferazei Valori crescute ale gama-glutamyl-transferazei	
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Alopecie <sup>a</sup>	Erupție cutanată tranzitorie <sup>a</sup> Eritem	Erupție cutanată maculo-papulară	Vasculită cutanată <sup>a</sup>  Sindrom Sweet (dermatoză neutrofilică febrilă acută)
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	Dureri musculo-scheletice <sup>c</sup>	Spasme musculare	Osteoporoză	Scăderea densității oaselor  Exacerbarea artritei reumatoide
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>		Disurie Hematurie	Proteinurie	Glomerulonefrită  Anomalii ale urinei

Clasificare pe aparate, sisteme și organe (MedDRA)	Reacții adverse			
	Foarte frecvente (≥ 1/10)	Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)	Mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și < 1/100)	Rare (≥ 1/10000 și < 1/1000)
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Oboseală <sup>a</sup>  Inflamație a mucoaselor <sup>a</sup>  Pirexie	Durere toracică <sup>a</sup>  Durere <sup>a</sup>  Astenie <sup>a</sup>  Stare generală de rău <sup>c</sup>  Edem periferic	Reacție la locul de injectare	
<b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b>		Reacție la transfuzie		

<sup>a</sup>vezi pct.: Descrierea câtorva reacții adverse

<sup>b</sup>Au existat raportări de BGcG și decese la pacienți după transplant alogen de măduvă osoasă (vezi pct. Descrierea reacțiilor adverse selectate)

<sup>c</sup>Include durere osoasă, durere de spate, artralgie, mialgie, durere la nivelul extremităților, durere musculo-scheletică, durere musculo-scheletică toracică, durere de ceafă

<sup>d</sup>Cazurile au fost observate în cadrul experienței de după punerea pe piață la pacienți la care s-a efectuat transplant de măduvă osoasă sau mobilizarea CPSP

<sup>e</sup>Evenimente adverse cu incidență mai crescută la pacienți cărora li s-a administrat filgrastim comparativ cu placebo, și asociate cu sechele ale patologiei maligne existente sau ale chimioterapiei citotoxice.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Hipersensibilitate*

S-au raportat reacții de tipul hipersensibilității, incluzând anafilaxie, erupții cutanate tranzitorii, urticarie, angioedem, dispnee și hipotensiune arterială, care au apărut în cazul tratamentului inițial sau al tratamentelor ulterioare în studiile clinice și în experienței de după punerea pe piață. În general, raportările au fost mai frecvente după administrarea intravenoasă. În unele cazuri, simptomele au reapărut la reluarea tratamentului, sugerând o relație cauzală. Tratamentul cu filgrastim trebuie întrerupt permanent la pacienții care prezintă o reacție alergică gravă.

##### *Evenimente adverse pulmonare*

În studiile clinice și în cadrul experienței de după punerea pe piață s-au raportat efecte adverse pulmonare, inclusiv boală pulmonară interstițială, edem pulmonar și infiltrate pulmonare, care au evoluat în unele cazuri spre insuficiență respiratorie sau sindrom de detresă respiratorie acută (SRDA), care pot fi letale (vezi pct. 4.4).

##### *Splenomegalie și ruptură splenică*

S-au raportat mai puțin frecvent cazuri de splenomegalie și ruptură splenică după administrarea de filgrastim. Unele cazuri de ruptură splenică au fost letale (vezi pct. 4.4).

##### *Sindrom de extravazare capilară*

Cazuri de sindrom de extravazare capilară au fost raportate în contextul utilizării unui factor de stimulare a coloniilor de granulocite. În general, aceste cazuri au apărut la pacienți care aveau boli maligne, aflate într-un stadiu avansat, și de sepsis și care luau multiple medicamente chimioterapice sau efectuau proceduri de hemaferază (vezi pct. 4.4).

##### *Vasculită cutanată*

S-a raportat vasculită cutanată la pacienții tratați cu filgrastim. Mecanismul vasculitei la pacienții la care se administrează filgrastim nu este cunoscut. Pe parcursul utilizării de lungă durată a

filgrastimului s-a raportat vasculită la 2% dintre pacienții cu NCS.

#### *Leucocitoză*

S-au observat leucocitoză ( $LEU > 50 \times 10^9/l$ ) la 41% dintre donatorii normali, și trombocitopenie tranzitorie (trombocite  $< 100 \times 10^9/l$ ), în urma tratamentului cu filgrastim și leucafereză, la 35% dintre donatori (vezi pct. 4.4).

#### *Sindrom Sweet*

S-au raportat cazuri de sindrom Sweet (dermatoză neutrofilică febrilă acută) la pacienții tratați cu filgrastim.

#### *Pseudogută (condrocalcinoză cu pirofosfat)*

La pacienții cu cancer tratați cu filgrastim s-a raportat pseudogută (condrocalcinoză cu pirofosfat).

#### *BGcG*

Au existat raportări cu privire la boala grefă contra gazdă (BGcG) și decese la pacienți cărora li s-a administrat G-CSF după transplant alogen de măduvă osoasă (vezi pct. 4.8 și 5.1).

#### Copii și adolescenți

Datele provenite din studiile clinice efectuate cu filgrastim la copii și adolescenți indică faptul că siguranța și eficacitatea filgrastimului sunt similare atât la adulți, cât și la copiii cărora li se administrează chimioterapie citotoxică, sugerând faptul că nu există diferențe asociate vârstei în ceea ce privește farmacocinetica filgrastimului. Singurul eveniment raportat în mod constant a fost durerea musculo-scheletică, ceea ce nu diferă de experiența la populația adultă.

Nu există date suficiente pentru a evalua suplimentar utilizarea filgrastimului la subiecții copii și adolescenți.

#### Alte grupe speciale de pacienți

*Utilizare geriatrică* Nu au fost observate diferențe globale de siguranță sau eficacitate între subiecții peste 65 de ani, comparativ cu subiecții adulți tineri ( $> 18$  ani) care au primit chimioterapie citotoxică iar experiența clinică nu a identificat diferențe între răspunsurile pacienților adulți vârstnici și mai tineri. Nu există date suficiente pentru a evalua utilizarea filgrastimului la subiecții geriatrici, pentru alte indicații aprobate ale Grastofil.

#### *Pacienții cu NCS copii și adolescenți*

La pacienții copii și adolescenți cu neutropenie cronică severă cărora li s-a administrat tratament cronic cu filgrastim s-au raportat cazuri de densitate osoasă scăzută și osteoporoză.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

### **4.9 Supradozaj**

Efectele supradozajului cu Grastofil nu au fost stabilite. După întreruperea terapiei cu filgrastim, numărul de neutrofile circulante scade cu 50% în decurs de 1-2 zile și revine în limitele normale în decurs de 1-7 zile.



## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunostimulatoare, factori de stimulare a coloniilor, codul ATC: L03AA02

Grastofil este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

#### Efecte farmacodinamice

G-CSF uman este o glicoproteină care reglează producția și eliberarea de neutrofile funcționale din măduva osoasă. Grastofil, conținând r-metHuG-CSF (filgrastim), determină creșteri marcate ale numărului de neutrofile în sângele periferic în decurs de 24 ore, cu creșteri minore ale numărului monocitelor. La unii pacienți cu NCS, filgrastim poate determina, de asemenea, o creștere minoră a numărului de eozinofile și bazofile circulante, comparativ cu numărul inițial; unii dintre acești pacienți pot prezenta eozinofilie sau bazofilie înainte de tratament. La dozele recomandate, creșterea numărului de neutrofile este dependentă de doză. Neutrofilele produse ca răspuns la filgrastim au funcție normală sau crescută, așa cum s-a demonstrat în testele funcției chemotactice și fagocitare. După încheierea terapiei cu filgrastim, numărul de neutrofile circulante scade cu 50% în decurs de 1-2 zile și revine în limitele normale în 1-7 zile.

Utilizarea filgrastimului la pacienți cărora li se administrează chimioterapie citotoxică duce la reduceri semnificative ale incidenței, severității și duratei neutropeniei și a neutropeniei febrile. Tratamentul cu filgrastim reduce semnificativ durata neutropeniei febrile, utilizarea antibioticelor și spitalizarea după chimioterapia de inducție pentru leucemie mieloidă acută sau terapie mieloablativă urmată de transplant de măduvă osoasă. Incidența febrei și a infecțiilor documentate nu a fost redusă în niciunul din cazuri. Durata febrei nu a fost redusă la pacienții cărora li s-a efectuat terapie mieloablativă urmată de transplant de măduvă osoasă.

Utilizarea filgrastimului, fie în monoterapie, fie după chimioterapie, mobilizează celulele progenitoare hematopoietice în sângele periferic. Aceste CPSP autologe pot fi recoltate și infuzate după terapia citotoxică cu doze mari, fie în locul, fie ca supliment al transplantului de măduvă osoasă. Infuzia de CPSP accelerează recuperarea hematopoietică, reducând durata riscului de complicații hemoragice și necesarul de transfuzii de trombocite.

Primitorii de CPSP alogene mobilizate cu filgrastim au prezentat o recuperare hematologică semnificativ mai rapidă, ducând la o scădere semnificativă în timp a recuperării trombocitelor, nesuștinută prin transfuzii plachetare, în comparație cu transplantul de măduvă osoasă alogenă.

Un studiu european retrospectiv care a evaluat utilizarea G-CSF după transplantul de măduvă osoasă alogenă la pacienți cu leucemii acute a sugerat o creștere a riscului BGcG (boala grefă contra gazdă), a mortalității legate de tratament (MLT) și a mortalității când s-a administrat G-CSF. Într-un studiu internațional retrospectiv separat, la pacienți cu leucemie mieloidă acută și cronică, nu s-a evidențiat niciun efect asupra riscului de BGcG, MLT și de mortalitate. O meta-analiză a studiilor privind transplantul alogen, incluzând rezultatele a nouă studii clinice prospective randomizate, 8 studii retrospective și un studiu de caz controlat, nu a detectat un efect cu privire la riscurile de BGcG acută, BGcG cronică sau de mortalitate precoce legată de tratament.

Riscul relativ (ÎÎ 95%) de BGcG și MLT în urma tratamentului cu G-CSF după transplantul de măduvă osoasă (MO)					
Publicare	Perioada studiului	N	BGcG acută, de gradul II-IV	BGcG cronică	MLT
Meta-analiză (2003)	1986-2001 <sup>a</sup>	1198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)

<b>Riscul relativ (Î 95%) de BGcG și MLT în urma tratamentului cu G-CSF după transplantul de măduvă osoasă (MO)</b>					
<b>Publicare</b>	<b>Perioada studiului</b>	<b>N</b>	<b>BGcG acută, de gradul II-IV</b>	<b>BGcG cronică</b>	<b>MLT</b>
Studiu retrospectiv european (2004)	1992-2002 <sup>b</sup>	1789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Studiu retrospectiv internațional (2006)	1995-2000 <sup>b</sup>	2110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

<sup>a</sup>Analiza include studii care implică transplantul de măduvă osoasă (MO) în timpul acestei perioade; unele studii au utilizat GM-CSF

<sup>b</sup> Analiza include pacienți cărora li s-a efectuat transplant de MO în timpul acestei perioade

#### Utilizarea filgrastimului pentru mobilizarea CPSP la donatorii normali, înainte de transplantul de CPSP alogene

La donatorii normali, o doză de 10 micrograme/kg și zi administrată subcutanat, timp de 4-5 zile consecutiv, permite recoltarea a  $\geq 4 \times 10^6$  celule CD34<sup>+</sup>/kg de greutate corporală (GC) a primitorului, la majoritatea donatorilor, după două leucafereze.

Utilizarea filgrastimului la pacienți copii sau adulți cu NCS (neutropenie congenitală, ciclică și idiopatică, severă) induce o creștere susținută a numărului absolut de neutrofile în sângele periferic și o scădere a infecțiilor și evenimentelor legate de acestea.

Utilizarea filgrastimului la pacienții cu infecție cu HIV menține numărul normal de neutrofile pentru a permite administrarea dozelor corespunzătoare de medicamente antivirale și/sau a altor medicamente mielosupresive. Nu există dovezi privind faptul că pacienții cu infecție cu HIV, tratați cu filgrastim, ar prezenta o creștere a replicării HIV.

Ca și în cazul altor factori de creștere hematopoietici, G-CSF a prezentat *in vitro* proprietăți stimulatorie la nivelul celulelor endoteliale umane.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

În urma administrării subcutanate a dozelor recomandate, concentrațiile serice s-au menținut peste 10 ng/ml timp de 8-16 ore.

### Distribuție

Volumul de distribuție în sânge este de aproximativ 150 ml/kg.

### Eliminare

Clearance-ul filgrastimului s-a dovedit a urmări primul profil farmacocinetice atât după administrarea subcutanată, cât și după administrarea intravenoasă. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al filgrastimului este de aproximativ 3,5 ore, cu o rată a clearance-ului de aproximativ 0,6 ml/ min și kg. În urma administrării filgrastimului în perfuzie continuă pe o perioadă de până la 28 zile la pacienți în recuperare în urma transplantului autolog de măduvă osoasă nu au existat dovezi de acumulare a medicamentului, iar timpul de înjumătățire prin eliminare a avut valori comparabile.

### Linearitate

Există o corelație liniară pozitivă între doză și concentrația serică de filgrastim, administrat fie intravenos, fie subcutanat.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Filgrastim a fost studiat în cadrul unor studii privind toxicitatea după doze repetate cu durată de până la 1 an, care au indicat modificări care pot fi atribuite acțiunilor farmacologice așteptate, incluzând creșteri ale numărului leucocitelor, hiperplazie mieloidă la nivelul măduvei osoase, granulopoieză și mărirea splinei. Aceste modificări s-au remis toate după întreruperea tratamentului.

Efectele filgrastimului asupra dezvoltării prenatale au fost studiate la șobolani și șoareci. Administrarea intravenoasă de filgrastim (80  $\mu\text{g/kg}$  și zi) la iepuri în perioada organogenezei a fost materno-toxică și a crescut numărul avorturilor spontane, al pierderilor post-implantare și s-au observat mărimi medii ale puilor vii și greutăți fetale mai scăzute.

Pe baza datelor raportate pentru un alt produs pe bază de filgrastim, similar cu Grastofil, au existat constatări comparabile, plus un număr crescut de malformații fetale la 100  $\mu\text{g/kg}$  și zi), o doză materno-toxică, care corespunde unei expuneri sistemice de aproximativ 50-90 de ori mai mare decât expunerile observate la pacienții tratați cu doza clinică de 5  $\mu\text{g/kg}$  și zi. Valoarea la care nu s-au observat reacții adverse din punct de vedere al toxicității embrio-fetale în cadrul acestui studiu a fost de 10  $\mu\text{g/kg}$  și zi, care corespunde unei expuneri sistemice de aproximativ 3-5 ori mai mari decât expunerea observată la pacienții tratați cu doza clinică.

La femelele de șobolan gestante nu s-a observat toxicitate maternă sau fetală la doze de până la 575  $\mu\text{g/kg}$  și zi. Puii șobolanilor la care s-a administrat filgrastim în timpul perioadelor perinatale și de lactație au prezentat o întârziere a diferențierii externe și o întârziere a creșterii ( $\geq 20$   $\mu\text{g/kg}$  și zi), precum și o rată de supraviețuire ușor mai redusă (100  $\mu\text{g/kg}$  și zi).

Filgrastimul nu a avut niciun efect observat asupra fertilității masculilor sau femelelor de șobolan.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Acid acetic glacial  
Hidroxid de sodiu  
Sorbitol (E420)  
Polisorbat 80  
Apă pentru preparate injectabile.

### **6.2 Incompatibilități**

Filgrastim diluat poate fi adsorbit pe materiale din sticlă sau din plastic.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

Stabilitatea chimică și fizică a soluției în timpul utilizării, diluată pentru injecție/perfuzie, a fost demonstrată timp de 24 ore, la 2 °C-8 °C. Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, condițiile și perioada de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu ar trebui să depășească 24 ore la 2 °C-8 °C, cu excepția cazului în care diluarea a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate.

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2 °C-8 °C). A nu se congela.

A se ține seringă în cutie pentru a fi protejată de lumină.

Expunerea accidentală unică la temperaturi de congelare nu afectează în mod negativ stabilitatea Grastofil. Dacă expunerea a fost mai lungă de 24 ore sau soluția a fost congelată mai mult de o singură dată, Grastofil nu trebuie utilizat.

