

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Grastofil 30 MU/0,5 ml solución inyectable y para perfusión en jeringa precargada.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución contiene 60 millones de unidades (MU; equivalentes a 600 microgramos [ $\mu\text{g}$ ]) de filgrastim.

Cada jeringa de 0,5 ml de solución contiene 30 MU (300 microgramos) de filgrastim (600 microgramos/ml).

Filgrastim es un factor metionil recombinante estimulador de las colonias de granulocitos humanos por tecnología de ADN recombinante en *Escherichia coli* (BL21).

### Excipientes con efecto conocido

Cada ml de solución contiene 50 mg de sorbitol (E420) (ver sección 4.4).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión.

Solución transparente, incolora.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Grastofil está indicado para la reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes tratados con quimioterapia citotóxica establecida para neoplasias malignas (con la excepción de la leucemia mielógena crónica y los síndromes mielodisplásicos) y para la reducción de la duración de la neutropenia en pacientes que reciben tratamiento mieloablatoivo seguido de un trasplante de médula ósea que se considere que presentan un aumento del riesgo de neutropenia grave prolongada.

La seguridad y la eficacia de Grastofil son similares en adultos, en niños y en adolescentes que reciben quimioterapia citotóxica.

Grastofil está indicado para la movilización de células progenitoras de sangre periférica (CPSP).

En pacientes (niños o adultos) con neutropenia congénita, cíclica o idiopática grave que presentan un recuento absoluto de neutrófilos (RAN)  $\leq 0,5 \times 10^9/l$  y antecedentes de infecciones intensas o recurrentes, la administración de Grastofil a largo plazo está indicada para elevar los recuentos de neutrófilos y reducir la incidencia y la duración de los acontecimientos relacionados con las infecciones.

Grastofil está indicado para el tratamiento de la neutropenia persistente (RAN igual o inferior a  $1,0 \times 10^9/l$ ) en pacientes con infección avanzada por el VIH, con objeto de reducir el riesgo de infecciones bacterianas cuando otras opciones para el control de la neutropenia no son adecuadas.

## 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Grastofil debe administrarse únicamente en colaboración con un centro de oncología que tenga experiencia en el uso del factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF) y en hematología y que disponga de las instalaciones necesarias para el diagnóstico. Los procedimientos de movilización y aféresis deben realizarse en colaboración con un centro de oncología-hematología con experiencia suficiente en este campo y en el que el seguimiento de las células progenitoras hematopoyéticas pueda realizarse de una forma correcta.

### Quimioterapia citotóxica establecida

#### Posología

La dosis recomendada de Grastofil es de 0,5 MU/kg/día (5 microgramos/kg/día). La primera dosis de Grastofil no debe administrarse por lo menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica. En los estudios clínicos aleatorizados, se utilizó una dosis subcutánea de 230 microgramos/m<sup>2</sup>/día (4,0 a 8,4 microgramos/kg/día).

La administración diaria de Grastofil debe continuar hasta que se haya sobrepasado el nadir teórico de neutrófilos y su recuento retorne a su intervalo normal. Después de la quimioterapia establecida en tumores sólidos, linfomas y leucemias linfoides, se prevé que la duración del tratamiento necesario para alcanzar estos criterios sea de hasta 14 días. Tras el tratamiento de inducción y consolidación en la leucemia mieloide aguda, la duración del tratamiento puede ser bastante mayor (hasta 38 días) en función del tipo, la posología y las pautas de administración de la quimioterapia citotóxica.

Los pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica experimentan un aumento transitorio del recuento de neutrófilos que ocurre habitualmente 1 a 2 días después de iniciar la administración de Grastofil. Sin embargo, para conseguir una respuesta terapéutica sostenida, no se debe suspender el tratamiento con Grastofil hasta que no se haya sobrepasado el nadir teórico de neutrófilos y su recuento retorne a su intervalo normal. No se recomienda la interrupción prematura del tratamiento con Grastofil antes de alcanzar el nadir teórico de neutrófilos.

#### Forma de administración

Grastofil puede administrarse como una inyección subcutánea diaria o como una perfusión intravenosa diaria diluida en una solución de glucosa al 5% administrada durante 30 minutos (ver sección 6.6). Se prefiere la vía subcutánea en la mayoría de los casos. Existe cierta evidencia de un estudio de administración de dosis única que la dosificación intravenosa puede acortar la duración del efecto. La relevancia clínica de este hallazgo en la administración de dosis múltiples no está clara. La elección de la vía de administración depende de la situación clínica individual.

### Pacientes sometidos a tratamiento mieloablativo seguido de trasplante de médula ósea

#### Posología

La dosis inicial recomendada de Grastofil es de 1,0 MU/kg/día (10 microgramos/kg/día). La primera dosis de Grastofil debe administrarse por lo menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica y por lo menos 24 horas después de la infusión de médula ósea.

Una vez sobrepasado el nadir de neutrófilos, la dosis diaria de Grastofil se ajustará en función de la respuesta de los neutrófilos del siguiente modo:

<b>Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)</b>	<b>Ajuste de la dosis de Grastofil</b>
RAN > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L durante 3 días consecutivos	Reducir a 0,5 MU/kg/día (5 microgramos/kg/día)
Después, si el RAN permanece > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L durante 3 días consecutivos más	Suspender Grastofil
Si el RAN desciende a < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L durante el período de tratamiento, se debe reajustar de nuevo la dosis de Grastofil siguiendo los pasos previamente indicados	
RAN = recuento absoluto de neutrófilos	

#### Forma de administración

Grastofil puede administrarse como una perfusión intravenosa de 30 minutos o 24 horas o mediante perfusión subcutánea continua de 24 horas. Grastofil se debe diluir en 20 ml de solución de glucosa al 5% (ver sección 6.6).