În perioada de valabilitate și în scopul utilizării în ambulatoriu, pacientul poate scoate Grastofil din frigider și îl poate păstra la temperatura camerei (nu peste 25°C), o singură dată pentru maximum 15 zile. La sfârșitul acestei perioade, Grastofil nu trebuie pus înapoi în frigider și trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului diluat, vezi pct. 6.3.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Seringă preumplută din sticlă de tip I cu ac din oțel inoxidabil montat permanent în vârf și diviziuni de 1/40 marcate pe rezervor, începând cu 0,1 ml, până la capacitatea de 1 ml. Capacul acului de la seringă preumplută conține cauciuc natural uscat (latex, vezi pct. 4.4). Fiecare seringă preumplută conține 0,5 ml de soluție.

Mărimi de ambalaj: cutii conținând 1 sau 5 seringi preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Dacă este necesar, Grastofil poate fi diluat cu soluție injectabilă/perfuzabilă de glucoză 5%. Nu se recomandă sub nicio formă diluarea la o concentrație finală mai mică de 0,2 MU (2 µg) pe ml.

Soluția trebuie inspectată vizual înainte de utilizare. Trebuie utilizate numai soluții limpezi, fără particule. Nu agitați seringă preumplută.

Pentru pacienții cărora li se administrează filgrastim diluat la concentrații < 1,5 MU (15 µg) pe ml, trebuie adăugată albumină serică umană (ASU) până la o concentrație finală de 2 mg/ml. Exemplu: La un volum final de injectare de 20 ml, dozele totale de filgrastim mai mici de 30 MU (300 µg) trebuie administrate cu adăugarea a 0,2 ml de soluție de albumină serică umană 200 mg/ml (20%). Grastofil nu conține niciun agent de conservare. Având în vedere existența unui posibil risc de contaminare cu microbi, seringile preumplute Grastofil sunt de unică folosință.

Atunci când este diluat cu soluție de glucoză 5%, Grastofil este compatibil cu sticla și cu o varietate de materiale plastice, incluzând PVC, poliolefină (un copolimer al polipropilenei și polietilenei) și polipropilenă.

#### **Eliminare**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spania

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/13/877/001

EU/1/13/877/002

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 18 octombrie 2013

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 4 octombrie 2018

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Grastofil 48 MU/0,5 ml soluție injectabilă/perfuzabilă în seringă preumplută

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută conține 48 de milioane de unități (MU)/480 micrograme de filgrastim în soluție de 0,5 ml (0,960 mg/ml) injectabilă sau perfuzabilă.

Filgrastim este un factor uman de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite metionil recombinant produs în *Escherichia coli* (BL21) prin tehnologia ADN-ului recombinant.

### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare ml de soluție conține sorbitol (E420) 50 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă/perfuzabilă.

Soluție limpede, incoloră.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Grastofil este indicat pentru reducerea duratei neutropeniei și a incidenței neutropeniei febrile la pacienți tratați cu chimioterapie citotoxică stabilită pentru tumori maligne (cu excepția leucemiei mieloide cronice și a sindroamelor mielodisplazice) și pentru reducerea duratei neutropeniei la pacienți cărora li se administrează terapie mieloablativă urmată de transplant de măduvă osoasă, considerați a avea un risc crescut de neutropenie severă prelungită.

Siguranța și eficacitatea Grastofil sunt similare la adulții și copiii cărora li se administrează chimioterapie citotoxică.

Grastofil este indicat pentru mobilizarea celulelor progenitoare din sângele periferic (CPSP).

La pacienții, copii sau adulți, cu neutropenie congenitală severă, ciclică sau idiopatică, cu număr absolut de neutrofile (NAN)  $\leq 0,5 \times 10^9/l$  și cu antecedente de infecții severe sau recurente, este indicată administrarea îndelungată a Grastofil pentru a crește numărul de neutrofile și pentru a reduce incidența și durata evenimentelor legate de infecții.

Grastofil este indicat pentru tratamentul neutropeniei persistente (NAN mai mic sau egal cu  $1,0 \times 10^9/l$ ) la pacienții cu infecție HIV avansată, pentru a reduce riscul infecțiilor bacteriene, atunci când alte opțiuni terapeutice pentru neutropenie sunt neadecvate.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Grastofil trebuie administrat numai în colaborare cu un centru oncologic cu experiență legată de tratamentul cu factor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (G-CSF) și de hematologie și care dispune de facilitățile necesare pentru diagnostic. Procedurile de

mobilizare și afereză trebuie efectuate în colaborare cu un centru de hematologie - oncologie, cu suficientă experiență în acest domeniu și în care monitorizarea celulelor progenitoare hematopoietice poate fi efectuată corect.

### Chimioterapia citotoxică stabilită

#### Doze

Doza recomandată de Grastofil este de 0,5 MU/kg și zi (5 micrograme/kg și zi). Prima doză de Grastofil trebuie administrată la cel puțin 24 ore după chimioterapia citotoxică. În studiile clinice randomizate s-a utilizat o doză subcutanată de 230 micrograme/m<sup>2</sup> și zi (4,0 până la 8,4 micrograme/kg și zi).

Dozajul zilnic cu Grastofil trebuie continuat până când s-a depășit numărul minim așteptat de neutrofile la care nu apar reacții adverse, iar numărul de neutrofile a revenit în intervalul normal. În urma chimioterapiei stabilite pentru tumori solide, limfoame și leucemie limfoidă, se așteaptă ca durata tratamentului necesar pentru a îndeplini aceste criterii să fie de până la 14 zile. În urma tratamentului de inducție și consolidare pentru leucemia mieloidă acută, durata tratamentului poate fi substanțial mai lungă (până la 38 zile), în funcție de tipul, doza și schema chimioterapiei citotoxice utilizate.

La pacienții cărora li se administrează chimioterapie citotoxică, se observă de obicei o creștere tranzitorie a numărului de neutrofile la 1-2 zile de la inițierea terapiei cu Grastofil. Cu toate acestea, pentru un răspuns terapeutic susținut, terapia cu Grastofil nu trebuie întreruptă înainte ca numărul minim așteptat de neutrofile la care nu apar reacții adverse să fie depășit și numărul de neutrofile să revină în intervalul normal. Nu se recomandă întreruperea prematură a terapiei cu Grastofil înainte de momentul atingerii numărului minim așteptat de neutrofile la care nu apar reacții adverse.

#### Mod de administrare

Grastofil poate fi administrat sub formă de injecție zilnică subcutanată sau sub formă de perfuzie intravenoasă zilnică diluată cu soluție de glucoză 5%, administrată în decurs de 30 minute (vezi pct. 6.6). Calea de administrare subcutanată este preferată în majoritatea cazurilor. Un studiu în care s-a administrat o doză unică a scos în evidență faptul că doza administrată pe cale intravenoasă poate scădea durata efectului. Nu este clară relevanța clinică a acestei constatări în cazul administrării unor doze repetate. Alegerea căii de administrare trebuie să depindă de circumstanțele clinice individuale.

### Pacienți tratați cu terapie mieloablative urmată de transplant de măduvă osoasă

#### Doze

Doza recomandată de inițiere a tratamentului cu Grastofil este de 1,0 MU/kg și zi (10 micrograme/kg și zi). Prima doză de Grastofil trebuie administrată la cel puțin 24 de ore după chimioterapia citotoxică și la cel puțin 24 de ore de la injecția/infuzia de măduvă.

Odată ce numărul minim de neutrofile la care nu apar reacții adverse a fost depășit, doza zilnică de Grastofil trebuie ajustată treptat, în funcție de răspunsul neutrofilelor, după cum urmează:

Număr absolut de neutrofile (NAN)	Ajustarea dozei de Grastofil
NAN > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L pentru 3 zile consecutiv	Reducere la 0,5 MU/kg și zi (5 micrograme/kg și zi)
În continuare, dacă NAN rămâne > 1 x 10 <sup>9</sup> /L pentru încă 3 zile consecutiv	Întreruperea tratamentului cu Grastofil
Dacă NAN scade la < 1 x 10 <sup>9</sup> /L în timpul perioadei de tratament, doza de Grastofil trebuie crescută din nou, conform pașilor de mai sus	
NAN = număr absolut de neutrofile	

#### Mod de administrare

Grastofil poate fi administrat sub formă de injecție/perfuzie intravenoasă cu durată de 30 de minute sau 24 ore sau prin injecție/perfuzie subcutanată continuă cu durată de 24 ore. Grastofil trebuie diluat în 20 ml de soluție de glucoză 5% (vezi pct. 6.6).

Pentru mobilizarea celulelor progenitoare din sângele periferic (CPSP) la pacienți cărora li se administrează terapie mielosupresivă sau mieloablativă, urmată de transplant de CPSP autologe

#### Doze

Pentru mobilizarea CPSP, doza recomandată de Grastofil, când este utilizat în monoterapie, este de 1,0 MU/kg și zi (10 micrograme/kg și zi), timp de 5–7 zile consecutiv. Planificarea în timp a leucaferezei: una sau două leucafereze în zilele 5 și 6 sunt adesea suficiente. În alte circumstanțe pot fi necesare leucafereze suplimentare. Administrarea Grastofil trebuie menținută până la ultima leucafereză.

Doza recomandată de Grastofil pentru mobilizarea CPSP după chimioterapia mielosupresivă este de 0,5 MU/kg și zi (5 micrograme/kg și zi), din prima zi după terminarea chimioterapiei, până când numărul minim așteptat de neutrofile la care nu apar reacții adverse a fost depășit, iar numărul de neutrofile a revenit în intervalul normal. Leucafereza trebuie efectuată în timpul perioadei în care NAN crește de la  $< 0,5 \times 10^9/L$  la  $> 5,0 \times 10^9/L$ . Pentru pacienții cărora nu li s-a administrat chimioterapie extensivă, o singură leucafereză este adesea suficientă. În alte circumstanțe, este recomandată o leucafereză suplimentară.

#### Mod de administrare

*Grastofil pentru mobilizarea CPSP, la utilizarea în monoterapie*

Grastofil poate fi utilizat sub formă de perfuzie subcutanată continuă cu durată de 24 de ore sau injecție subcutanată. Pentru injecție/perfuzii, Grastofil trebuie diluat în 20 ml de soluție de glucoză 5% (vezi pct. 6.6).

*Grastofil pentru mobilizarea CPSP după chimioterapia mielosupresivă*

Grastofil trebuie administrat sub formă de injecție subcutanată.

Pentru mobilizarea CPSP la donatori normali înainte de transplantul de CPSP alogene

#### Doze

Pentru mobilizarea CPSP la donatorii normali, Grastofil trebuie administrat în doză de 1,0 MU/kg și zi (10 micrograme/kg și zi) timp de 4 - 5 zile consecutiv. Leucafereza trebuie începută în ziua 5 și continuată până în ziua 6, dacă este necesar, pentru a colecta  $4 \times 10^6$  celule CD34<sup>+</sup>/kg greutate corporală primitor.

#### Mod de administrare

Grastofil trebuie administrat sub formă de injecție subcutanată.

La pacienți cu neutropenie cronică severă (NCS)

#### Doze

Neutropenie congenitală: doza recomandată de inițiere a tratamentului este de 1,2 MU/kg și zi (12 micrograme/kg și zi), în doză unică sau în doze divizate.

Neutropenie idiopatică sau ciclică: doza recomandată de inițiere a tratamentului este de 0,5 MU/kg și zi (5 micrograme/kg și zi), în doză unică sau în doze divizate.



Ajustarea dozei: Grastofil trebuie administrat zilnic prin injecție subcutanată, până când numărul de neutrofile a fost atins și poate fi menținut la mai mult de  $1.5 \times 10^9/L$ . După obținerea răspunsului vizat, trebuie stabilită doza minimă eficientă pentru a menține această valoare. Administrarea zilnică pe termen lung este necesară pentru a menține un număr adecvat de neutrofile. După una sau două săptămâni de terapie, doza inițială poate fi dublată sau redusă la jumătate, în funcție de răspunsul pacientului. Ulterior, doza poate fi ajustată individual, la intervale de 1-2 săptămâni, pentru a menține numărul mediu de neutrofile între  $1.5 \times 10^9/L$  and  $10 \times 10^9/L$ . O schemă de creștere mai rapidă a dozei poate fi luată în considerare la pacienții care prezintă infecții severe. În studiile clinice, 97% dintre pacienții care au răspuns la tratament au prezentat un răspuns complet la doze  $\leq 2,4$  MU/kg și zi (24 micrograme/kg și zi). Siguranța pe termen lung a administrării Grastofil în doze de peste 2,4 MU/kg și zi (24 micrograme/kg și zi) la pacienții cu NCS nu a fost stabilită.

### Mod de administrare

Neutropenie congenitală, idiopatică sau ciclică: Grastofil trebuie administrat sub formă de injecție subcutanată.

### La pacienți cu infecție cu HIV

#### Doze

##### *Pentru remiterea neutropeniei*

Doza recomandată de inițiere a tratamentului cu Grastofil este de 0,1 MU/kg și zi (1 microgram/kg și zi) până la maxim 0,4 MU/kg și zi (4 micrograme/kg și zi) până la un număr normal este atins și poate fi menținut ( $NAN > 2,0 \times 10^9/L$ ). În studiile clinice,  $> 90\%$  dintre pacienți au răspuns la aceste doze, determinând inversarea neutropeniei într-o perioadă mediană de 2 zile.

La un număr mic de pacienți ( $< 10\%$ ), doze de până la 1,0 MU/kg și zi (10 micrograme/kg și zi), au fost necesare pentru a obține remisia neutropeniei.

##### *Pentru menținerea numărului normal de neutrofile*

Când s-a obținut remisia neutropeniei, trebuie stabilită doza minimă eficientă pentru a menține un număr normal de neutrofile. Se recomandă ajustarea dozei inițiale prin administrarea la intervale de două zile a dozei de 30 MU pe zi (300 micrograme pe zi). Poate fi necesară ajustarea ulterioară a dozei, în funcție de numărul absolut de neutrofile (NAN) al pacientului, pentru a menține numărul de neutrofile la valori  $> 2,0 \times 10^9/L$ . În studiile clinice, au fost necesare doze de 30 MU pe zi (300 micrograme/zi), timp de 1-7 zile pe săptămână, pentru a menține  $NAN > 2,0 \times 10^9/L$ , mediana frecvenței dozei fiind de 3 zile pe săptămână. Administrarea pe termen lung poate fi necesară pentru a menține  $NAN > 2,0 \times 10^9/L$ .

### Mod de administrare

Remiterea neutropeniei sau menținerea numărului normal de neutrofile: Grastofil trebuie administrat sub formă de injecție subcutanată.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Pacienți vârstnici*

Studiile clinice efectuate cu filgrastim au inclus un număr redus de pacienți vârstnici, însă nu s-au efectuat studii speciale la această grupă de pacienți și, prin urmare, nu se pot face recomandări specifice privind dozele.

#### *Pacienți cu insuficiență renală sau hepatică*

Studiile cu filgrastim la pacienții cu insuficiență severă a funcției renale sau hepatice demonstrează că acesta prezintă un profil farmacocinetic și farmacodinamic similar cu cel observat la subiecții sănătoși. Ajustarea dozei nu este necesară în aceste circumstanțe.

#### *Utilizarea la copii și adolescenți în cazuri de NCS și cancer*

Saizeci și cinci de procente dintre pacienții studiați în programul de studii pentru NCS aveau vârsta sub 18 ani. Eficacitatea tratamentului a fost clară pentru această grupă de vârstă, care a inclus majoritatea pacienților cu neutropenie congenitală. Nu a existat nicio diferență aferentă profilurilor de siguranță pentru pacienții copii și adolescenți tratați pentru NCS.

Datele provenite din studiile clinice efectuate la copii și adolescenți indică faptul că siguranța și eficacitatea filgrastimului sunt similare atât la adulții, cât și la copiii și adolescenții cărora li se administrează chimioterapie citotoxică.

Recomandările privind dozele la copii și adolescenți sunt similare celor pentru adulții cărora li se administrează chimioterapie citotoxică mielosupresivă.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Trasabilitate

În scopul îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice, denumirea comercială și seria de fabricație ale medicamentului administrat trebuie înregistrate în mod clar.

#### Atenționări și precauții speciale pentru toate indicațiile

##### *Hipersensibilitate*

La pacienții tratați cu filgrastim s-a raportat hipersensibilitate, incluzând reacții anafilactice, care au apărut la tratamentul inițial sau ulterior. Administrarea filgrastimului trebuie oprită definitiv la pacienții cu hipersensibilitate semnificativă din punct de vedere clinic. Nu se administrează filgrastim la pacienții cu antecedente de hipersensibilitate la filgrastim sau pegfilgrastim.