Para la movilización de las células progenitoras sanguíneas periféricas (CPSP) en pacientes sometidos a tratamiento mielodepresor o mieloablativo seguido de trasplante autólogo de CPSP

#### Posología

La dosis recomendada de Grastofil para la movilización de CPSP cuando se usa solo es de 1,0 MU/kg/día (10 microgramos/kg/día) durante 5-7 días consecutivos. El tiempo de leucocitaféresis: una o dos leucocitaféresis en los días 5 y 6, que es a menudo suficiente. En otras circunstancias, leucocitaféresis adicionales pueden ser necesarias. La administración de Grastofil debe mantenerse hasta la última leucocitaféresis.

La dosis recomendada de Grastofil para la movilización de CPSP tras una quimioterapia mielosupresora es de 0,5 MU/kg/día (5 microgramos/kg/día) desde el primer día tras concluir la quimioterapia hasta sobrepasar el nadir teórico de neutrófilos y el recuento de neutrófilos retorne al rango normal. La leucocitaféresis se debe realizar durante el período en que el ANC se levanta de < 0,5 x 10<sup>9</sup>/L de > 5,0 x 10<sup>9</sup>/L. Para los pacientes que no han sido sometidos a quimioterapia, una leucocitaféresis suele ser suficiente. En otras circunstancias, se recomienda la realización de leucocitaféresis adicionales.

#### Forma de administración

*Grastofil para la movilización de CPSP cuando se utiliza solo*

Grastofil puede administrarse como una perfusión subcutánea continua de 24 horas o como inyección subcutánea. Para las perfusiones, Grastofil se debe diluir en 20 ml de solución de glucosa al 5% (ver sección 6.6).

*Grastofil para la movilización de CPSP tras quimioterapia mielosupresora*

Grastofil debe administrarse mediante inyección subcutánea.

Para la movilización de CPSP en donantes sanos antes del alotrasplante de CPSP

#### Posología

Para la movilización de CPSP en donantes sanos, Grastofil debe administrarse a los 1,0 MU/kg/día (10 microgramos/kg/día) durante 4-5 días consecutivos. Las leucocitaféresis deben iniciarse en el día 5 y se prolongó hasta el día 6 si es necesario con el fin de recoger 4 x 10<sup>6</sup> células CD34<sup>+</sup>/kg del peso del cuerpo receptor.

### Forma de administración

Grastofil debe administrarse mediante inyección subcutánea.

### En pacientes con neutropenia crónica grave (NCG)

#### Posología

Neutropenia congénita: la dosis inicial recomendada es de 1,2 MU/kg/día (12 microgramos/kg/día) en dosis única o dividida en varias dosis.

Neutropenia idiopática o cíclica: la dosis inicial recomendada es de 0,5 MU/kg/día (5 microgramos/kg/día) en dosis única o dividida en varias dosis.

Ajuste de la dosis: Grastofil se debe administrar diariamente mediante inyección subcutánea hasta alcanzar y poder mantener el recuento de neutrófilos por encima de  $1,5 \times 10^9/L$ . Una vez alcanzada la respuesta se establecerá la dosis mínima efectiva para mantener este nivel. Si se desea mantener un nivel de neutrófilos adecuado, es necesaria la administración diaria de Grastofil a largo plazo. La dosis inicial se puede duplicar o reducir a la mitad al cabo de 1 a 2 semanas de tratamiento, en función de la respuesta del paciente. Posteriormente, la dosis se puede ajustar individualmente en intervalos de 1-2 semanas para mantener un recuento medio de neutrófilos entre  $1,5 \times 10^9/L$  y  $10 \times 10^9/L$ . En los pacientes con infecciones graves se puede contemplar un aumento más rápido de la dosis. En los ensayos clínicos, el 97% de los pacientes que respondieron al tratamiento presentaron una respuesta completa a dosis  $\leq 2,4$  MU/kg/día (24 microgramos/kg/día). En pacientes con NCG, no se ha establecido la seguridad a largo plazo de la administración de Grastofil por encima de 2,4 MU/kg/día (24 microgramos/kg/día).

### Forma de administración

Neutropenia congénita, idiopática o cíclica: Grastofil debe administrarse mediante inyección subcutánea.

### Pacientes con infección por VIH

#### Posología

##### *Para la recuperación de la neutropenia*

La dosis inicial recomendada de Grastofil es de 0,1 MU/kg/día (1 microgramos/kg/día), ajustando la dosis hasta un máximo de 0,4 MU/kg/día (4 microgramos/kg/día) hasta que se alcanza un recuento de neutrófilos normal y se puede mantener ( $RAN > 2,0 \times 10^9/L$ ). En los estudios clínicos,  $> 90\%$  de los pacientes respondieron a estas dosis, logrando una recuperación de la neutropenia en una mediana de 2 días.

En un pequeño número de pacientes ( $<10\%$ ), dosis de hasta 1,0 MU/kg/día (10 microgramos/kg/día) fueron obligados a revertir la neutropenia.

##### *Para mantener el recuento normal de neutrófilos*

Una vez alcanzada la recuperación de la neutropenia, se establecerá la dosis mínima efectiva para mantener un recuento normal de neutrófilos. Se recomienda comenzar el ajuste de dosis administrando 30 MU/kg/día (300 microgramos/kg/día) cada dos días. En función del RAN del paciente podrán ser necesarios nuevos ajustes de la dosis para mantener un recuento de neutrófilos  $> 2,0 \times 10^9/L$ . En los ensayos clínicos, se requirió la administración de 30 MU/kg/día (300 microgramos/kg/día) de 1 a 7 días a la semana para mantener un  $RAN > 2,0 \times 10^9/L$ , siendo la mediana de la frecuencia de dosis de 3 días a la semana. Puede ser necesaria una administración prolongada para mantener el  $RAN > 2,0 \times 10^9/L$ .

### Forma de administración

Recuperación de la neutropenia o mantenimiento del recuento normal de neutrófilos: Grastofil debe administrarse mediante inyección subcutánea.