##### *Reacții adverse pulmonare*

S-au raportat reacții adverse pulmonare, în special boală pulmonară interstițială, după administrarea G-CSF. Pacienții cu antecedente recente de infiltrate pulmonare sau pneumonie pot prezenta un risc crescut. Apariția unor semne pulmonare, cum sunt tusea, febra și dispneea, în asociere cu semne radiologice de infiltrate pulmonare și deteriorarea funcției pulmonare pot fi semne preliminare ale sindromului de detresă respiratorie acută (SDRA). Tratamentul cu filgrastim trebuie întrerupt și se va administra tratamentul adecvat.

##### *Glomerulonefrită*

S-a raportat glomerulonefrită la pacienții cărora li se administrează filgrastim și pegfilgrastim. În general, evenimentele de glomerulonefrită s-au remis după reducerea dozei sau oprirea administrării de filgrastim și pegfilgrastim. Se recomandă monitorizarea sumarului de urină.

##### *Sindrom de extravazare capilară*

Sindromul de extravazare capilară, care poate prezenta risc letal dacă se întârzie tratamentul, a fost raportat în urma administrării unui factor de stimulare a coloniilor de granulocite și se caracterizează prin hipotensiune, hipoalbumemie, edem și hemoconcentrație. Pacienții cu sindromul de extravazare capilară trebuie monitorizați cu atenție și trebuie să li se administreze un tratament simptomatic standard, care ar putea include terapia intensivă (vezi pct. 4.8).

##### *Splenomegalie și ruptură splenică*

S-au raportat cazuri asimptomatice de splenomegalie și ruptură splenică la pacienți și donatori normali după administrarea de filgrastim. Unele cazuri de ruptură splenică au fost letale. Prin urmare, dimensiunea splinei trebuie monitorizată cu atenție (de exemplu, examen clinic, ultrasunete). Donatorii și/sau pacienții care raportează durere la nivelul părții superioare stângi a abdomenului sau

durere la nivelul părții superioare a umărului, trebuie evaluați pentru detectarea rupturii splenice. S-a consemnat faptul că reducerile dozei de filgrastim au încetinit sau oprit progresia măririi splinei la pacienții cu neutropenie cronică severă, iar la 3% dintre pacienți a fost necesară o splenectomie.

#### *Creșterea celulelor maligne*

Factorul de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite poate promova creșterea celulelor mieloides *in vitro* și pot fi observate efecte similare și la anumite celule non-mieloides *in vitro*.

#### *Sindrom mielodisplazic sau leucemie mieloidă cronică*

Siguranța și eficacitatea administrării filgrastimului la pacienți cu sindrom mielodisplazic sau cu leucemie granulocitară cronică nu au fost stabilite. Filgrastimul nu este indicat pentru utilizare în aceste afecțiuni. Trebuie acordată o atenție specială diagnosticului diferențial între transformarea blasturilor din leucemia mieloidă cronică și leucemia mieloidă acută.

#### *Leucemie mieloidă acută*

Având în vedere datele limitate privind siguranța și eficacitatea la pacienții cu LMA secundară, filgrastimul trebuie administrat cu precauție. Siguranța și eficacitatea administrării filgrastimului la pacienții cu LMA *de novo* cu vârsta < 55 de ani cu date citogenetice cu prognostic bun [t (8; 21), t(15; 17) și inv(16)] nu au fost stabilite.

#### *Trombocitopenie*

S-a raportat trombocitopenie la pacienții cărora li se administrează filgrastim. Numărul de trombocite trebuie monitorizat cu atenție, în special în timpul primelor săptămâni de terapie cu filgrastim. Trebuie luată în considerare întreruperea temporară sau scăderea dozei de filgrastim la pacienții cu neutropenie cronică severă la care apare trombocitopenie (număr de trombocite < 100 x 10<sup>9</sup>/l).

#### *Leucocitoză*

La mai puțin de 5% dintre pacienții cu cancer cărora li s-a administrat filgrastim în doze mai mari de 0,3 MU/kg și zi (3 μg/kg și zi) s-au observat valori ale numărului leucocitelor egale cu 100 x 10<sup>9</sup>/L sau mai mari. Nu s-au raportat reacții adverse care să poată fi atribuite direct acestui grad de leucocitoză. Cu toate acestea, având în vedere riscurile potențiale asociate cu leucocitoză severă, în timpul terapiei cu filgrastim trebuie determinat numărul leucocitelor la intervale periodice. Dacă numărul leucocitelor depășește 50 x 10<sup>9</sup>/L după atingerea numărului minim așteptat la care nu apar reacții adverse, administrarea filgrastimului trebuie întreruptă imediat. În cazul administrării pentru mobilizarea CPSP, administrarea filgrastimului trebuie întreruptă sau doza acestuia trebuie redusă, dacă numărul leucocitelor crește > 70 x 10<sup>9</sup>/L.

#### *Imunogenitate*

Similar tuturor proteinelor terapeutice, există potențialul de imunogenitate. Frecvențele de generare a anticorpilor împotriva filgrastimului sunt în general scăzute. Apar anticorpi de legare, după cum se preconizează în cazul tuturor medicamentelor biologice; cu toate acestea, aceștia nu au fost asociați cu activitate de neutralizare până la momentul actual.

#### *Aortită*

Aortita a fost raportată la subiecți sănătoși și la pacienți diagnosticați cu cancer după administrarea G-CSF. Printre simptomele prezentate se numără febră, durere abdominală, stare generală de rău, durere la nivelul spatelui și creștere a valorilor markerilor inflamatori (de exemplu proteina C reactivă și numărul de globule albe din sânge). În majoritatea cazurilor, aortita a fost diagnosticată prin scanare CT și s-a vindecat după întreruperea administrării de G-CSF. Vezi și pct. 4.8.

#### Atenționări și precauții speciale asociate comorbidităților

##### *Precauții speciale în cazul trăsăturii siclemice sau al anemiei falciforme*

La pacienții cu trăsătură siclemică sau anemie falciformă cărora li s-a administrat filgrastim s-a raportat apariția unor crize de anemie falciformă, în unele cazuri letale. Medicii trebuie să exercite precauție la prescrierea filgrastimului la pacienți cu trăsătură siclemică sau anemie falciformă.

### *Osteoporoză*

Monitorizarea densității oaselor poate fi indicată la pacienții cu osteopatii osteoporotice subiacente, care urmează terapie continuă cu filgrastim cu durată de peste 6 luni.

### Precauții speciale la pacienții cu cancer

Filgrastimul nu trebuie utilizat pentru a crește doza de chimioterapie citotoxică peste doza prestabilită.

### *Riscurile asociate cu doze crescute de chimioterapie*

Sunt necesare precauții speciale în ceea ce privește tratamentul pacienților cu doze mari de chimioterapie, deoarece nu s-a demonstrat îmbunătățirea evoluției tumorilor, iar dozele crescute de medicamente chimioterapice pot duce la toxicități crescute, incluzând efecte cardiace, pulmonare, neurologice și dermatologice (vedeti informațiile privind prescrierea pentru medicamentele chimioterapice specifice utilizate).

### *Efectul chimioterapiei asupra eritrocitelor și trombocitelor*

Monoterapia cu filgrastim nu exclude trombocitopenia și anemia determinate de chimioterapia mielosupresivă. Din cauza posibilității administrării unor doze mai mari de chimioterapie (de exemplu doze complete, pe baza schemei prescrise), pacientul poate prezenta un risc mai mare de trombocitopenie și anemie. Se recomandă monitorizarea regulată a numărului de trombocite și a hematocritului. Trebuie luate măsuri speciale de precauție la administrarea în monoterapie sau în asociere a agenților chimioterapici despre care se știe că determină trombocitopenie severă.

S-a demonstrat că utilizarea CPSP mobilizate de către filgrastim reduce gravitatea și durata trombocitopeniei determinată de chimioterapia mielosupresivă sau mieloablativă.

### *Sindrom mielodisplazic și leucemie acută mieloidă la pacienți cu cancer mamar și pulmonar*

În contextul unui studiu observațional ulterior punerii pe piață, sindromul mielodisplazic (SMD) și leucemia acută mieloidă (LAM) au fost asociate cu utilizarea medicamentului pegfilgrastim, un medicament G-CSF alternativ împreună cu chimioterapie și/sau radioterapie la pacienți cu cancer mamar și pulmonar. Nu a fost observată o asociere similară între filgrastim și SMD/LAM. Totuși, pacienții cu cancer mamar și pacienții cu cancer pulmonar trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de SMD/LAM.

### *Alte precauții speciale*

Nu s-au studiat efectele filgrastimului la pacienții cu celule progenitoare mieloidă reduse substanțial. Filgrastimul acționează în principal asupra precursorilor neutrofilelor, exercitându-și efectele prin creșterea numărului de neutrofile. Prin urmare, la pacienții cu număr redus de precursori, răspunsul neutrofilelor poate fi diminuat (cum sunt cei cărora li se administrează radioterapie pe suprafețe mari sau chimioterapie intensivă sau cei cu tumori infiltrate în măduva osoasă).

La pacienții cărora li s-au administrat doze mari de chimioterapie urmată de transplant s-au raportat tulburări vasculare, incluzând boală veno-ocluzivă și tulburări ale volumului de lichide.

Au existat raportări cu privire la boala grefă contra gazdă (BGcG) și decese la pacienți cărora li s-a administrat G-CSF după transplant alogen de măduvă osoasă (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Activitatea hematopoietică mărită a măduvei osoase, ca răspuns la terapia cu factor de creștere, a fost asociată cu radiografiile osoase modificate tranzitorii. Acest lucru trebuie luat în considerare atunci când se interpretează rezultatele radiografiilor osoase.

### Precauții speciale la pacienții la care se efectuează mobilizarea CPSP

### *Mobilizarea*

Nu există studii prospective randomizate care să compare cele două metode de mobilizare recomandate (filgrastim în monoterapie sau în asociere cu chimioterapie de mielosupresie), în cadrul

aceleași grupe de pacienți. Gradul de diferențiere între pacienți și între determinările în laborator ale numărului celulelor CD34<sup>+</sup> semnifică faptul că efectuarea unei comparații directe între studii diferite este dificilă. În consecință, este dificil de recomandat o metodă optimă. Alegerea metodei de mobilizare trebuie luată în considerare în raport cu obiectivele generale ale tratamentului pentru un anumit pacient.

#### *Expunere anterioară la agenți citotoxici*

Pacienții cărora li s-a administrat anterior terapie mielosupresivă foarte intensă pot să nu prezinte o mobilizare suficientă a CPSP pentru a atinge numărul minim recomandat ( $\geq 2,0 \times 10^6$  celule CD34<sup>+</sup>/kg) sau accelerarea refacerii trombocitelor în aceeași măsură.

Unii agenți citotoxici prezintă toxicitate specială față de efectivul de celule progenitoare hematopoietice și pot afecta în mod negativ mobilizarea acestor celule. Agenți cum sunt melfalanul, carmustina (BCNU) și carboplatina pot scădea producția de celule progenitoare când sunt administrate pe perioade prelungite, înaintea încercărilor de mobilizare a celulelor progenitoare. Cu toate acestea, s-a demonstrat că administrarea de melfalan, carboplatină sau carmustină (BCNU) în asociere cu filgrastim este eficientă pentru mobilizarea celulelor progenitoare. Când se intenționează să se efectueze un transplant cu celule progenitoare din sângele periferic, se recomandă planificarea procedurii de mobilizare a celulelor stem încă de la începutul tratamentului pacientului. La acești pacienți, o atenție deosebită trebuie acordată numărului de celule progenitoare mobilizate înainte de administrarea chimioterapiei în doze mari. Dacă rezultatele sunt neadecvate, conform criteriilor menționate mai sus, trebuie avute în vedere tratamente alternative, care nu implică suport de celule progenitoare.

#### *Estimarea producției de celule progenitoare*

Pentru a estima numărul de celule progenitoare recoltate de la pacienții tratați cu filgrastim, o atenție deosebită trebuie acordată metodei de cuantificare. Rezultatele analizei numărului de celule CD34<sup>+</sup> prin citometrie în flux variază în funcție de metodologia precisă utilizată; în consecință, recomandările cu privire la estimările numerice, bazate pe studii la alte laboratoare, trebuie interpretate cu atenție.

Analiza statistică a relației dintre numărul de celule CD34<sup>+</sup> reperfuzate și ritmul de refacere a trombocitelor după chimioterapia în doze mari indică o relație complexă, dar continuă.

Recomandarea unor producții minime de  $\geq 2 \times 10^6$  celule CD34<sup>+</sup>/kg se bazează pe datele publicate, care demonstrează o refacere hematologică adecvată. Producțiile în exces față de aceste producții par a fi corelate cu o recuperare mai rapidă, cele mai mici, cu o refacere mai lentă.

#### Precauții speciale la donatorii normali la care se efectuează mobilizarea celulelor progenitoare din sângele periferic

Mobilizarea CPSP nu generează un avantaj clinic direct la donatorii normali și trebuie luată în considerare numai pentru transplantul de celule stem alogene.

Mobilizarea CPSP trebuie avută în vedere numai la donatorii care îndeplinesc criteriile de eligibilitate normale, clinice și de laborator, pentru donarea de celule stem, acordând o atenție specială valorilor hematologice și prezenței bolii infecțioase.

Siguranța și eficacitatea filgrastimului la donatorii normali cu vârsta sub 16 ani sau peste 60 ani nu au fost evaluate.

După administrarea de filgrastim și leucafereză s-a observat trombocitopenie tranzitorie (trombocite  $< 100 \times 10^9/L$ ) la 35% dintre subiecții studiați. Dintre aceștia, în două cazuri s-a raportat un număr de trombocite  $< 50 \times 10^9/L$ , atribuit procedurii de leucafereză.

Dacă este necesară mai mult de o leucafereză, trebuie acordată o atenție deosebită donatorilor cu număr de trombocite  $< 100 \times 10^9/L$  înaintea efectuării leucaferezei; în general, afereza nu trebuie

efectuată în cazul unui număr de trombocite  $< 75 \times 10^9/L$ .

Leucafereza nu trebuie efectuată la donatorii cărora li s-a administrat tratament anticoagulant sau la cei cunoscuți cu anomalii cunoscute ale hemostazei.

Donatorii cărora li se administrează G-CSF pentru mobilizarea CPSP trebuie monitorizați până când indicii hematologici revin la valori normale.

#### *Precauții speciale la primitorii de CPSP alogene mobilizate cu filgrastim*

Datele actuale indică faptul că interacțiunile imunologice între grefele CPSP alogene și primitor pot fi asociate cu un risc crescut de BGcG acută și cronică, comparativ cu transplantul de măduvă osoasă.

#### Precauții speciale la pacienții cu NCS

Filgrastim nu trebuie administrat la pacienți cu neutropenie congenitală severă, la care apare leucemie sau la care există dovezi de evoluție leucemică.

#### *Hemoleucograma*

Pot apărea și alte modificări ale celulelor sanguine, inclusiv anemie și creșteri tranzitorii ale celulelor progenitoare mieloide, care necesită monitorizarea atentă a numărului de celule.

#### *Transformarea în leucemie sau sindrom mielodisplazic*

Trebuie acordată o atenție deosebită diagnosticării neutropeniilor cronice severe (NCS), pentru a le diferenția de alte tulburări hematopoietice, cum sunt anemia aplastică, mielodisplazia și leucemia mieloidă. Înaintea tratamentului trebuie efectuată o hemoleucogramă completă și determinarea numărului trombocitelor, precum și o evaluare a morfologiei și a cariotipului măduvei osoase.

În studiile clinice, s-a observat o frecvență mică (aproximativ 3%) a sindroamelor mielodisplazice (SMD) sau a leucemiei la pacienți cu NCS, tratați cu filgrastim. Acest lucru a fost observat numai la pacienții cu neutropenie congenitală. SMD și leucemiile sunt complicații naturale ale bolii și prezintă o relație de natură necunoscută cu terapia cu filgrastim. Un subgrup de aproximativ 12% dintre pacienții cu rezultate normale la evaluările citogenetice efectuate la momentul inițial a prezentat ulterior anomalii, inclusiv monosomia 7, la evaluările repetate, de rutină. În prezent, nu se cunoaște dacă tratamentul pe termen lung la pacienții cu NCS predispozează acești pacienți la anomalii citogenetice, SMD sau transformare leucemică. Se recomandă efectuarea unor examinări morfologice și citogenetice ale măduvei osoase la pacienți, la intervale regulate (aproximativ la intervale de 12 luni).

#### *Alte precauții speciale*

Trebuie excluse cauzele de neutropenie tranzitorie, cum sunt infecțiile virale.

Hematuria a fost frecventă, iar proteinuria a apărut la un număr mic de pacienți. Pentru a monitoriza aceste evenimente trebuie efectuate analize periodice ale urinei.

Siguranța și eficacitatea la nou-născuți și la pacienții cu neutropenie autoimună nu au fost stabilite.

#### Precauții speciale la pacienți cu infecție cu HIV

#### *Hemoleucograma*

Numărul absolut de neutrofile (NAN) trebuie monitorizat cu atenție, în special în timpul primelor săptămâni de terapie cu filgrastim. Unii pacienți pot răspunde foarte rapid și printr-o creștere considerabilă a numărului de neutrofile, în urma administrării dozei inițiale de filgrastim. Se recomandă ca NAN să fie măsurat zilnic, în primele 2-3 zile de administrare a filgrastimului. Ulterior, se recomandă ca NAN să fie măsurat cel puțin de două ori pe săptămână, în primele două

săptămâni și apoi o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni în timpul terapiei de întreținere. În timpul administrării la intervale de două zile a dozei de 30 MU (300 micrograme) pe zi de filgrastim, pot apărea fluctuații mari ale NAN al pacientului în timp. Pentru a determina valoarea pre-doză a NAN sau valoarea minimă a NAN la care nu apar reacții adverse pentru un pacient, se recomandă ca probele de sânge să fie recoltate pentru determinarea NAN imediat înaintea oricărei administrări programate de filgrastim.

#### *Riscul asociat cu dozele crescute de medicații mielosupresive*

Monoterapia cu filgrastim nu exclude trombocitopenia și anemia determinate de administrarea de medicamente mielosupresive. Ca rezultat al posibilității administrării unor doze mai mari sau a unui număr mai mare din aceste medicamente în timpul terapiei cu filgrastim, pacientul poate fi expus unui risc mai mare de apariție a trombocitopeniei și anemiei. Se recomandă monitorizarea periodică a numărului de celule sanguine (vezi mai sus).

#### *Infecții și afecțiuni maligne care provoacă mielosupresie*

Neutropenia poate fi determinată de infecții oportuniste ale măduvei osoase, cum sunt cele determinate de complexul *Mycobacterium avium* sau afecțiuni maligne cum este limfomul. La pacienții cu infecții ale măduvei osoase sau afecțiuni maligne, trebuie luată în considerare terapia adecvată pentru tratamentul afecțiunii subiacente, pe lângă administrarea de filgrastim pentru tratamentul neutropeniei. Nu s-au stabilit efectele filgrastimului asupra neutropeniei datorate infecțiilor măduvei osoase sau afecțiunilor maligne.

#### Toți pacienții

Acest medicament conține 50 mg sorbitol. Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament decât dacă este imperios necesar.

Este posibil ca sugarii și copiii de vârstă mică (cu vârsta sub 2 ani) să nu fie încă diagnosticați cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF). Este posibil ca medicamentele (care conțin sorbitol/fructoză) administrate intravenos să aibă un potențial letal și trebuie să fie contraindicate acestui grup de pacienți, exceptând cazul în care există o nevoie clinică imensă și nu sunt disponibile alternative.

Trebuie colectat un istoric detaliat de simptome de IEF al fiecărui pacient înainte de a i se administra acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Capacul acului de la seringă preumplută conține cauciuc natural uscat (un derivat al latexului), care poate determina reacții alergice.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Siguranța și eficacitatea administrării filgrastimului în aceeași zi în care s-a administrat chimioterapia citotoxică mielosupresivă nu au fost stabilite în mod definitiv. Având în vedere sensibilitatea celulelor mieloides aflate în diviziune rapidă, la chimioterapia citotoxică mielosupresivă, utilizarea filgrastimului nu este recomandată pe o perioadă de 24 ore înaintea chimioterapiei și 24 ore după chimioterapie. Datele preliminare de la un număr mic de pacienți tratați concomitent cu filgrastim și 5-fluorouracil indică faptul că poate fi exacerbată severitatea neutropeniei.

Interacțiunile posibile cu alți factori de creștere hematopoietici și cu citokine nu au fost încă investigate în studii clinice.

Deoarece litiul facilitează eliberarea de neutrofile, este posibil ca litiul să potențeze efectul filgrastimului. Cu toate că această interacțiune nu a fost studiată în mod specific, nu există dovezi cu

privire la faptul că asemenea interacțiune ar fi dăunătoare.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Datele provenite din utilizarea filgrastimului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere. S-a observat o incidență crescută a pierderii embrionilor la iepuri la expuneri clinice crescute de multe ori și în prezența toxicității materne (vezi pct. 5.3). Există raportări în literatura de specialitate care demonstrează că filgrastimul traversează placenta la femeile gravide.

Filgrastimul nu este recomandat în timpul sarcinii.

##### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă filgrastimul / metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu filgrastim, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

##### Fertilitatea

Filgrastimul nu a afectat performanța reproductivă sau fertilitatea la masculii sau femeile de șobolan (vezi pct. 5.3).

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Filgrastimul are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Poate apărea amețeală în urma administrării de filgrastim (vezi pct. 4.8).

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Sumarul profilului de siguranță

Cele mai grave reacții adverse care pot apărea în timpul tratamentului cu filgrastim includ: reacție anafilactică, evenimente adverse pulmonare grave (incluzând pneumonie interstițială și SDRA), sindrom de extravazare capilară, splenomegalie severă/ruptură splenică, transformarea în sindrom mielodisplazic sau leucemie la pacienții cu NCS, BGcG la pacienții cărora li s-a efectuat transfer alogen de măduvă osoasă sau transplant de celule progenitoare din sângele periferic, și crize de anemie falciformă la pacienții cu anemie falciformă.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent sunt pirexia, durerea musculo-scheletică (care include durere osoasă, durere de spate, artralgie, mialgie, durere la nivelul membrelor, durere musculo-scheletică, durere musculo-scheletică toracică, durere de ceafă), anemie, vărsături și greață. În studiile clinice la pacienți cu cancer, durerea musculo-scheletică a fost ușoară sau moderată la 10% dintre pacienți și severă la 3% dintre pacienți.

##### Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

Datele din tabelul de mai jos descriu reacțiile adverse din studiile clinice și raportările spontane. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.



Clasificare pe aparate, sisteme și organe (MedDRA)	Reacții adverse			
	Foarte frecvente (≥ 1/10)	Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)	Mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și < 1/100)	Rare (≥ 1/10000 și < 1/1000)
<b>Infecții și infestări</b>		Sepsis  Bronșită  Infecție la nivelul căilor respiratorii superioare  Infecție a tractului urinar		
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	Trombocitopenie  Anemie	Splenomegalie <sup>a</sup>  Valoare scăzută a hemoglobinei <sup>e</sup>	Leucocitoză <sup>a</sup>	Ruptură splenică <sup>a</sup>  Criză de anemie falciformă
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			Hipersensibilitate  Hipersensibilitate la medicament <sup>a</sup>  Boala grefă contra gazdă <sup>b</sup>	Reacție anafilactică
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>		Scăderea apetitului alimentar <sup>a</sup>  Valori crescute ale lactat dehidrogenazei sanguine	Hiperuricemie  Valori crescute ale acidului uric sanguin	Valori scăzute ale glicemiei  Pseudogută <sup>a</sup> (Condrocalcinoză cu pirofosfat)  Tulburări ale volumului de lichide
<b>Tulburări psihiatrice</b>		Insomnie		
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Cefalee <sup>a</sup>	Amețeală  Hipoestezie  Parestezie		
<b>Tulburări vasculare</b>		Hipertensiune arterială  Hipotensiune arterială	Boală veno-ocluzivă <sup>d</sup>	Sindrom de extravazare capilară <sup>a</sup>  Aortită

Clasificare pe aparate, sisteme și organe (MedDRA)	Reacții adverse			
	Foarte frecvente (≥ 1/10)	Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)	Mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și < 1/100)	Rare (≥ 1/10000 și < 1/1000)
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>		Hemoptizie  Dispnee  Tuse <sup>a</sup>  Durere orofaringiană <sup>a, e</sup>  Epistaxis	Sindrom de detresă respiratorie acută <sup>a</sup>  Insuficiență respiratorie <sup>a</sup>  Edem pulmonar <sup>a</sup>  Hemoragie pulmonară  Boală pulmonară interstițială <sup>a</sup>  Infiltrate pulmonare <sup>a</sup>  Hipoxie	
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Diaree <sup>a, e</sup>  Vărsături <sup>a, e</sup>  Greață <sup>a</sup>	Durere bucală  Constipație <sup>e</sup>		
<b>Tulburări hepatobiliare</b>		Hepatomegalie  Valori crescute ale fosfatazei alcaline	Valori crescute ale aspartat aminotransferazei  Valori crescute ale gama-glutamil-transferazei	
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Alopecie <sup>a</sup>	Erupție cutanată tranzitorie <sup>a</sup>  Eritem	Erupție cutanată maculo-papulară	Vasculită cutanată <sup>a</sup>  Sindrom Sweet (dermatoză neutrofilică febrilă acută)
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	Dureri musculo-scheletice <sup>e</sup>	Spasme musculare	Osteoporoză	Scăderea densității oaselor  Exacerbarea artritei reumatoide
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>		Disurie  Hematurie	Proteinurie	Glomerulonefrită  Anomalii ale urinei

Clasificare pe aparate, sisteme și organe (MedDRA)	Reacții adverse			
	Foarte frecvente (≥ 1/10)	Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)	Mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și < 1/100)	Rare (≥ 1/10000 și < 1/1000)
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Oboseală <sup>a</sup>  Inflamație a mucoaselor <sup>a</sup>  Pirexie	Durere toracică <sup>a</sup>  Durere <sup>a</sup>  Astenie <sup>a</sup>  Stare generală de rău <sup>e</sup>  Edem periferic	Reacție la locul de injectare	
<b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b>		Reacție la transfuzie		

<sup>a</sup>vezi pct.: Descrierea câtorva reacții adverse

<sup>b</sup>Au existat raportări de BGcG și decese la pacienți după transplant alogen de măduvă osoasă (vezi pct. Descrierea reacțiilor adverse selectate)

<sup>c</sup>Include durere osoasă, durere de spate, artralgie, mialgie, durere la nivelul extremităților, durere musculo-scheletică, durere musculo-scheletică toracică, durere de ceafă

<sup>d</sup>Cazurile au fost observate în cadrul experienței de după punerea pe piață la pacienți la care s-a efectuat transplant de măduvă osoasă sau mobilizarea CPSP

<sup>e</sup>Evenimente adverse cu incidență mai crescută la pacienți cărora li s-a administrat filgrastim comparativ cu placebo, și asociate cu sechele ale patologiei maligne existente sau ale chimioterapiei citotoxice.

### Descrierea reacțiilor adverse selectate

#### *Hipersensibilitate*

S-au raportat reacții de tipul hipersensibilității, incluzând anafilaxie, erupții cutanate tranzitorii, urticarie, angioedem, dispnee și hipotensiune arterială, care au apărut în cazul tratamentului inițial sau al tratamentelor ulterioare în studiile clinice și în experienței de după punerea pe piață. În general, raportările au fost mai frecvente după administrarea intravenoasă. În unele cazuri, simptomele au reapărut la reluarea tratamentului, sugerând o relație cauzală. Tratamentul cu filgrastim trebuie întrerupt permanent la pacienții care prezintă o reacție alergică gravă.

#### *Evenimente adverse pulmonare*

În studiile clinice și în cadrul experienței de după punerea pe piață s-au raportat efecte adverse pulmonare, inclusiv boală pulmonară interstițială, edem pulmonar și infiltrate pulmonare, care au evoluat în unele cazuri spre insuficiență respiratorie sau sindrom de detresă respiratorie acută (SRDA), care pot fi letale (vezi pct. 4.4).

#### *Splenomegalie și ruptură splenică*

S-au raportat mai puțin frecvent cazuri de splenomegalie și ruptură splenică după administrarea de filgrastim. Unele cazuri de ruptură splenică au fost letale (vezi pct. 4.4).

#### *Sindrom de extravazare capilară*

Cazuri de sindrom de extravazare capilară au fost raportate în contextul utilizării unui factor de stimulare a coloniilor de granulocite. În general, aceste cazuri au apărut la pacienți care aveau boli maligne, aflate într-un stadiu avansat, și de sepsis și care luau multiple medicamente chimioterapice sau efectuau proceduri de hemaferază (vezi pct. 4.4).

#### *Vasculită cutanată*

S-a raportat vasculită cutanată la pacienții tratați cu filgrastim. Mecanismul vasculitei la pacienții la care se administrează filgrastim nu este cunoscut. Pe parcursul utilizării de lungă durată a filgrastimului s-a raportat vasculită la 2% dintre pacienții cu NCS.

#### *Leucocitoză*

S-au observat leucocitoză ( $LEU > 50 \times 10^9/l$ ) la 41% dintre donatorii normali, și trombocitopenie tranzitorie (trombocite  $< 100 \times 10^9/l$ ), în urma tratamentului cu filgrastim și leucafereză, la 35% dintre donatori (vezi pct. 4.4).

#### *Sindrom Sweet*

S-au raportat cazuri de sindrom Sweet (dermatoză neutrofilică febrilă acută) la pacienții tratați cu filgrastim.

#### *Pseudogută (condrocalcinoză cu pirofosfat)*

La pacienții cu cancer tratați cu filgrastim s-a raportat pseudogută (condrocalcinoză cu pirofosfat).

#### *BGcG*

Au existat raportări cu privire la boala grefă contra gazdă (BGcG) și decese la pacienți cărora li s-a administrat G-CSF după transplant alogen de măduvă osoasă (vezi pct. 4.8 și 5.1).

### Copii și adolescenți

Datele provenite din studiile clinice efectuate cu filgrastim la copii și adolescenți indică faptul că siguranța și eficacitatea filgrastimului sunt similare atât la adulți, cât și la copiii cărora li se administrează chimioterapie citotoxică, sugerând faptul că nu există diferențe asociate vârstei în ceea ce privește farmacocinetica filgrastimului. Singurul eveniment raportat în mod constant a fost durerea musculo-scheletică, ceea ce nu diferă de experiența la populația adultă.

Nu există date suficiente pentru a evalua suplimentar utilizarea filgrastimului la subiecții copii și adolescenți.

### Alte grupe speciale de pacienți

#### *Utilizare geriatrică*

Nu au fost observate diferențe globale de siguranță sau eficacitate între subiecții peste 65 de ani, comparativ cu subiecții adulți tineri ( $> 18$  ani) care au primit chimioterapie citotoxică iar experiența clinică nu a identificat diferențe între răspunsurile pacienților adulți vârstnici și mai tineri. Nu există date suficiente pentru a evalua utilizarea filgrastimului la subiecții geriatrici, pentru alte indicații aprobate ale Grastofil.

#### *Pacienții cu NCS copii și adolescenți*

La pacienții copii și adolescenți cu neutropenie cronică severă cărora li s-a administrat tratament cronic cu filgrastim s-au raportat cazuri de densitate osoasă scăzută și osteoporoză.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Efectele supradozajului cu Grastofil nu au fost stabilite. După întreruperea terapiei cu filgrastim, numărul de neutrofile circulante scade cu 50% în decurs de 1-2 zile și revine în limitele normale în decurs de 1-7 zile.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunostimulatoare, factori de stimulare a coloniilor, codul ATC: L03AA02

Grastofil este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

#### Efecte farmacodinamice

G-CSF uman este o glicoproteină care reglează producția și eliberarea de neutrofile funcționale din măduva osoasă. Grastofil, conținând r-metHuG-CSF (filgrastim), determină creșteri marcate ale numărului de neutrofile în sângele periferic în decurs de 24 ore, cu creșteri minore ale numărului monocitelor. La unii pacienți cu NCS, filgrastim poate determina, de asemenea, o creștere minoră a numărului de eozinofile și bazofile circulante, comparativ cu numărul inițial; unii dintre acești pacienți pot prezenta eozinofilie sau bazofilie înainte de tratament. La dozele recomandate, creșterea numărului de neutrofile este dependentă de doză. Neutrofilele produse ca răspuns la filgrastim au funcție normală sau crescută, așa cum s-a demonstrat în testele funcției chemotactice și fagocitare. După încheierea terapiei cu filgrastim, numărul de neutrofile circulante scade cu 50% în decurs de 1-2 zile și revine în limitele normale în 1-7 zile.