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

Los estudios clínicos con filgrastim han incluido un pequeño número de pacientes de edad avanzada, pero los estudios especiales no se han llevado a cabo en este grupo y por lo tanto, las recomendaciones posológicas específicas no se pueden hacer.

#### *Pacientes con insuficiencia renal o hepática*

Los estudios del filgrastim en pacientes con alteración grave de la función hepática o renal demuestran que presenta un perfil farmacodinámico y farmacocinético similar al observado en individuos sanos. En estos casos no se requiere ajuste de dosis.

#### *Pacientes pediátricos en el marco de la NCG y el cáncer*

Sesenta y cinco por ciento de los pacientes estudiados en el programa de ensayo sobre NCG, eran menores de 18 años de edad. La eficacia del tratamiento fue clara en este grupo de edad, en el que se encontraban la mayoría de los pacientes con neutropenia congénita. No hubo diferencias en los perfiles de seguridad para los pacientes pediátricos tratados por NCG.

Los datos de estudios clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y la eficacia del filgrastim son similares en adultos, en niños y en adolescentes que reciben quimioterapia citotóxica.

Las recomendaciones posológicas para pacientes pediátricos son iguales que las correspondientes a los adultos que reciben quimioterapia citotóxica mielosupresora.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del medicamento administrado.

#### Advertencias y precauciones especiales en las distintas indicaciones

##### *Hipersensibilidad*

Se han notificado casos de hipersensibilidad, incluidas reacciones anafilácticas, que aparecieron con el tratamiento inicial o los subsiguientes, en pacientes tratados con filgrastim. Suspender filgrastim de forma permanente en los pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa. No administrar filgrastim a los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a filgrastim o pegfilgrastim.

##### *Reacciones adversas pulmonares*

Se han notificado reacciones adversas pulmonares, en particular neumopatía intersticial, tras la administración de G-CSF. Los pacientes con antecedentes recientes de infiltrados pulmonares o neumonía pueden presentar mayor riesgo. La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltrados pulmonares y deterioro de la función pulmonar, pueden ser los síntomas preliminares del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Se debe suspender la administración de filgrastim e instaurar el tratamiento adecuado.

### *Glomerulonefritis*

Se han notificado casos de glomerulonefritis en pacientes tratados con filgrastim y pegfilgrastim. Los episodios de glomerulonefritis se resolvieron generalmente al reducir la dosis o suspender la administración de filgrastim y pegfilgrastim. Se recomienda monitorizar mediante análisis de orina.

### *Síndrome de extravasación capilar*

Se han notificado casos de síndrome de extravasación capilar, que puede ser potencialmente mortal si se demora su tratamiento, después de la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos, que se caracterizan por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollan síntomas de síndrome de extravasación capilar se deben controlar de cerca y deben recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos (ver sección 4.8).

### *Esplenomegalia y ruptura esplénica*

Se han notificado casos generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos de ruptura esplénica en pacientes y donantes sanos tras la administración de filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales. Por lo tanto, se debe vigilar cuidadosamente el tamaño del bazo (p. ej., exploración clínica, ecografía). Se debe considerar un diagnóstico de ruptura esplénica en los donantes y/o pacientes que refieran dolor abdominal superior izquierdo o en el extremo del hombro. Se ha constatado que las reducciones de la dosis de filgrastim ralentizan o detienen la progresión de la dilatación esplénica en los pacientes con neutropenia crónica grave y en el 3% de los pacientes fue necesaria la esplenectomía.

### *Crecimiento de las células malignas*

El factor estimulante de colonias de granulocitos puede estimular el crecimiento de células granulocíticas *in vitro* y se pueden observar efectos similares en algunas células no granulocíticas *in vitro*.

### *Síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide crónica*

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la administración de filgrastim en los pacientes con síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide crónica. Filgrastim no está indicado en estas enfermedades. Se debe prestar especial atención para distinguir el diagnóstico de leucemia mieloide crónica en transformación blástica del de leucemia mieloide aguda.

### *Leucemia mieloide aguda*

Considerando que los datos disponibles sobre la seguridad y la eficacia en pacientes con LMA secundaria son limitados, filgrastim debe administrarse con precaución. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la administración de filgrastim en pacientes menores de 55 años y con LMA de novo con buena citogenética [t(8; 21), t(15; 17) e inv(16)].

### *Trombocitopenia*

Se ha notificado trombocitopenia en los pacientes tratados con filgrastim. El recuento plaquetario se debe controlar estrechamente, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento con filgrastim. Se debe considerar la interrupción temporal o la reducción de la dosis de filgrastim en los pacientes con neutropenia crónica grave que presenten trombocitopenia (recuento plaquetario por debajo  $< 100 \times 10^9/L$ ).

### *Leucocitosis*

En menos del 5% de los pacientes con cáncer tratados con filgrastim a dosis superiores a 0,3 MU/kg/día (3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ) se ha observado un recuento leucocitario de  $100 \times 10^9/L$  o superior. No se ha notificado ninguna reacción adversa directamente atribuible a este grado de leucocitosis. No obstante, ante los posibles riesgos asociados a la leucocitosis intensa, se debe realizar periódicamente un recuento de leucocitos durante el tratamiento con filgrastim. Si el recuento leucocitario supera  $50 \times 10^9/L$  después del nadir teórico, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con filgrastim. Cuando se administre para la movilización de CPSP, se debe interrumpir la administración de filgrastim o disminuir la dosis si el recuento de leucocitos aumenta por encima de  $70 \times 10^9/L$ .

### *Inmunogenicidad*

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. Las tasas de generación de anticuerpos contra filgrastim suelen ser bajas. Tal como es de prever con todos los agentes biológicos, se producen anticuerpos de unión, pero, de momento, no se han asociado con actividad neutralizante.

### *Aortitis*

Se ha notificado aortitis después de la administración de G-CSF en sujetos sanos y en pacientes con cáncer. Los síntomas experimentados incluyeron fiebre, dolor abdominal, malestar general, dolor de espalda y marcadores inflamatorios aumentados (p. ej., proteína C reactiva y recuento de leucocitos). En la mayoría de los casos, la aortitis se diagnosticó mediante TC y en general remitió tras la retirada de G-CSF. Ver también sección 4.8.