Utilizarea filgrastimului la pacienți cărora li se administrează chimioterapie citotoxică duce la reduceri semnificative ale incidenței, severității și duratei neutropeniei și a neutropeniei febrile. Tratamentul cu filgrastim reduce semnificativ durata neutropeniei febrile, utilizarea antibioticelor și spitalizarea după chimioterapia de inducție pentru leucemie mieloidă acută sau terapie mieloablativă urmată de transplant de măduvă osoasă. Incidența febrei și a infecțiilor documentate nu a fost redusă în niciunul din cazuri. Durata febrei nu a fost redusă la pacienții cărora li s-a efectuat terapie mieloablativă urmată de transplant de măduvă osoasă.

Utilizarea filgrastimului, fie în monoterapie, fie după chimioterapie, mobilizează celulele progenitoare hematopoietice în sângele periferic. Aceste CPSP autologe pot fi recoltate și infuzate după terapia citotoxică cu doze mari, fie în locul, fie ca supliment al transplantului de măduvă osoasă. Infuzia de CPSP accelerează recuperarea hematopoietică, reducând durata riscului de complicații hemoragice și necesarul de transfuzii de trombocite.

Primitorii de CPSP alogene mobilizate cu filgrastim au prezentat o recuperare hematologică semnificativ mai rapidă, ducând la o scădere semnificativă în timp a recuperării trombocitelor, nesusținută prin transfuzii plachetare, în comparație cu transplantul de măduvă osoasă alogenă.

Un studiu european retrospectiv care a evaluat utilizarea G-CSF după transplantul de măduvă osoasă alogenă la pacienți cu leucemii acute a sugerat o creștere a riscului BGcG (boala greață contra gazdă), a mortalității legate de tratament (MLT) și a mortalității când s-a administrat G-CSF. Într-un studiu internațional retrospectiv separat, la pacienți cu leucemie mieloidă acută și cronică, nu s-a evidențiat niciun efect asupra riscului de BGcG, MLT și de mortalitate. O meta-analiză a studiilor privind transplantul alogen, incluzând rezultatele a nouă studii clinice prospective randomizate, 8 studii retrospective și un studiu de caz controlat, nu a detectat un efect cu privire la riscurile de BGcG acută, BGcG cronică sau de mortalitate precoce legată de tratament.

Riscul relativ (Î 95%) de BGcG și MLT în urma tratamentului cu G-CSF după transplantul de măduvă osoasă (MO)					
Publicare	Perioada studiului	N	BGcG acută, de gradul II-IV	BGcG cronică	MLT
Meta-analiză (2003)	1986-2001 <sup>a</sup>	1198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)

<b>Riscul relativ (ÎI 95%) de BGcG și MLT în urma tratamentului cu G-CSF după transplantul de măduvă osoasă (MO)</b>					
<b>Publicare</b>	<b>Perioada studiului</b>	<b>N</b>	<b>BGcG acută, de gradul II-IV</b>	<b>BGcG cronică</b>	<b>MLT</b>
Studiu retrospectiv european (2004)	1992-2002 <sup>b</sup>	1789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Studiu retrospectiv internațional (2006)	1995-2000 <sup>b</sup>	2110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

<sup>a</sup>Analiza include studii care implică transplantul de măduvă osoasă (MO) în timpul acestei perioade; unele studii au utilizat GM-CSF

<sup>b</sup> Analiza include pacienți cărora li s-a efectuat transplant de MO în timpul acestei perioade

### Utilizarea filgrastimului pentru mobilizarea CPSP la donatorii normali, înainte de transplantul de CPSP alogene

La donatorii normali, o doză de 10 micrograme/kg și zi administrată subcutanat, timp de 4-5 zile consecutiv, permite recoltarea a  $\geq 4 \times 10^6$  celule CD34<sup>+</sup>/kg de greutate corporală (GC) a primitorului, la majoritatea donatorilor, după două leucafereze.

Utilizarea filgrastimului la pacienți copii sau adulți cu NCS (neutropenie congenitală, ciclică și idiopatică, severă) induce o creștere susținută a numărului absolut de neutrofile în sângele periferic și o scădere a infecțiilor și evenimentelor legate de acestea.

Utilizarea filgrastimului la pacienții cu infecție cu HIV menține numărul normal de neutrofile pentru a permite administrarea dozelor corespunzătoare de medicamentel antivirale și/sau a altor medicamente mielosupresive. Nu există dovezi privind faptul că pacienții cu infecție cu HIV, tratați cu filgrastim, ar prezenta o creștere a replicării HIV.

Ca și în cazul altor factori de creștere hematopoietici, G-CSF a prezentat *in vitro* proprietăți stimulatorie la nivelul celulelor endoteliale umane.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

În urma administrării subcutanate a dozelor recomandate, concentrațiile serice s-au menținut peste 10 ng/ml timp de 8-16 ore.

### Distribuție

Volumul de distribuție în sânge este de aproximativ 150 ml/kg.

### Eliminare

Clearance-ul filgrastimului s-a dovedit a urmări primul profil farmacocinetic atât după administrarea subcutanată, cât și după administrarea intravenoasă. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al filgrastimului este de aproximativ 3,5 ore, cu o rată a clearance-ului de aproximativ 0,6 ml/ min și kg. În urma administrării filgrastimului în perfuzie continuă pe o perioadă de până la 28 zile la pacienți în recuperare în urma transplantului autolog de măduvă osoasă nu au existat dovezi de acumulare a medicamentului, iar timpul de înjumătățire prin eliminare a avut valori comparabile.

### Linearitate

Există o corelație liniară pozitivă între doză și concentrația serică de filgrastim, administrat fie intravenos, fie subcutanat.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Filgrastim a fost studiat în cadrul unor studii privind toxicitatea după doze repetate cu durată de până la 1 an, care au indicat modificări care pot fi atribuite acțiunilor farmacologice așteptate, incluzând creșteri ale numărului leucocitelor, hiperplazie mieloidă la nivelul măduvei osoase, granulopoieză și mărirea splinei. Aceste modificări s-au remis toate după întreruperea tratamentului.

Efectele filgrastimului asupra dezvoltării prenatale au fost studiate la șobolani și șoareci. Administrarea intravenoasă de filgrastim (80  $\mu\text{g/kg}$  și zi) la iepuri în perioada organogenezei a fost materno-toxică și a crescut numărul avorturilor spontane, al pierderilor post-implantare și s-au observat mărimi medii ale puilor vii și greutăți fetale mai scăzute.

Pe baza datelor raportate pentru un alt produs pe bază de filgrastim, similar cu Grastofil, au existat constatări comparabile, plus un număr crescut de malformații fetale la 100  $\mu\text{g/kg}$  și zi), o doză materno-toxică, care corespunde unei expuneri sistemice de aproximativ 50-90 de ori mai mare decât expunerile observate la pacienții tratați cu doza clinică de 5  $\mu\text{g/kg}$  și zi. Valoarea la care nu s-au observat reacții adverse din punct de vedere al toxicității embrio-fetale în cadrul acestui studiu a fost de 10  $\mu\text{g/kg}$  și zi, care corespunde unei expuneri sistemice de aproximativ 3-5 ori mai mari decât expunerea observată la pacienții tratați cu doza clinică.

La femelele de șobolan gestante nu s-a observat toxicitate maternă sau fetală la doze de până la 575  $\mu\text{g/kg}$  și zi. Puii șobolanilor la care s-a administrat filgrastim în timpul perioadelor perinatale și de lactație au prezentat o întârziere a diferențierii externe și o întârziere a creșterii ( $\geq 20$   $\mu\text{g/kg}$  și zi), precum și o rată de supraviețuire ușor mai redusă (100  $\mu\text{g/kg}$  și zi).

Filgrastimul nu a avut niciun efect observat asupra fertilității masculilor sau femelelor de șobolan.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Acid acetic glacial  
Hidroxid de sodiu  
Sorbitol (E420)  
Polisorbat 80  
Apă pentru preparate injectabile.

### **6.2 Incompatibilități**

Filgrastim diluat poate fi adsorbit pe materiale din sticlă sau din plastic.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

Stabilitatea chimică și fizică a soluției în timpul utilizării, diluată pentru injecție/perfuzie, a fost demonstrată timp de 24 ore, la 2 °C-8 °C. Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, condițiile și perioada de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu ar trebui să depășească 24 ore la 2 °C-8 °C, cu excepția cazului în care diluarea a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate.

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2 °C-8 °C). A nu se congela.  
A se ține seringă în cutie pentru a fi protejată de lumină.

Expunerea accidentală unică la temperaturi de congelare nu afectează în mod negativ stabilitatea Grastofil. Dacă expunerea a fost mai lungă de 24 ore sau soluția a fost congelată mai mult de o singură dată, Grastofil nu trebuie utilizat.

În perioada de valabilitate și în scopul utilizării în ambulatoriu, pacientul poate scoate Grastofil din frigider și îl poate păstra la temperatura camerei (nu peste 25°C), o singură dată pentru maximum 15 zile. La sfârșitul acestei perioade, Grastofil nu trebuie pus înapoi în frigider și trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului diluat, vezi pct. 6.3.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Seringă preumplută din sticlă de tip I cu ac din oțel inoxidabil montat permanent în vârf și diviziuni de 1/40 marcate pe rezervor, începând cu 0,1 ml, până la capacitatea de 1 ml. Capacul acului de la seringă preumplută conține cauciuc natural uscat (latex, vezi pct. 4.4). Fiecare seringă preumplută conține 0,5 ml de soluție.

Mărimi de ambalaj: cutii conținând 1 sau 5 seringi preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Dacă este necesar, Grastofil poate fi diluat cu soluție injectabilă/perfuzabilă de glucoză 5%. Nu se recomandă sub nicio formă diluarea la o concentrație finală mai mică de 0,2 MU (2 µg) pe ml.

Soluția trebuie inspectată vizual înainte de utilizare. Trebuie utilizate numai soluții limpezi, fără particule. Nu agitați seringă preumplută.

Pentru pacienții cărora li se administrează filgrastim diluat la concentrații < 1,5 MU (15 µg) pe ml, trebuie adăugată albumină serică umană (ASU) până la o concentrație finală de 2 mg/ml. Exemplu: La un volum final de injectare de 20 ml, dozele totale de filgrastim mai mici de 30 MU (300 µg) trebuie administrate cu adăugarea a 0,2 ml de soluție de albumină serică umană 200 mg/ml (20%).

Grastofil nu conține niciun agent de conservare. Având în vedere existența unui posibil risc de contaminare cu microbi, seringile preumplute Grastofil sunt de unică folosință.

Atunci când este diluat cu soluție de glucoză 5%, Grastofil este compatibil cu sticla și cu o varietate de materiale plastice, incluzând PVC, poliolefină (un copolimer al polipropilenei și polietilenei) și polipropilenă.

#### **Eliminare**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,



Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spania

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/13/877/003

EU/1/13/877/004

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 18 octombrie 2013

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 4 octombrie 2018

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR)  
BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII)  
RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI  
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE  
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA  
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI  
FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologice active

Intas Pharmaceuticals Limited  
Plot no: 423 P/A  
Sarkhej Bavla Highway  
Moraiya; Taluka: Sanand,  
Ahmedabad – 382213 Gujarat, India

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Apotex Nederland B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Olanda

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polonia

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

**B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

**C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A  
MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- La cererea Agenției Europene pentru Medicamente.
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Grastofil 30 MU/0,5 ml soluție injectabilă/perfuzabilă în seringă preumplută  
filgrastim

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare seringă de 0,5 ml soluție conține 30 MU (300 micrograme) de filgrastim  
(600 micrograme/ml).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Acid acetic glacial, hidroxid de sodiu, sorbitol (E420), polisorbat 80 și apă pentru preparate  
injectabile. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă/perfuzabilă  
1 seringă preumplută (0,5 ml)  
5 seringi preumplute (0,5 ml)

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
De unică folosință.  
A nu se agita.  
Utilizare subcutanată și intravenoasă.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE  
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

O soluție injectabilă/perfuzabilă diluată de Grastofil trebuie utilizată în interval de 24 ore dacă este  
păstrată la temperaturi de 2°C-8°C.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider. A nu se congela.  
A se păstra seringă în cutie, pentru a fi protejată de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/13/877/001 1 seringă preumplută  
EU/1/13/877/002 5 seringi preumplute

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Grastofil 30 MU/0,5 ml

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE  
MICI  
SERINGĂ PREUMPLUTĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE  
ADMINISTRARE**

Grastofil 30 MU/0,5 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă în seringă preumplută  
filgrastim  
s.c./i.v.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

0,5 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**



## **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

### **CUTIE**

#### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Grastofil 48 MU/0,5 ml soluție injectabilă/perfuzabilă în seringă preumplută  
filgrastim

#### **2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare seringă de 0,5 ml soluție conține 48 MU (480 micrograme) de filgrastim  
(960 micrograme/ml).

#### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Acid acetic glacial, hidroxid de sodiu, sorbitol (E420), polisorbat 80 și apă pentru preparate  
injectabile. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

#### **4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă/perfuzabilă  
1 seringă preumplută (0,5 ml)  
5 seringi preumplute (0,5 ml)

#### **5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
De unică folosință.  
A nu se agita.  
Utilizare subcutanată și intravenoasă.

#### **6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

#### **7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

#### **8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

O soluție injectabilă/perfuzabilă diluată de Grastofil trebuie utilizată în interval de 24 ore dacă este  
păstrată la temperaturi de 2°C-8°C.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider. A nu se congela.  
A se păstra seringă în cutie, pentru a fi protejată de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/13/877/003 1 seringă preumplută  
EU/1/13/877/004 5 seringi preumplute

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie:

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Grastofil 48 MU/0,5 ml

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

<b>MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI SERINGĂ PREUMPLUTĂ</b>
--

<b>1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE</b>
---

Grastofil 48 MU/0,5 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă în seringă preumplută.  
filgrastim  
s.c./i.v.

<b>2. MODUL DE ADMINISTRARE</b>
---------------------------------

<b>3. DATA DE EXPIRARE</b>
----------------------------

EXP

<b>4. SERIA DE FABRICAȚIE</b>
-------------------------------

Serie

<b>5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ</b>
--

0,5 ml

<b>6. ALTE INFORMAȚII</b>
---------------------------

## **B. PROSPECTUL**

## PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

### Grastofil 30 MU/0,5 ml soluție injectabilă/perfuzabilă în seringă preumplută filgrastim

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, sau farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, sau farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Grastofil și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Grastofil
3. Cum să utilizați Grastofil
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Grastofil
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Grastofil și pentru ce se utilizează**

Grastofil conține substanța activă filgrastim. Grastofil este un factor de creștere al globulelor albe din sânge (factor de stimulare a coloniilor de granulocite) și aparține unui grup de medicamente numite citokine. Factorii de creștere sunt proteine produse în mod natural în organism, dar acestea pot fi produse de asemenea utilizând biotehnologia, pentru a fi utilizate ca medicament. Grastofil acționează susținând măduva osoasă să producă mai multe globule albe în sânge.

Scăderea numărului de globule albe din sânge (neutropenie) poate apărea din mai multe motive și scade capacitatea corpului dumneavoastră de a se lupta cu infecțiile. Filgrastim stimulează măduva osoasă să producă rapid noi globule.

Grastofil poate fi utilizat:

- pentru a crește numărul de globule albe din sânge după tratamentul cu chimioterapie, pentru a ajuta la prevenirea infecțiilor;
- pentru a crește numărul de globule albe din sânge după un transplant de măduvă osoasă, pentru a ajuta la prevenirea infecțiilor;
- pentru a crește numărul de globule albe din sânge, dacă aveți neutropenie cronică severă, pentru a ajuta la prevenirea infecțiilor;
- la pacienți cu infecție cu HIV avansată, ceea ce va ajuta la reducerea riscului de infecții;
- înainte de chimioterapie cu doză crescută, pentru a face măduva osoasă să producă mai multe celule stem, care pot fi recoltate și vă pot fi transplantate înapoi după tratament. Acestea pot fi recoltate de la dumneavoastră sau de la un donator. Celulele stem vor reintra apoi în măduva osoasă și vor produce globule din sânge.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Grastofil**

### **Nu utilizați Grastofil**

- dacă sunteți alergic la filgrastim sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6.0).

### **Atenționări și precauții**

Înainte să utilizați Grastofil, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră, înainte de a începe tratamentul, **dacă aveți:**

- osteoporoză (o boală a oaselor),
- nemie cu celule în seceră", deoarece filgrastimul poate provoca o criză de anemie cu celule în seceră.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră imediat, în timpul tratamentului cu Grastofil, dacă:

- aveți semne bruște de alergii, cum sunt erupția trecătoare pe piele, mâncărimile sau urticaria pe piele, umflarea feței, a buzelor, limbii sau a altor părți ale corpului, lipsa de aer, respirația șuierătoare sau dificultățile de respirație, deoarece acestea pot fi semne ale unei reacții alergice severe (hipersensibilitate).
- aveți un aspect pufos al feței sau al gleznelor, sânge în urină sau urină de culoare maron, sau dacă observați că urinați mai puțin decât de obicei (glomerulonefrită).
- prezentați dureri în partea superioară stângă a abdomenului, durere la nivelul coastelor în partea stângă sau durere la nivelul vârfului umărului stâng (acestea pot fi simptome ale splinei mărite (splenomegalie) sau, posibil, ale rupturii de splină).
- observați orice sângerare neobișnuită sau învinețire (acestea pot fi simptome de scădere a numărului de plachete din sânge (trombocitopenie), cu scăderea capacității de coagulare a sângelui).

aveți simptome de inflamare a aortei (vasul mare de sânge care transportă sângele de la inimă în tot corpul); aceasta a fost raportată rar la pacienții cu cancer și la donatorii sănătoși. Simptomele pot include febră, durere

abdominală, stare generală de rău, durere la nivelul spatelui și creștere a valorilor markerilor inflamatori. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă apar acele simptome.

### **Pierderea răspunsului la filgrastim**

Dacă are loc pierderea răspunsului sau absența menținerii răspunsului la tratamentul cu filgrastim, medicul dumneavoastră va investiga motivele pentru acest lucru, stabilind inclusiv dacă v-au apărut anticorpi care neutralizează activitatea filgrastimului.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să vă monitorizeze cu atenție, vezi pct. 4 al prospectului.

Dacă sunteți un pacient cu neutropenie cronică severă, puteți prezenta riscul de apariție a unui cancer al sângelui (leucemie, sindrom mielodisplazic (SMD)). Trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră cu privire la riscul dumneavoastră de apariție a cancerelor sângelui și la testele care trebuie efectuate. Dacă apar sau este probabil să apară cancere ale sângelui, nu trebuie să utilizați Grastofil, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă indică altfel.

Dacă sunteți donator de celule stem, trebuie să aveți vârsta cuprinsă între 16 și 60 ani.

### **Aveți grijă deosebită cu alte medicamente care stimulează producerea de globule albe din sânge**

Grastofil face parte dintr-un grup de medicamente care stimulează producerea de globule albe din sânge. Profesionistul dumneavoastră din domeniul sănătății trebuie să înregistreze întotdeauna exact medicamentul utilizat.

### **Grastofil împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

### **Sarcina și alăptarea**

Grastofil nu a fost testat la femei gravide sau care alăptează.

Grastofil nu este recomandat în timpul sarcinii.

Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă:

- sunteți gravidă sau alăptați,
- credeți că ați putea fi gravidă sau
- intenționați să rămâneți gravidă.

Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Grastofil, vă rugăm să îl informați pe medicul dumneavoastră.

Dacă medicul dumneavoastră nu vă indică altfel, trebuie să opriți alăptarea dacă utilizați Grastofil.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Grastofil poate avea influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Acest medicament poate provoca amețală. Cu toate acestea, este recomandabil să așteptați și să vedeți cum vă simțiți după ce ați luat Grastofil și înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **Grastofil conține sorbitol**

Grastofil conține 50 mg sorbitol în fiecare ml.

Sorbitolul este o sursă de fructoză. Dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) aveți intoleranță ereditară la fructoză, o boală rară genetică, dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) nu trebuie să luați acest medicament. Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză nu pot metaboliza acest medicament, care poate cauza reacții adverse grave.

Trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră înainte de a primi acest medicament dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) aveți intoleranță ereditară la fructoză sau dacă copilul dumneavoastră nu mai poate lua alimente sau băuturi dulci deoarece pot prezenta stare de rău, vărsături sau pot avea efecte neplăcute cum sunt balonare, crampe stomacale sau diaree.

### **Grastofil conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

### **Grastofil seringă preumplută conține cauciuc natural uscat**

Capacul acului de la seringă preumplută conține cauciuc natural uscat (un derivat al latexului), care poate provoca o reacție alergică.

## **3. Cum să utilizați Grastofil**

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cum se administrează Grastofil și ce cantitate trebuie să iau?

Grastofil se administrează în general sub forma unei injecții zilnice în țesutul aflat chiar sub piele (cunoscută sub denumirea de injecție subcutanată). De asemenea, poate fi administrat lent sub forma unei injecții zilnice în venă (cunoscută sub numele de perfuzie intravenoasă). Doza uzuală variază în funcție de boala și greutatea dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va spune ce cantitate de Grastofil trebuie să luați.

Pacienții care au un transplant de măduvă osoasă după chimioterapie:

În mod normal, vi se va administra prima doză de Grastofil la cel puțin 24 de ore după chimioterapie și la cel puțin 24 de ore după ce ați primit transplantul de măduvă osoasă.

Dumneavoastră, sau persoanele care vă îngrijesc, puteți fi învățat cum să faceți injecții subcutanate, astfel încât să vă puteți continua tratamentul la domiciliu. Cu toate acestea, nu trebuie să încercați acest lucru decât dacă ați fost instruit mai întâi în mod corespunzător de către medicul dumneavoastră sau asistenta medicală.

### **Cât timp va trebui să iau Grastofil?**

Va trebui să luați Grastofil până când numărul dumneavoastră de globule albe din sânge ajunge la normal. Se vor efectua analize pentru a monitoriza numărul de globule albe din sânge din organismul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va spune cât timp va fi necesar să luați Grastofil.

### **Utilizare la copii**

Grastofil este utilizat pentru tratarea copiilor cărora li se administrează chimioterapie sau care prezintă un număr sever scăzut de globule albe din sânge (neutropenie). Dozele pentru copiii cărora li se administrează chimioterapie sunt aceleași ca pentru adulți.

### **Instrucțiuni pentru injectarea Grastofil**

Această secțiune conține informații despre cum să vă faceți singur o injecție de Grastofil.

**Important:** nu încercați să vă faceți o injecție decât dacă ați fost instruit de medicul sau asistenta.

Grastofil este injectat în țesutul situat imediat sub piele. Acest lucru este cunoscut ca o injecție subcutanată.

#### *Echipamentul de care aveți nevoie*

Pentru a vă face singur o injecție subcutanată aveți nevoie de:

- o seringă nouă preumplută de Grastofil; și
- tampoane cu alcool sau similare.

#### *Ce trebuie să fac înainte de a-mi face o injecție subcutanată cu Grastofil?*

1. Scoateți seringă din frigider. Lăsați seringă la temperatura camerei (15°C-25°C) pentru aproximativ 30 de minute sau țineți seringă preumplută ușor în mână timp de câteva minute. Acest lucru va face ca injecția să fie mai confortabilă. Nu încălziți Grastofil în orice alt mod (de exemplu, nu o încălziți la microunde sau în apă fierbinte).
2. Nu agitați seringă preumplută.
3. Nu îndepărtați capacul acului până când nu sunteți gata de injectare
4. Spălați-vă bine pe mâini.
5. Găsiți o suprafață confortabilă, bine luminată, curată și puneți tot echipamentul de care aveți nevoie la îndemână.

#### *Cum îmi pregătesc injecția Grastofil?*

Înainte de a vă injecta Grastofil, trebuie să faceți următoarele:

1. Pentru a evita îndoirea acului, trageți ușor capacul de pe ac fără a răsuca.
2. Nu atingeți acul și nu împingeți pistonul.

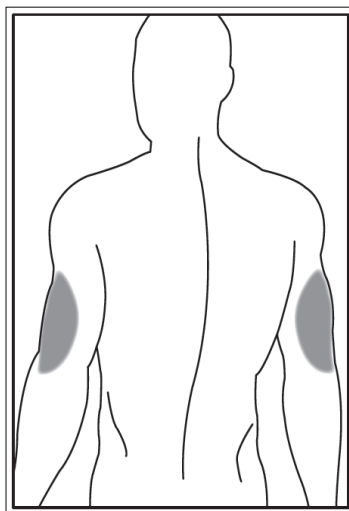
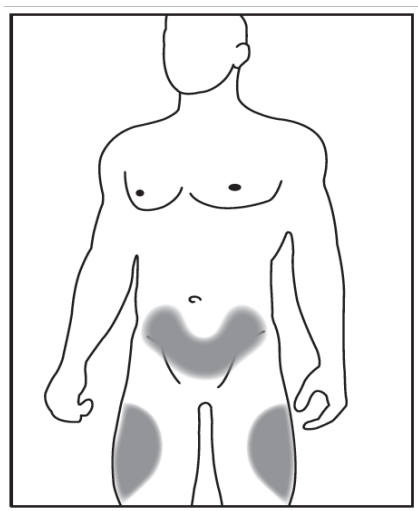


3. Este posibil să observați o mică bulă de aer în seringă preumplută. Nu este nevoie să scoateți bula de aer înainte de injectare. Injectarea soluției cu bula de aer nu este dăunătoare.
4. Seringa de Grastofil are o scală pe rezervor. Tineți seringă cu acul în sus. Împingeți încet pistonul până la numărul (exprimat în ml) de pe seringă care corespunde dozei de Grastofil recomandată de medicul dumneavoastră.
5. Puteți utiliza acum seringă preumplută.

*Unde trebuie să-mi fac injectia?*

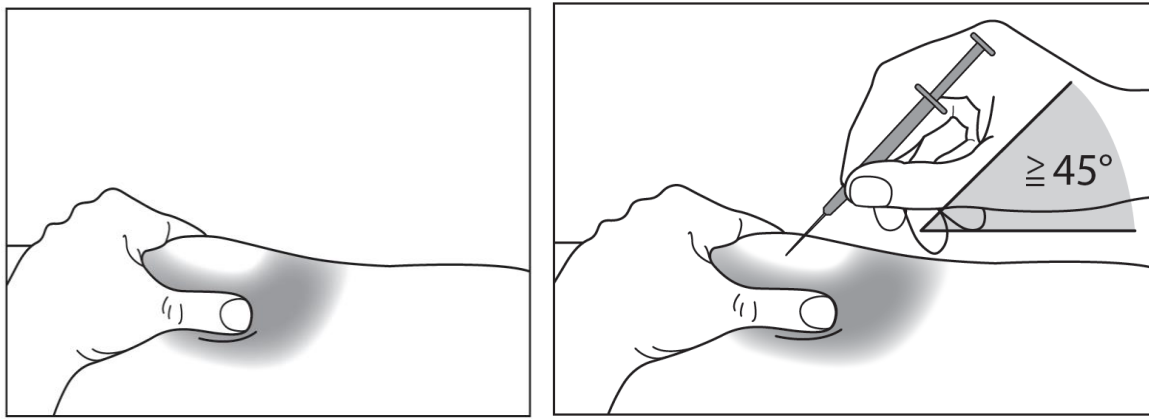
Cele mai bune locuri pentru injectare sunt în partea de sus a coapselor și a abdomenului. Dacă altcineva vă face injectia, se poate utiliza, de asemenea, partea din spate a brațelor

Puteți schimba locul de injectare dacă observați că zona este roșie sau inflamată.



*Cum să îmi fac injectia?*

1. Dezinfectați pielea folosind un tampon cu alcool și prindeți (fără să strângeți) pielea între degetul mare și arătător.
2. Introduceți acul complet în piele, așa cum v-a arătat medicul sau asistenta medicală.
3. Trageți ușor de piston pentru a verifica dacă un vas de sânge nu a fost spart. Dacă vedeți sânge în seringă, scoateți acul și reintroduceți-l în alt loc.
4. Împingeți pistonul cu o presiune constantă lentă, ținând mereu pielea între degete, până când seringă este goală.
5. Scoateți acul și dați drumul la piele. Nu puneți la loc capacul pe acele utilizate, deoarece vă puteți înțepa accidental.
6. Dacă observați o pată de sânge, o puteți îndepărta ușor cu o bucată de vată sau un șervețel. Nu frecați locul de injectare. Dacă este nevoie, puteți acoperi locul injectării cu un plasture.
7. Folosiți fiecare seringă doar pentru o injecție. Nu utilizați nicio cantitate de Grastofil posibil rămasă în seringă



**Țineți minte:** dacă aveți orice probleme, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale pentru a primi ajutor sau sfaturi.

### **Dacă utilizați mai mult Grastofil decât trebuie**

Nu măriți doza pe care v-a dat-o medicul dumneavoastră. Dacă credeți că ați injectat mai mult decât trebuie, adresați-vă medicului dumneavoastră cât mai curând posibil.

### **Dacă uitați să utilizați Grastofil**

Dacă omiteți o injecție sau ați injectat prea puțin, contactați-l cât mai curând posibil pe medicul dumneavoastră.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa orice doză uitată

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Vă rugăm să spuneți imediat medicului dumneavoastră, în timpul tratamentului, dacă:**

- aveți o reacție alergică, incluzând slăbiciune, scăderea tensiunii arteriale, dificultăți de respirație, umflarea feței (anafilaxie), erupție trecătoare pe piele, erupție însoțită de mâncărimi (urticarie), umflarea feței, a buzelor, a gurii, a limbii sau a gâtului (angioedem) și scurtarea respirației (dispnee). Hipersensibilitatea este frecventă în cazul pacienților cu cancer;
- prezentați tuse, febră și dificultăți respiratorii (dispnee), deoarece acestea pot reprezenta semne ale sindromului de detresă respiratorie acută (SDRA).
- prezentați afectare renală (glomerulonefrită). La pacienții cărora li s-a administrat filgrastim s-a observat afectare renală. Contactați-l imediat telefonic pe medicul dumneavoastră dacă aveți un aspect pufos al feței sau al gleznelor, sânge în urină sau urină de culoare brună, sau dacă observați că urinați mai puțin decât de obicei.
- prezentați una sau mai multe dintre următoarele reacții adverse:
  - umflare, ce poate fi asociată cu insuficienta eliminare a apei din organism, dificultăți de respirație, abdomen umflat și senzație de preaplin, precum și senzație de oboseală.

Aceste simptome evoluează, în general, cu rapiditate.

Ele pot indica prezența unei afecțiuni numite „sindrom de extravazare capilară”, care produce scurgerea sângelui prin vasele capilare în întregul organism, necesitând îngrijire medicală de urgență.

- prezența mai multor dintre următoarele simptome:
  - febră sau tremurat sau senzație intensă de frig, puls crescut, confuzie sau dezorientare, senzație de lipsă de aer, durere extremă sau disconfort și piele umedă sau transpirată. Acestea pot fi simptome ale unei afecțiuni numite „sepsis” (numită și „otrăvire a sângelui”), o infecție severă cu răspuns inflamator la nivelul întregului organism, care poate pune viața în pericol și necesită asistență medicală de urgență.
- prezența durerii în partea superioară stângă a burții (abdomenului), durere la nivelul coastelor în partea stângă sau durere la nivelul vârfului umărului, deoarece poate exista o problemă la nivelul splinei (mărirea splinei (splenomegalie) sau ruptura splinei);
- sunteți tratat pentru neutropenie cronică severă și prezența sângelui în urină (hematurie). Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă testeze periodic urina dacă manifestați această reacție adversă sau dacă se constată prezența de proteine în urină (proteinurie).

O reacție adversă frecventă la Grastofil este durerea la nivelul mușchilor sau oaselor (durere musculo-scheletică), care poate fi ameliorată cu ajutorul medicamentelor standard pentru calmarea durerii (analgezice). La pacienții la care se efectuează transplant de celule stem sau de măduvă osoasă, poate apărea boala greață contra gazdă (BGcG) - aceasta este o reacție a celulelor donatorului împotriva pacientului care primește transplantul; semnele și simptomele includ erupție la nivelul palmelor sau tălpilor, ulceratii și inflamații la nivelul gurii, intestinului, ficatului, pielii sau al ochilor, plămânilor, vaginului și articulațiilor.