### Advertencias y precauciones especiales asociadas a enfermedades concomitantes

#### *Precauciones especiales en el rasgo drepanocítico y la anemia drepanocítica*

Se han notificado crisis drepanocíticas, en algunos casos mortales, en pacientes con rasgo drepanocítico o anemia drepanocítica a quienes se les administró filgrastim. Los médicos deberán tener precaución al prescribir filgrastim a pacientes con rasgo drepanocítico o anemia drepanocítica.

#### *Osteoporosis*

La monitorización de la densidad ósea puede estar indicada en pacientes tratados con filgrastim durante más de 6 meses que presenten enfermedad osteoporótica subyacente.

### Precauciones especiales en pacientes con cáncer

Filgrastim no debe utilizarse para incrementar la dosis de quimioterapia citotóxica más allá de las pautas posológicas establecidas.

#### *Riesgos asociados con el aumento de la dosis de la quimioterapia*

Se debe tener especial precaución en los pacientes tratados con quimioterapia en dosis altas, ya que no se ha demostrado una mejora de los resultados obtenidos sobre el tumor y la intensificación de las dosis de los medicamentos quimioterápicos puede ocasionar mayor toxicidad cardíaca, pulmonar, neurológica y dermatológica (consulte la ficha técnica de los medicamentos quimioterápicos concretos utilizados).

#### *Efecto de la quimioterapia sobre los eritrocitos y trombocitos*

El tratamiento con filgrastim en monoterapia no impide la trombocitopenia y anemia secundaria a la quimioterapia mielodepresora. Ante la posibilidad de recibir dosis más altas de quimioterapia (p. ej., dosis completas según el calendario prescrito), el paciente puede correr mayor riesgo de trombocitopenia y anemia. Por eso, se recomienda vigilar periódicamente el recuento plaquetario y el hematocrito. Se deben tomar medidas de precaución especiales cuando se administren medicamentos quimioterápicos, tanto solos como combinados, susceptibles de provocar trombocitopenia grave.

Se ha demostrado que el uso de CPSP movilizadas por filgrastim reduce la intensidad y duración de la trombocitopenia tras la quimioterapia mieloablativa o mielodepresora.

#### *Otras precauciones especiales*

Aún no se conoce el efecto de filgrastim en los pacientes con una reducción considerable de los progenitores mieloides. Filgrastim actúa fundamentalmente sobre los precursores de los neutrófilos, aumentando el recuento de estas células. Por tanto, la respuesta de neutrófilos podría disminuir en los pacientes con disminución de las células precursoras (como aquellos tratados con radioterapia o quimioterapia intensiva, o aquellos con infiltración tumoral de médula ósea).

De forma esporádica se han notificado trastornos vasculares, entre ellos flebopatía oclusiva y alteraciones de la volemia, en pacientes tratados con dosis altas de quimioterapia seguidas de trasplante.



Se han notificado casos de enfermedad de injerto contra huésped (EICH) y muertes en pacientes que recibieron G-CSF tras un alotrasplante de médula ósea (ver secciones 4.8 y 5.1).

El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta al tratamiento con factor de crecimiento se ha relacionado con anomalías transitorias en las imágenes óseas. Esto se debe tener en cuenta cuando se interpreten resultados de imágenes óseas.

#### Precauciones especiales en pacientes sometidos a movilización de CPSP

##### *Movilización*

No existen comparaciones aleatorizadas de forma prospectiva de los dos métodos de movilización recomendados (filgrastim en monoterapia o en combinación con quimioterapia mielodepresora) en la misma población de pacientes. El grado de variación entre pacientes individuales y entre pruebas analíticas de células CD34<sup>+</sup> significa que la comparación directa entre estudios diferentes es difícil. Por consiguiente, es difícil recomendar un método óptimo. La elección de método de movilización debe contemplarse en relación con los objetivos generales del tratamiento para un paciente individual.

##### *Exposición previa a medicamentos citotóxicos*

Los pacientes que se han sometido a tratamiento mielodepresor previo muy intenso pueden no manifestar una movilización suficiente de CPSP para alcanzar el rendimiento mínimo recomendado ( $2,0 \times 10^6$  células CD34<sup>+</sup>/kg) o una aceleración en la recuperación plaquetaria, en el mismo grado.

Algunos medicamentos citotóxicos muestran toxicidad especial en el reservorio progenitor hematopoyético y pueden afectar negativamente a la movilización de las células progenitoras. Medicamentos tales como melfalán, carmustina (BCNU) y carboplatino cuando se administran durante períodos prolongados previos al intento de movilización de células progenitoras, pueden reducir el rendimiento de las células progenitoras. Sin embargo, la administración de melfalán, carboplatino o carmustina (BCNU), junto con filgrastim ha demostrado ser eficaz para la movilización de las células progenitoras. Cuando se prevé un trasplante de células progenitoras de sangre periférica, se recomienda planificar el procedimiento de movilización de células madre al comienzo del periodo de tratamiento del paciente. Particular atención debe prestarse a la cantidad de células progenitoras movilizadas en estos pacientes antes de la administración de altas dosis de quimioterapia. Si los rendimientos no son adecuados, según lo medido por los criterios anteriores, se deben considerar formas alternativas de tratamiento que no requieran el soporte de células progenitoras.

##### *Evaluación del rendimiento de células progenitoras*

Se recomienda prestar especial atención al método de cuantificación para evaluar el número de células progenitoras recolectadas en los pacientes tratados con filgrastim. Los resultados de los análisis por citometría de flujo del número de células CD34<sup>+</sup> varían en función de precisión de la metodología utilizada; por tanto, deben interpretarse con precaución las recomendaciones numéricas basadas en estudios realizados en otros laboratorios.

Los análisis estadísticos de la relación entre el número de células CD34<sup>+</sup> nuevamente perfundidas y la velocidad de recuperación plaquetaria tras altas dosis de quimioterapia indican que dicha relación es compleja pero continua.

La recomendación de un rendimiento mínimo de  $\geq 2,0 \times 10^6$  células CD34<sup>+</sup>/kg se basa en las experiencias publicadas resultantes de una reconstitución hematológica adecuada. Los rendimientos superiores parecen estar en correlación con una recuperación más rápida, y los inferiores con una recuperación más lenta.

#### Precauciones especiales en donantes sanos sometidos a movilización de células progenitoras sanguíneas periféricas

La movilización de CPSP no ofrece ningún beneficio clínico directo a los donantes sanos y solamente debe considerarse en el marco de un trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.

Solo debe contemplarse la movilización de CPSP en donantes que cumplan los criterios normales de idoneidad clínica y analítica para la donación de células madre, con especial atención a los valores hematológicos y a las enfermedades infecciosas.

No se ha evaluado la seguridad y la eficacia del filgrastim en donantes sanos menores de 16 años o mayores de 60 años.

Después de la administración de filgrastim y de la leucocitaféresis se ha observado trombocitopenia transitoria (plaquetas  $< 100 \times 10^9/L$ ) en el 35% de los sujetos estudiados. Entre ellos, se notificaron dos casos con plaquetas  $< 50 \times 10^9/L$ , que se atribuyeron al procedimiento de leucocitaféresis.

Si hace falta más de una leucocitaféresis, se debe prestar especial atención a los donantes cuyas plaquetas sean  $< 100 \times 10^9/L$  antes de la leucocitaféresis; en general no se debe realizar aféresis si las plaquetas son  $< 75 \times 10^9/L$ .

No deben realizarse leucocitaféresis donantes tratados con anticoagulantes o con defectos conocidos en la homeostasis.

Los donantes tratados con G-CSF para la movilización de CPSP deben controlarse hasta que los índices hematológicos vuelvan a los valores normales.

Anomalías citogenéticas transitorias se han observado en los donantes sanos tratados con G-CSF. Se desconoce la importancia de estos cambios. Sin embargo, no se puede excluir el riesgo de estimulación de un clon mielóide maligno. Se recomienda que el centro de aféresis lleve un control y seguimiento sistemático de los donantes de células progenitoras hematopoyéticas durante al menos 10 años para garantizar la seguridad a largo plazo.

#### *Precauciones especiales para los receptores de CPSP movilizadas con filgrastim*

Los datos disponibles indican que, las interacciones inmunitarias entre el aloinjerto de CPSP y el receptor pueden estar asociadas a un incremento del riesgo de EICH aguda o crónica comparado con el trasplante de médula ósea.

#### Precauciones especiales en los pacientes con NCG

No se debe administrar filgrastim a pacientes con neutropenia congénita grave que presenten leucemia o muestren evidencia de evolución leucémica.

#### *Hemogramas*

Existen también otros cambios del hemograma, como anemia y aumento transitorio de los progenitores mieloides, que obligan a vigilar estrechamente el recuento celular.

#### *Transformación hacia leucemia o síndrome mielodisplásico*

Conviene establecer cuidadosamente el diagnóstico de las NCG y diferenciarlas de otros trastornos hematopoyéticos como anemia aplásica, mielodisplasia y leucemia mielóide. Antes del tratamiento debe realizarse un hemograma completo con fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas, así como un estudio de la morfología y del cariotipo de la médula ósea.

Hubo una baja frecuencia (aproximadamente 3%) de síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia en pacientes incluidos en ensayos clínicos con NCG tratados con filgrastim. Esta observación sólo se ha hecho en pacientes con neutropenia congénita. SMD y las leucemias son complicaciones naturales de la enfermedad y su relación con el tratamiento con filgrastim es incierta. Un subconjunto de aproximadamente el 12% de pacientes con evaluaciones citogenéticas normales al inicio del estudio posteriormente se encontró que tenían anormalidades, incluyendo monosomía 7, en la evaluación repetida habitual. Actualmente no está claro si el tratamiento a largo plazo de los pacientes con NCG predispone hacia anormalidades citogenéticas, SMD o transformación leucémica. Se recomienda realizar exámenes de médula ósea morfológicos y citogenéticos en pacientes a intervalos regulares (aproximadamente cada 12 meses).

### *Otras precauciones especiales*

Se deben excluir las causas que provoquen neutropenia transitoria, como es el caso de las infecciones víricas.

La hematuria fue frecuente y la proteinuria ocurre en un pequeño número de pacientes. Se deben realizar análisis de orina normal para controlar este evento.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en recién nacidos ni en pacientes con neutropenia autoinmunitaria.

### Precauciones especiales en pacientes con infección por VIH

#### *Hemogramas*

Hay que controlar estrechamente el RAN, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento con filgrastim. Algunos pacientes pueden responder muy rápidamente a la dosis inicial de filgrastim y con un aumento considerable del recuento de neutrófilos. Se recomienda la medición diaria del RAN durante los 2 a 3 primeros días de la administración de filgrastim. Después, se recomienda medir el RAN al menos dos veces por semana durante las dos primeras semanas y posteriormente una vez a la semana o una vez cada dos semanas durante la terapia de mantenimiento. Durante la administración intermitente de 30 MU (300 microgramos)/día de filgrastim pueden producirse grandes fluctuaciones del RAN del paciente a lo largo del tiempo. Con objeto de determinar el RAN valle o nadir del paciente, se recomienda tomar muestras de sangre para medir el RAN inmediatamente antes de la administración de cualquier dosis prevista de filgrastim.

#### *Riesgos asociados con dosis más altas de medicaciones mielodepresoras*

El tratamiento con filgrastim en monoterapia no impide la trombocitopenia y anemia secundaria a los medicamentos mielodepresores. Como consecuencia de la posibilidad de recibir dosis más altas o un mayor número de estos medicamentos con el tratamiento con filgrastim, el paciente puede presentar mayor riesgo de adquirir trombocitopenia y anemia. Se recomienda vigilar el recuento sanguíneo de forma regular (ver más arriba).