La donatorii normali de celule stem poate fi observată o creștere a numărului de globule albe din sânge (leucocitoză) și o scădere a numărului de plachete, aceasta determină capacitatea sângelui de a se coagula (trombocitopenie), acestea vor fi monitorizate de medicul dumneavoastră.

**Reacții adverse foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- scăderea numărului de plachete, ceea ce determină scăderea capacității de coagulare a sângelui (trombocitopenie)
- număr scăzut al globulelor roșii din sânge (anemie)
- dureri de cap
- diaree
- vărsături
- greață
- cădere sau subțiere neobișnuită a părului (alopecie)
- oboseală (fatigabilitate)
- inflamație și umflare a mucoasei tractului digestiv, de la nivelul gurii până la nivelul anusului (mucozită)
- febră (pirexie)

**Reacții adverse frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- inflamație a plămânilor (bronșită)
- infecție a căilor respiratorii superioare
- infecție a tractului urinar
- scăderea apetitului alimentar
- dificultăți legate de somn (insomnie)
- amețelă
- scăderea sensibilității, în special la nivelul pielii (hipoestezie)
- furnicături sau amorțire a mâinilor sau picioarelor (parestezie)
- tensiune arterială mică (hipotensiune arterială)
- tensiune arterială mare (hipertensiune arterială)
- tuse
- eliminare de sânge prin tuse (hemoptizie)
- durere la nivelul gurii și al gâtului (durere orofaringiană)
- sângerări nazale (epistaxis)
- constipație

- durere la nivelul gurii
- mărirea ficatului (hepatomegalie)
- erupție trecătoare pe piele
- înroșirea pielii (eritem)
- spasm muscular
- durere la eliminarea urinei (disurie)
- durere în piept
- durere
- slăbiciune generalizată (astenie)
- senzație generală de a vă simți rău (stare generală de rău)
- umflare la nivelul palmelor și tălpilor (edem periferic)
- valori crescute ale anumitor enzime din sânge
- modificări ale parametrilor de biochimie a sângelui
- reacție la transfuzie

**Reacții adverse mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- creșterea numărului de globule albe din sânge (leucocitoză)
- reacție alergică (hipersensibilitate)
- respingerea măduvei osoase transplantate (boala grefă contra gazdă)
- valori crescute ale acidului uric în sânge, care pot provoca gută (hiperuricemie) (valori crescute ale acidului uric în sânge)
- deteriorări ale ficatului provocate de blocarea vaselor mici de sânge din ficat (boală veno-ocluzivă)
- plămânii nu funcționează așa cum ar trebui, provocând lipsă de aer (insuficiență respiratorie)
- umflare și/sau lichid la nivelul plămânilor (edem pulmonar)
- inflamație a plămânilor (boală pulmonară interstițială)
- anomalii la radiografia plămânilor (infiltrate pulmonare)
- sângerare la nivelul plămânilor (hemoragie pulmonară)
- absența absorbției oxigenului la nivelul plămânilor (hipoxie)
- erupție în relief pe piele (erupție maculo-papulară)
- boală care determină scăderea densității oaselor, făcându-le mai slabe, mai fragile și crescând probabilitatea de fractură (osteoporoză)
- reacție la locul de injectare

**Reacții adverse rare** (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- durere severă la nivelul oaselor, pieptului, intestinului sau al articulațiilor (criză de anemie cu celule în formă de seceră)
- reacție alergică bruscă, care pune viața în pericol (reacție anafilactică)
- durere și edem al articulațiilor, asemănător cu manifestările din gută (pseudogută)
- modificarea modului în care organismul dumneavoastră reglează lichidele din corp, care poate duce la un aspect pufos (tulburări ale volumului de lichide)
- inflamația vaselor de sânge din piele (vasculită cutanată)
- zone inflamate dureroase, de culoarea prunei, în relief, pe membre și uneori pe față și gât, însoțite de febră (Sindrom Sweet)
- înrăutățirea artritei reumatoide
- modificări neobișnuite ale urinei
- scăderea densității oaselor
- Inflamație a aortei (vasul mare de sânge care transportă sângele de la inimă în tot corpul), vezi punctul 2.

**Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este

menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Grastofil**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe seringă preumplută, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C-8 °C); a nu se congela.

A se ține seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

Grastofil poate fi scos din frigider și lăsat la temperatura camerei (nu peste 25°C), o singură dată pentru maximum 15 zile, fără să se depășească perioada de valabilitate înscrisă pe etichetă. După ce Grastofil a fost lăsat la temperatura camerei, nu trebuie pus înapoi în frigider. Orice seringă de Grastofil care a fost scoasă din frigider mai mult de 15 zile nu trebuie utilizată și trebuie eliminată în conformitate cu reglementările locale.

Nu utilizați Grastofil dacă observați că soluția este tulbure, prezintă modificări de culoare sau dacă există particule în ea.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Grastofil**

- Substanța activă este filgrastim. Fiecare ml de soluție conține 60 milioane unități (MU) (echivalent cu 600 micrograme [μg]) de filgrastim. Fiecare seringă preumplută conține 30 MU (300 μg) de filgrastim în 0,5 ml de soluție.
- Celelalte componente sunt acid acetic glacial, hidroxid de sodiu, sorbitol (E420), polisorbitat 80 și apă pentru preparate injectabile. Vezi pct. 2 „Ce trebuie să știți înainte să utilizați Grastofil”.

### **Cum arată Grastofil și conținutul ambalajului**

Grastofil este o soluție injectabilă sau perfuzabilă limpede, incoloră. Este furnizat într-o seringă preumplută, marcată pe rezervor cu diviziuni de 1/40, începând cu 0,1 ml, până la capacitatea de 1 ml, cu un ac pentru injectare. Fiecare seringă preumplută conține 0,5 ml de soluție.

Grastofil este disponibil în cutii conținând 1 și 5 seringi preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spania

### **Fabricantul**

Apotex Nederland B.V.

Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Olanda

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polonia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT  
/ NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK / UK(NI)  
Accord Healthcare S.L.U.  
Tel: +34 93 301 00 64

EL  
Rafarm AEBE  
Κορίνθου 12, Ν. Ψυχικό, 15451, Αθήνα  
Τηλ: +30/2106776550

**Acest prospect a fost revizuit în: MM/AAAA**

#### **Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul  
Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

---

#### **Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:**

În scopul îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice, denumirea comercială și seria de fabricație ale medicamentului administrat trebuie înregistrate în mod clar.

Dacă este necesar, Grastofil poate fi diluat cu soluție de glucoză 5%. Nu se recomandă sub nicio formă diluarea la o concentrație finală mai mică de 0,2 MU (2 µg) pe ml.

Soluția trebuie inspectată vizual înainte de utilizare. Trebuie utilizate numai soluții limpezi, fără particule.

Pentru pacienții cărora li se administrează filgrastim diluat la concentrații mai mici de 1,5 MU (15 µg) pe ml trebuie adăugată albumină serică umană (ASU) până la o concentrație finală de 2 mg/ml. Exemplu: La un volum final de injectare de 20 ml, dozele totale de filgrastim mai mici de 30 MU (300 µg) trebuie administrate cu adăugarea a 0,2 ml de soluție 200 mg/ml (20%) de albumină umană. Atunci când este diluat cu soluție de glucoză 5%, Grastofil este compatibil cu sticla și cu o varietate de materiale plastice, incluzând PVC, poliolefină (un copolimer al polipropilenei și polietilenei) și polipropilenă.

## PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

### Grastofil 48 MU/0,5 ml soluție injectabilă/perfuzabilă în seringă preumplută filgrastim

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, sau farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, sau farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Grastofil și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Grastofil
3. Cum să utilizați Grastofil
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Grastofil
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Grastofil și pentru ce se utilizează**

Grastofil conține substanța activă filgrastim. Grastofil este un factor de creștere al globulelor albe din sânge (factor de stimulare a coloniilor de granulocite) și aparține unui grup de medicamente numite citokine. Factorii de creștere sunt proteine produse în mod natural în organism, dar acestea pot fi produse de asemenea utilizând biotehnologia, pentru a fi utilizate ca medicament. Grastofil acționează susținând măduva osoasă să producă mai multe globule albe în sânge.

Scăderea numărului de globule albe din sânge (neutropenie) poate apărea din mai multe motive și scade capacitatea corpului dumneavoastră de a se lupta cu infecțiile. Filgrastim stimulează măduva osoasă să producă rapid noi globule albe.

Grastofil poate fi utilizat:

- pentru a crește numărul de globule albe din sânge după tratamentul cu chimioterapie, pentru a ajuta la prevenirea infecțiilor;
- pentru a crește numărul de globule albe din sânge după un transplant de măduvă osoasă, pentru a ajuta la prevenirea infecțiilor;
- pentru a crește numărul de globule albe din sânge, dacă aveți neutropenie cronică, pentru a ajuta la prevenirea infecțiilor;
- la pacienți cu infecție cu HIV avansată, ceea ce va ajuta la reducerea riscului de infecții;
- înainte de chimioterapia cu doză crescută, pentru a face măduva osoasă să producă mai multe celule stem, care pot fi recoltate și vă pot fi transplantate înapoi după tratament. Acestea pot fi recoltate de la dumneavoastră sau de la un donator. Celulele stem vor reintra apoi în măduva osoasă și vor produce globule din sânge.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Grastofil**

### **Nu utilizați Grastofil**

- dacă sunteți alergic la filgrastim sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6.0).

### **Atenționări și precauții**

Înainte să utilizați Grastofil, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră, înainte de a începe tratamentul, **dacă aveți**:

- dacă aveți osteoporoză (o boală a oaselor),
- anemie cu celule în seceră", deoarece filgrastimul poate provoca o criză de anemie cu celule în seceră.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră imediat, în timpul tratamentului cu Grastofil, dacă:

- aveți semne bruște de alergii, cum sunt erupția trecătoare pe piele, mâncărimile sau urticaria pe piele, umflarea feței, a buzelor, limbii sau a altor părți ale corpului, lipsa de aer, respirația șuierătoare sau dificultățile de respirație, deoarece acestea pot fi semne ale unei reacții alergice severe (hipersensibilitate).
- aveți un aspect pufos al feței sau al gleznelor, sânge în urină sau urină de culoare maron, sau dacă observați că urinați mai puțin decât de obicei (glomerulonefrită).
- prezentați dureri în partea superioară stângă a abdomenului, durere la nivelul coastelor în partea stângă sau durere la nivelul vârfului umărului stâng (acestea pot fi simptome ale splinei mărite (splenomegalie) sau, posibil, ale rupturii de splină).
- observați orice sângerare neobișnuită sau învinețire (acestea pot fi simptome de scădere a numărului de plachete din sânge (trombocitopenie), cu scăderea capacității de coagulare a sângelui).

aveți simptome de inflamare a aortei (vasul mare de sânge care transportă sângele de la inimă în tot corpul); aceasta a fost raportată rar la pacienții cu cancer și la donatorii sănătoși. Simptomele pot include febră, durere

abdominală, stare generală de rău, durere la nivelul spatelui și creștere a valorilor markerilor inflamatori. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă apar acele simptome.

### **Pierderea răspunsului la filgrastim**

Dacă are loc pierderea răspunsului sau absența menținerii răspunsului la tratamentul cu filgrastim, medicul dumneavoastră va investiga motivele pentru acest lucru, stabilind inclusiv dacă v-au apărut anticorpi care neutralizează activitatea filgrastimului.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să vă monitorizeze cu atenție, vezi pct. 4 al prospectului.

Dacă sunteți un pacient cu neutropenie cronică severă, puteți prezenta riscul de apariție a unui cancer al sângelui (leucemie, sindrom mielodisplazic (SMD)). Trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră cu privire la riscul dumneavoastră de apariție a cancerelor sângelui și la testele care trebuie efectuate. Dacă apar sau este probabil să apară cancere ale sângelui, nu trebuie să utilizați Grastofil, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă indică altfel.

Dacă sunteți donator de celule stem, trebuie să aveți vârsta cuprinsă între 16 și 60 ani.

### **Aveți grijă deosebită cu alte medicamente care stimulează producerea de globule albe din sânge**

Grastofil face parte dintr-un grup de medicamente care stimulează producerea de globule albe din sânge. Profesionistul dumneavoastră din domeniul sănătății trebuie să înregistreze întotdeauna exact medicamentul utilizat.

Capacul acului de la seringă preumplută conține cauciuc natural uscat (un derivat al latexului), care



poate provoca o reacție alergică

### **Grastofil împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

### **Sarcina și alăptarea**

Grastofil nu a fost testat la femei gravide sau care alăptează.

Grastofil nu este recomandat în timpul sarcinii.

Este important să spuneți medicului dumneavoastră

- dacă sunteți gravidă sau alăptați
- credeți că ați putea fi gravidă sau
- intenționați să rămâneți gravidă.

Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Grastofil, vă rugăm să îl informați pe medicul dumneavoastră.

Dacă medicul dumneavoastră nu vă indică altfel, trebuie să opriți alăptarea dacă utilizați Grastofil.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Grastofil poate avea influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Acest medicament poate provoca amețală. Cu toate acestea, este recomandabil să așteptați și să vedeți cum vă simțiți după ce ați luat Grastofil și înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **Grastofil conține sorbitol**

Grastofil conține 50 mg sorbitol în fiecare ml. Sorbitolul este o sursă de fructoză. Dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) aveți intoleranță ereditară la fructoză, o boală rară genetică, dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) nu trebuie să luați acest medicament. Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză nu pot metaboliza acest medicament, care poate cauza reacții adverse grave.

Trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră înainte de a primi acest medicament dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) aveți intoleranță ereditară la fructoză sau dacă copilul dumneavoastră nu mai poate lua alimente sau băuturi dulci deoarece pot prezenta stare de rău, vărsături sau pot avea efecte neplăcute cum sunt balonare, crampe stomacale sau diaree.

### **Grastofil conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

### **Grastofil seringă preumplută conține cauciuc natural uscat**

Capacul acului de la seringă preumplută conține cauciuc natural uscat (un derivat al latexului), care poate provoca o reacție alergică.

## **3. Cum să utilizați Grastofil**

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cum se administrează Grastofil și ce cantitate trebuie să iau?

Grastofil se administrează în general sub forma unei injecții zilnice în țesutul aflat chiar sub piele (cunoscută sub denumirea de injecție subcutanată). De asemenea, poate fi administrat lent sub forma

unei injecții zilnică în venă (cunoscută sub numele de perfuzie intravenoasă). Doza uzuală variază în funcție de boala și greutatea dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va spune ce cantitate de Grastofil trebuie să luați.

Pacienții care au un transplant de măduvă osoasă după chimioterapie:

În mod normal, vi se va administra prima doză de Grastofil la cel puțin 24 de ore după chimioterapie și la cel puțin 24 de ore după ce ați primit transplantul de măduvă osoasă.

Dumneavoastră, sau persoanele care vă îngrijesc, puteți fi învățați cum să faceți injecții subcutanate, astfel încât să vă puteți continua tratamentul la domiciliu. Cu toate acestea, nu trebuie să încercați acest lucru decât dacă ați fost instruit mai întâi în mod corespunzător de către medicul dumneavoastră sau asistenta medicală.

### **Cât timp va trebui să iau Grastofil?**

Va trebui să luați Grastofil până când numărul dumneavoastră de globule albe din sânge ajunge la normal. Se vor efectua analize pentru a monitoriza numărul de globule albe din sânge din organismul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va spune cât timp va fi necesar să luați Grastofil.

### **Utilizare la copii**

Grastofil este utilizat pentru tratarea copiilor cărora li se administrează chimioterapie sau care prezintă un număr sever scăzut de globule albe din sânge (neutropenie). Dozele pentru copiii cărora li se administrează chimioterapie sunt aceleași ca pentru adulți.

### **Instrucțiuni pentru injectarea Grastofil**

Această secțiune conține informații despre cum să vă faceți singur o injecție de Grastofil.

**Important:** nu încercați să vă faceți o injecție decât dacă ați fost instruit de medicul sau asistenta.

Grastofil este injectat în țesutul situat imediat sub piele. Acest lucru este cunoscut ca o injecție subcutanată.

#### *Echipamentul de care aveți nevoie*

Pentru a vă face singur o injecție subcutanată aveți nevoie de:

- o seringă nouă preumplută de Grastofil; și
- tampoane cu alcool sau similare.