#### *Infecciones y neoplasias que causan mielodepresión*

La neutropenia puede deberse a infecciones oportunistas por infiltración de la médula ósea tales como el complejo *Mycobacterium avium* o a tumores como los linfomas. En los pacientes con tumores o infecciones conocidos que han infiltrado la médula ósea, se debe considerar la administración de un tratamiento adecuado para la enfermedad subyacente, además de la administración de filgrastim tratar la neutropenia. No se ha establecido adecuadamente el efecto del filgrastim sobre la neutropenia causada por tumores o por infecciones con infiltración de la médula ósea.

### Todos los pacientes

Este medicamento contiene 50 mg de sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben recibir este medicamento a menos que sea estrictamente necesario.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

El protector de la aguja de la jeringa precargada contiene caucho natural seco (un derivado del látex), que puede provocar reacciones alérgicas.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

La seguridad y eficacia de filgrastim administrado el mismo día que la quimioterapia citotóxica mielosupresora no ha sido establecido definitivamente. Teniendo en cuenta la sensibilidad de las células mieloides en rápida división a la quimioterapia citotóxica mielosupresora, no se recomienda el empleo de filgrastim desde 24 horas antes y 24 horas después de la quimioterapia. La evidencia

preliminar de un pequeño número de pacientes tratados de forma concomitante con filgrastim y 5-Fluorouracilo indican que la gravedad de la neutropenia puede ser exacerbada.

Todavía no se ha investigado en estudios clínicos la posible interacción con otros factores de crecimiento hematopoyético y citocinas.

Como el litio estimula la liberación de neutrófilos, es probable que potencie el efecto del filgrastim. Aunque esta interacción no se ha investigado formalmente, no hay evidencia de que tal interacción pueda ser nociva.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de filgrastim en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se ha observado una incidencia aumentada de pérdida embrionaria en los conejos a múltiples elevados de la exposición clínica y en presencia de toxicidad materna (ver sección 5.3). En la bibliografía hay publicaciones que demuestran el paso transplacentario de filgrastim en mujeres embarazadas.

No se recomienda utilizar filgrastim durante el embarazo.

##### Lactancia

Se desconoce si filgrastim/metabolitos se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

##### Fertilidad

Filgrastim no afectó al rendimiento reproductivo ni a la fertilidad de las ratas machos o hembras (ver sección 5.3). Se desconoce la repercusión de filgrastim sobre la fertilidad humana.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Filgrastim sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se puede producir mareo tras la administración de filgrastim (ver sección 4.8).

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

Entre las reacciones adversas más graves que pueden aparecer durante el tratamiento con filgrastim se encuentran: reacción anafiláctica, acontecimientos adversos pulmonares graves (incluidos neumonía intersticial y SDRA), síndrome de extravasación capilar, esplenomegalia grave/ruptura esplénica, transformación a síndrome mielodisplásico o leucemia en los pacientes con NCG, EICH en los pacientes tratados con transferencia de médula ósea alogénica o trasplante de células progenitoras de células de sangre periférica y crisis drepanocíticas en los pacientes con anemia drepanocítica. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas son pirexia, dolor musculoesquelético (que incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, dolor de cuello), anemia, vómitos y náuseas. En los estudios clínicos en pacientes con cáncer, el dolor musculoesquelético fue leve o moderado en el 10% y grave en el 3% de los pacientes.

##### Tabla de reacciones adversas

Los datos de las tablas siguientes describen las reacciones adversas notificadas en los estudios clínicos

y en las notificaciones espontáneas. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas			
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
<b>Infecciones e infestaciones</b>		Sepsis Bronquitis Infección del tracto respiratorio superior Infección del tracto urinario		
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Trombocitopenia Anemia <sup>e</sup>	Esplenomegalia <sup>a</sup> Disminución de la hemoglobina <sup>e</sup>	Leucocitosis <sup>a</sup>	Ruptura esplénica <sup>a</sup> Anemia drepanocítica con crisis
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			Hipersensibilidad Hipersensibilidad al fármaco <sup>a</sup> Enfermedad de injerto contra huésped <sup>b</sup>	Reacción anafiláctica
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		Apetito disminuido <sup>a</sup> Aumento de la lactato-deshidrogenasa en la sangre	Hiperuricemia Aumento del ácido úrico en la sangre	Disminución de la glucosa en la sangre Seudogota <sup>a</sup> (condrocalcinosis por pirofosfato) Alteraciones de la volemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		Insomnio		
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Cefalea <sup>a</sup>	Mareo Hipoestesia Parestesia		
<b>Trastornos vasculares</b>		Hipertensión Hipotensión	Flebopatía oclusiva <sup>d</sup>	Síndrome de fuga capilar <sup>a</sup> Aortitis
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		Hemoptisis Disnea Tos <sup>a</sup> Dolor orofaríngeo <sup>a, e</sup> Epistaxis	Síndrome de dificultad respiratoria aguda <sup>a</sup> Insuficiencia respiratoria <sup>a</sup> Edema pulmonar <sup>a</sup> Hemorragia pulmonar	

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas			
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
			Neumopatía intersticial <sup>a</sup> Infiltración pulmonar <sup>a</sup> Hipoxia	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Diarrea <sup>a, e</sup> Vómitos <sup>a, e</sup> Náuseas <sup>a</sup>	Dolor bucal Estreñimiento <sup>e</sup>		
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		Hepatomegalia Aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre	Aumento de la aspartato-aminotransferasa Aumento de la $\gamma$ -glutamilttransferasa	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Alopecia <sup>a</sup>	Erupción <sup>a</sup> Eritema	Erupción maculopapular	Vasculitis cutánea <sup>a</sup> Síndrome de Sweet (dermatosis febril aguda)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Dolor musculoesquelético <sup>c</sup>	Espasmos musculares	Osteoporosis	Disminución de la densidad ósea Exacerbación de la artritis reumatoide
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		Disuria Haematuria	Proteinuria	Glomerulonefritis Anomalías urinarias
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Fatiga <sup>a</sup> Inflamación mucosa <sup>a</sup> Pirexia	Dolor torácico <sup>a</sup> Dolor <sup>a</sup> Astenia <sup>a</sup> Malestar general <sup>e</sup> Edema periférico <sup>e</sup>	Reacción en la zona de inyección	
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>		Reacción transfusional <sup>e</sup>		

<sup>a</sup>Ver sección: Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

<sup>b</sup>Se han notificado casos de EICH y muertes en pacientes tras un alotrasplante de médula ósea (ver sección Descripción de reacciones adversas seleccionadas).

<sup>c</sup>Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, dolor de cuello.

<sup>d</sup>Se observaron casos en situación posterior a la comercialización en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea o a movilización de CPSP.

<sup>e</sup>Acontecimientos adversos con incidencia más alta en los pacientes tratados con filgrastim comparado con el placebo y asociados a las secuelas de la neoplasia maligna subyacente o de la quimioterapia citotóxica.

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### *Hipersensibilidad*

Se han notificado reacciones de tipo hipersensibilidad incluyendo anafilaxia, erupción cutánea, urticaria, angioedema, disnea e hipotensión, que ocurrieron el tratamiento inicial o posterior, en estudios clínicos y en la experiencia post-comercialización. En general, las notificaciones fueron más frecuentes después de la administración intravenosa. En algunos casos, los síntomas han reaparecido tras reexposición al fármaco, lo que sugiere una relación causal. Filgrastim se debe interrumpir de forma permanente en pacientes que desarrollen alguna reacción alérgica grave.

### *Reacciones adversas pulmonares*

En los estudios clínicos y en situación posterior a la comercialización se han notificado reacciones adversas pulmonares, entre ellas neumopatía intersticial, edema pulmonar e infiltración pulmonar, que en algunos casos han ocasionado insuficiencia respiratoria o síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), que pueden ser mortales (ver sección 4.4).

### *Esplenomegalia y ruptura esplénica*

Se han notificado casos de esplenomegalia y de ruptura esplénica tras la administración de filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales (ver sección 4.4).

### *Síndrome de fuga capilar*

Se han notificado casos de síndrome de extravasación capilar con el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos. Por lo general, estos casos se han presentado en pacientes con neoplasias malignas avanzadas, sepsis, pacientes que usan múltiples medicamentos antineoplásicos o sometidos a aféresis (ver sección 4.4).

### *Vasculitis cutánea*

Se ha notificado vasculitis cutánea en pacientes tratados con filgrastim. Se desconoce el mecanismo de la vasculitis en los pacientes que reciben filgrastim. Durante el empleo prolongado se ha notificado vasculitis cutánea en el 2% de los pacientes con NCG.

### *Leucocitosis*

Se ha observado leucocitosis (leucocitos  $> 50 \times 10^9/L$ ) en el 41% de los donantes y se ha observado trombocitopenia transitoria (plaquetas  $< 100 \times 10^9/L$ ) después del tratamiento con filgrastim y la leucocitaféresis se observó en el 35% de los donantes (ver sección 4.4).

### *Síndrome de Sweet*

Se han notificado casos de síndrome de Sweet (dermatosis febril aguda) en pacientes tratados con filgrastim.

### *Seudogota (condrocalcinosis por pirofosfato)*

Se ha notificado Seudogota (condrocalcinosis por pirofosfato) en pacientes con cáncer tratados con filgrastim.

### *EICH*

Se han notificado casos de EICH y muertes en pacientes que recibieron G-CSF tras un trasplante alogénico de médula ósea (ver las secciones 4.4 y 5.1).

## Población pediátrica

Los datos de estudios clínicos con filgrastim en pacientes pediátricos indican que la seguridad y la eficacia del filgrastim son similares en adultos, en niños y en adolescentes que reciben quimioterapia citotóxica, lo cual sugiere que no existen diferencias basadas en la edad en la farmacocinética del filgrastim. La única reacción adversa notificada de forma regular fue dolor musculoesquelético, lo cual no es diferente de la experiencia en la población adulta.

No hay datos suficientes para evaluar en mayor profundidad el uso de filgrastim en pacientes pediátricos.

#### Otras poblaciones especiales

##### *Personas de edad avanzada*

No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre los sujetos mayores de 65 años de edad comparado con adultos más jóvenes (> 18 años de edad) de los sujetos que reciben quimioterapia citotóxica y la experiencia clínica no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y jóvenes. No hay datos suficientes para evaluar el uso de filgrastim en pacientes de edad avanzada para otras indicaciones Grastofil aprobadas.

##### *Pacientes con NCG pediátricos*

Los casos de disminución de la densidad ósea y la osteoporosis se han notificado en pacientes pediátricos con neutropenia crónica grave en tratamiento crónico con filgrastim.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

No se han establecido los efectos de la sobredosis de Grastofil. La interrupción del tratamiento con filgrastim suele acompañarse de una disminución del 50% de los neutrófilos circulantes al cabo de 1 a 2 días, con una normalización al cabo de 1 a 7 días.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Factores estimulantes de colonias, código ATC: L03AA02.

Grastofil es un medicamento biosimilar. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

#### Efectos farmacodinámicos

El G-CSF humano es una glucoproteína que regula la producción y liberación de neutrófilos funcionales de la médula ósea. Grastofil, que contiene r-metHuG-CSF (filgrastim), aumenta considerablemente el recuento de neutrófilos en la sangre periférica a las 24 horas, y mínimamente el de monocitos. En algunos pacientes con NCG, filgrastim puede inducir también un leve aumento del número de eosinófilos y basófilos circulantes con relación a los valores iniciales; algunos de estos pacientes pueden presentar eosinofilia o basofilia ya antes del tratamiento. El incremento de los recuentos de neutrófilos depende de la dosis, con la posología recomendada. Los neutrófilos producidos en respuesta al filgrastim muestran una función normal o superior a la habitual, de acuerdo con las pruebas de la función quimiotáctica y fagocitaria. Después de interrumpir el tratamiento con filgrastim, el recuento de neutrófilos circulantes se reduce un 50% al cabo de 1 a 2 días y se normaliza en el plazo de 1 a 7 días.