#### *Ce trebuie să fac înainte de a-mi face o injecție subcutanată cu Grastofil?*

1. Scoateți seringă din frigider. Lăsați seringă la temperatura camerei (15°C-25°C) pentru aproximativ 30 de minute sau țineți seringă preumplută ușor în mână timp de câteva minute. Acest lucru va face ca injecția să fie mai confortabilă. Nu încălziți Grastofil în orice alt mod (de exemplu, nu o încălziți la microunde sau în apă fierbinte).
2. Nu agitați seringă preumplută.
3. Nu îndepărtați capacul acului până când nu sunteți gata de injectare
4. Spălați-vă bine pe mâini.
5. Găsiți o suprafață confortabilă, bine luminată, curată și puneți tot echipamentul de care aveți nevoie la îndemână.

#### *Cum îmi pregătesc injecția Grastofil?*

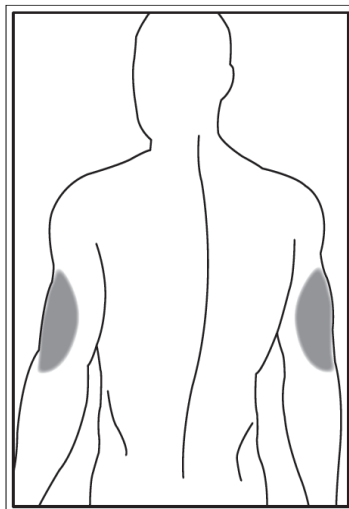
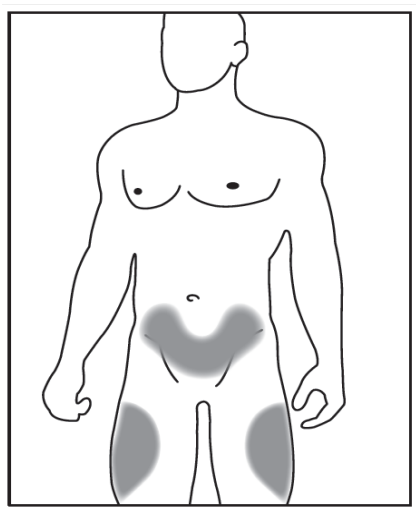
Înainte de a vă injecta Grastofil, trebuie să faceți următoarele:

1. Pentru a evita îndoirea acului, trageți ușor capacul de pe ac fără a răsuca.
2. Nu atingeți acul și nu împingeți pistonul.
3. Este posibil să observați o mică bulă de aer în seringă preumplută. Nu este nevoie să scoateți bula de aer înainte de injectare. Injectarea soluției cu bula de aer nu este dăunătoare.
4. Seringa de Grastofil are o scală pe rezervor. Tineți seringă cu acul în sus. Împingeți încet pistonul până la numărul (exprimat în ml) de pe seringă care corespunde dozei de Grastofil recomandată de medicul dumneavoastră.
5. Puteți utiliza acum seringă preumplută.

*Unde ar trebui să-mi fac injectia?*

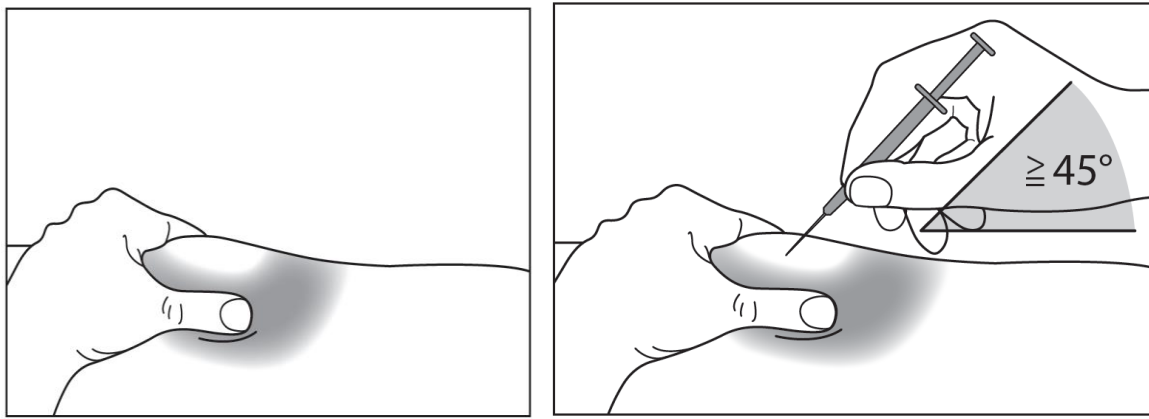
Cele mai bune locuri pentru injectare sunt în partea de sus a coapselor și a abdomenului. Dacă altcineva vă face injectia, se poate utiliza, de asemenea, partea din spate a brațelor

Puteți schimba locul de injectare dacă observați că zona este roșie sau inflamată.



*Cum să îmi fac injectia?*

1. Dezinfectați pielea folosind un tampon cu alcool și prindeți (fără să strângeți) pielea între degetul mare și arătător.
2. Introduceți acul complet în piele, așa cum v-a arătat medicul sau asistenta medicală.
3. Trageți ușor de piston pentru a verifica dacă un vas de sânge nu a fost spart. Dacă vedeți sânge în seringă, scoateți acul și reintroduceți-l în alt loc.
4. Împingeți pistonul cu o presiune constantă lentă, ținând mereu pielea între degete, până când seringă este goală.
5. Scoateți acul și dați drumul la piele. Nu puneți la loc capacul pe acele utilizate, deoarece vă puteți înțepa accidental.
6. Dacă observați o pată de sânge, o puteți îndepărta ușor cu o bucată de vată sau un șervețel. Nu frecați locul de injectare. Dacă este nevoie, puteți acoperi locul injectării cu un plasture.
7. Folosiți fiecare seringă doar pentru o injecție. Nu utilizați nicio cantitate de Grastofil posibil rămasă în seringă



**Țineți minte:** dacă aveți orice probleme, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicală pentru a primi ajutor sau sfaturi.

### **Dacă utilizați mai mult Grastofil decât trebuie**

Nu măriți doza pe care v-a dat-o medicul dumneavoastră. Dacă credeți că ați injectat mai decât trebuie, adresați-vă medicului dumneavoastră cât mai curând posibil.

### **Dacă uitați să utilizați Grastofil**

Dacă omiteți o injecție sau ați injectat prea puțin, contactați-l cât mai curând posibil pe medicul dumneavoastră.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa orice doză uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Vă rugăm să spuneți imediat medicului dumneavoastră, în timpul tratamentului, dacă:**

- aveți o reacție alergică, incluzând slăbiciune, scăderea tensiunii arteriale, dificultăți de respirație, umflarea feței (anafilaxie), erupție trecătoare pe piele, erupție însoțită de mâncărimi (urticarie), umflarea feței, a buzelor, a gurii, a limbii sau a gâtului (angioedem) și scurtarea respirației (dispnee). Hipersensibilitatea este frecventă în cazul pacienților cu cancer;
- prezentați tuse, febră și dificultăți respiratorii (dispnee), deoarece acestea pot reprezenta semne ale sindromului de detresă respiratorie acută (SDRA).
- prezentați afectare renală (glomerulonefrită). La pacienții cărora li s-a administrat filgrastim s-a observat afectare renală. Contactați-l imediat telefonic pe medicul dumneavoastră dacă aveți un aspect pufos al feței sau al gleznelor, sânge în urină sau urină de culoare brună, sau dacă observați că urinați mai puțin decât de obicei.
- prezentați una sau mai multe dintre următoarele reacții adverse:
  - umflare, ce poate fi asociată cu insuficienta eliminare a apei din organism, dificultăți de respirație, abdomen umflat și senzație de preaplin, precum și senzație de oboseală. Aceste simptome evoluează, în general, cu rapiditate.

Ele pot indica prezența unei afecțiuni numite „sindrom de extravazare capilară”, care produce scurgerea sângelui prin vasele capilare în întregul organism, necesitând îngrijire medicală de urgență.

- prezența mai multor dintre următoarele simptome:
  - febră sau tremurat sau senzație intensă de frig, puls crescut, confuzie sau dezorientare, senzație de lipsă de aer, durere extremă sau disconfort și piele umedă sau transpirată. Acestea pot fi simptome ale unei afecțiuni numite „sepsis” (numită și „otrăvire a sângelui”), o infecție severă cu răspuns inflamator la nivelul întregului organism, care poate pune viața în pericol și necesită asistență medicală de urgență.
- prezența durerii în partea superioară stângă a burții (abdomenului), durere la nivelul coastelor în partea stângă sau durere la nivelul vârfului umărului, deoarece poate exista o problemă la nivelul splinei (mărirea splinei (splenomegalie) sau ruptura splinei);
- sunteți tratat pentru neutropenie cronică severă și prezența sângelui în urină (hematurie). Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă testeze periodic urina dacă manifestați această reacție adversă sau dacă se constată prezența de proteine în urină (proteinurie).

O reacție adversă frecventă la Grastofil este durerea la nivelul mușchilor sau oaselor (durere musculo-scheletică), care poate fi ameliorată cu ajutorul medicamentelor standard pentru calmarea durerii (analgezice). La pacienții la care se efectuează transplant de celule stem sau de măduvă osoasă, poate apărea boala grefă contra gazdă (BGcG) - aceasta este o reacție a celulelor donatorului împotriva pacientului care primește transplantul; semnele și simptomele includ erupție la nivelul palmelor sau tălpile, ulceratii și inflamații la nivelul gurii, intestinului, ficatului, pielii sau al ochilor, plămânilor, vaginului și articulațiilor.

La donatorii normali de celule stem poate fi observată o creștere a numărului de globule albe din sânge (leucocitoză) și o scădere a numărului de plachete, aceasta determină capacitatea sângelui de a se coagula (trombocitopenie), acestea vor fi monitorizate de medicul dumneavoastră.

**Reacții adverse foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- scăderea numărului de plachete, ceea ce determină scăderea capacității de coagulare a sângelui (trombocitopenie)
- număr scăzut al globulelor roșii din sânge (anemie)
- dureri de cap
- diaree
- vărsături
- greață
- cădere sau subțiere neobișnuită a părului (alopecie)
- oboseală (fatigabilitate)
- inflamație și umflare a mucoasei tractului digestiv, de la nivelul gurii până la nivelul anusului (mucozită)
- febră (pirexie)

**Reacții adverse frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- inflamație a plămânilor (bronșită)
- infecție a căilor respiratorii superioare
- infecție a tractului urinar
- scăderea apetitului alimentar
- dificultăți legate de somn (insomnie)
- amețelă
- scăderea sensibilității, în special la nivelul pielii (hipoestezie)
- furnicături sau amorțire a mâinilor sau picioarelor (parestezie)
- tensiune arterială mică (hipotensiune arterială)
- tensiune arterială mare (hipertensiune arterială)
- tuse
- eliminare de sânge prin tuse (hemoptizie)
- durere la nivelul gurii și al gâtului (durere orofaringiană)
- sângerări nazale (epistaxis)
- constipație

- durere la nivelul gurii
- mărirea ficatului (hepatomegalie)
- erupție trecătoare pe piele
- înroșirea pielii (eritem)
- spasm muscular
- durere la eliminarea urinei (disurie)
- durere în piept
- durere
- slăbiciune generalizată (astenie)
- senzație generală de a vă simți rău (stare generală de rău)
- umflare la nivelul palmelor și tălpilor (edem periferic)
- valori crescute ale anumitor enzime din sânge
- modificări ale parametrilor de biochimie a sângelui
- reacție la transfuzie

**Reacții adverse mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- creșterea numărului de globule albe din sânge (leucocitoză)
- reacție alergică (hipersensibilitate)
- respingerea măduvei osoase transplantate (boala grefă contra gazdă)
- valori crescute ale acidului uric în sânge, care pot provoca gută (hiperuricemie) (valori crescute ale acidului uric în sânge)
- deteriorări ale ficatului provocate de blocarea vaselor mici de sânge din ficat (boală veno-ocluzivă)
- plămânii nu funcționează așa cum ar trebui, provocând lipsă de aer (insuficiență respiratorie)
- umflare și/sau lichid la nivelul plămânilor (edem pulmonar)
- inflamație a plămânilor (boală pulmonară interstițială)
- anomalii la radiografia plămânilor (infiltrate pulmonare)
- sângerare la nivelul plămânilor (hemoragie pulmonară)
- absența absorbției oxigenului la nivelul plămânilor (hipoxie)
- erupție în relief pe piele (erupție maculo-papulară)
- boală care determină scăderea densității oaselor, făcându-le mai slabe, mai fragile și crescând probabilitatea de fractură (osteoporoză)
- reacție la locul de injectare

**Reacții adverse rare** (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- durere severă la nivelul oaselor, pieptului, intestinului sau al articulațiilor (criză de anemie cu celule în formă de seceră)
- reacție alergică bruscă, care pune viața în pericol (reacție anafilactică)
- durere și edem al articulațiilor, asemănător cu manifestările din gută (pseudogută)
  - modificarea modului în care organismul dumneavoastră reține lichidele din corp, care poate duce la un aspect pufos (tulburări ale volumului de lichide)
- inflamația vaselor de sânge din piele (vasculită cutanată)
- zone inflamate dureroase, de culoarea prunei, în relief, pe membre și uneori pe față și gât, însoțite de febră (Sindrom Sweet)
- înrăutățirea artritei reumatoide
- modificări neobișnuite ale urinei
- scăderea densității oaselor
- Inflamație a aortei (vasul mare de sânge care transportă sângele de la inimă în tot corpul), vezi punctul 2.

**Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este

menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Grastofil**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe seringă preumplută, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C-8 °C); a nu se congela.

A se ține seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

Grastofil poate fi scos din frigider și lăsat la temperatura camerei (nu peste 25°C), o singură dată pentru maximum 15 zile, fără să se depășească perioada de valabilitate înscrisă pe etichetă. După ce Grastofil a fost lăsat la temperatura camerei, nu trebuie pus înapoi în frigider. Orice seringă de Grastofil care a fost scoasă din frigider mai mult de 15 zile nu trebuie utilizată și trebuie eliminată în conformitate cu reglementările locale.

Nu utilizați Grastofil dacă observați că soluția este tulbure, prezintă modificări de culoare sau dacă există particule în ea.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Grastofil**

- Substanța activă este filgrastim. Fiecare ml de soluție conține 90 milioane unități (MU) (echivalent cu 900 micrograme [μg]) de filgrastim. Fiecare seringă preumplută conține 48 MU (480 μg) de filgrastim în 0,5 ml de soluție.
- Celelalte componente sunt acid acetic glacial, hidroxid de sodiu, sorbitol (E420), polisorbat 80 și apă pentru preparate injectabile. Vezi pct. 2 „Ce trebuie să știți înainte să utilizați Grastofil”.

### **Cum arată Grastofil și conținutul ambalajului**

Grastofil este o soluție injectabilă sau perfuzabilă limpede, incoloră. Este furnizat într-o seringă preumplută, marcată pe rezervor cu diviziuni de 1/40, începând cu 0,1 ml, până la capacitatea de 1 ml, cu un ac pentru injectare. Fiecare seringă preumplută conține 0,5 ml de soluție.

Grastofil este disponibil în cutii conținând 1 și 5 seringi preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spania

### **Fabricantul**

Apotex Nederland B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Olanda

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polonia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT  
/ NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK / UK(NI)

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Rafarm AEBE

Kορίνθου 12, Ν. Ψυχικό, 15451, Αθήνα

Τηλ: +30/2106776550

**Acest prospect a fost revizuit în: MM/AAAA**

#### **Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul  
Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

---

#### **Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:**

În scopul îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice, denumirea comercială și seria de fabricație ale medicamentului administrat trebuie înregistrate în mod clar.

Dacă este necesar, Grastofil poate fi diluat cu soluție de glucoză 5%. Nu se recomandă sub nicio formă diluarea la o concentrație finală mai mică de 0,2 MU (2 µg) pe ml.

Soluția trebuie inspectată vizual înainte de utilizare. Trebuie utilizate numai soluții limpezi, fără particule.

Pentru pacienții cărora li se administrează filgrastim diluat la concentrații mai mici de 1,5 MU (15 µg) pe ml trebuie adăugată albumină serică umană (ASU) până la o concentrație finală de 2 mg/ml. Exemplu: La un volum final de injectare de 20 ml, dozele totale de filgrastim mai mici de 30 MU (300 µg) trebuie administrate cu adăugarea a 0,2 ml de soluție 200 mg/ml (20%) de albumină umană.

Atunci când este diluat cu soluție de glucoză 5%, Grastofil este compatibil cu sticla și cu o varietate de materiale plastice, incluzând PVC, poliolefină (un copolimer al polipropilenei și polietilenei) și polipropilenă.