El empleo de filgrastim en pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica reduce de forma significativa la incidencia, gravedad y duración de la neutropenia y de la neutropenia febril. El tratamiento con filgrastim reduce significativamente la duración de la neutropenia febril, el uso de antibióticos y la hospitalización después de la quimioterapia de inducción en la leucemia mieloide



aguda o tras un tratamiento mieloablatoivo seguido de trasplante de médula ósea. La incidencia de fiebre y de infecciones documentadas no se redujo en ninguno de los dos casos. Tampoco se redujo la duración de la fiebre en los pacientes sometidos a tratamiento mieloablatoivo seguido de trasplante de médula ósea.

El empleo de filgrastim, bien en monoterapia o tras la quimioterapia, moviliza las células progenitoras hematopoyéticas hacia la sangre periférica. Estas CPSP autólogas se pueden recolectar y perfundir después de altas dosis de tratamiento citotóxico, bien junto con un trasplante de médula ósea o en lugar de éste. La perfusión de las CPSP acelera la recuperación hematopoyética, reduciendo el período de riesgo de complicaciones hemorrágicas y la necesidad de transfusiones plaquetarias.

Los receptores de trasplantes alogénicos de CPSP movilizadas con filgrastim experimentaron una recuperación hematopoyética significativamente más rápida que los tratados con trasplante alogénico de médula ósea, ocasionando una disminución significativa del tiempo hasta la recuperación de las plaquetas sin soporte externo.

Un estudio retrospectivo europeo que evaluó el uso de G-CSF tras un trasplante alogénico de médula ósea en pacientes con leucemias agudas sugirió un aumento del riesgo de EICH, mortalidad relacionada con el tratamiento (MRT) y mortalidad cuando se administraba G-CSF. En un estudio retrospectivo internacional independiente en pacientes con leucemias mieloides agudas y crónicas, no se observó efecto alguno sobre el riesgo de EICH, MRT ni mortalidad. Un metanálisis de estudios de trasplantes alogénicos, que incluyó los resultados de nueve estudios prospectivos aleatorizados, 8 estudios retrospectivos y 1 estudio de caso-control, no detectó efecto alguno sobre los riesgos de EICH aguda, EICH crónica ni mortalidad temprana relacionada con el tratamiento.

<b>Riesgo relativo (IC del 95%) de EICH y MRT tras el tratamiento con G-CSF después de un trasplante de médula ósea (MO)</b>					
<b>Publicación</b>	<b>Período de estudio</b>	<b>N</b>	<b>EICH aguda de grado II-IV</b>	<b>EICH crónica</b>	<b>MRT</b>
Metanálisis (2003)	1986-2001 <sup>a</sup>	1.198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Estudio retrospectivo europeo (2004)	1992-2002 <sup>b</sup>	1.789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Estudio retrospectivo internacional (2006)	1995-2000 <sup>b</sup>	2.110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

<sup>a</sup> El análisis incluye estudios con trasplante de MO durante este período; algunos estudios utilizaron GM-CSF.

<sup>b</sup> El análisis incluye a pacientes que recibieron trasplantes de MO durante este período.

#### Empleo de filgrastim para la movilización de CPSP en donantes sanos antes de un trasplante alogénico de CPSP

En donantes sanos, a 10 microgramos/kg/día de dosis administradas por vía subcutánea durante 4-5 días consecutivos permite obtener  $\geq 4 \times 10^6$  células CD34<sup>+</sup>/kg de peso del receptor en la mayoría de los donantes después de dos leucocitaféresis.

El empleo de filgrastim en los pacientes, adultos o pediátricos, con NCG (neutropenia congénita grave, cíclica y neutropenia idiopática) induce un aumento sostenido de la ANC en la sangre periférica y una reducción de las infecciones y procesos relacionados.

El empleo de filgrastim en pacientes con infección por VIH mantiene el recuento de neutrófilos en los niveles normales permitiendo la administración programada de tratamiento antiviral y otros tratamientos mielodepresores. No hay pruebas de que los pacientes con infección por VIH tratados con filgrastim presenten un aumento de la replicación del VIH.

Al igual que otros factores de crecimiento hematopoyético, el factor estimulante de colonias de granulocitos ha demostrado tener propiedades estimuladoras de las células endoteliales humanas *in vitro*.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Las concentraciones séricas se mantuvieron por encima de 10 ng/ml durante 8-16 horas después de la administración subcutánea de las dosis recomendadas.

### Distribución

El volumen de distribución en la sangre es de unos 150 ml/kg.

### Eliminación

Se ha demostrado que el aclaramiento del filgrastim sigue una farmacocinética de primer orden, tras su administración subcutánea e intravenosa. La semivida de eliminación del filgrastim es de unas 3,5 horas con una tasa de aclaramiento de unos 0,6 ml/min/kg. La perfusión continua de filgrastim a lo largo de un período de hasta de 28 días en pacientes que se recuperan de un trasplante de médula ósea autóloga no dio muestras de acumulación farmacológica y las semividas de eliminación fueron comparables.

### Linealidad

Existe una correlación lineal positiva entre la dosis y la concentración sérica de filgrastim, tanto en administración intravenosa como subcutánea.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Filgrastim se investigó en estudios de toxicidad a dosis repetidas de hasta 1 año de duración, que mostraron cambios atribuibles a las acciones farmacológicas previstas, incluidos aumentos en los leucocitos, hiperplasia mieloide en la médula ósea, granulopoyesis extramedular y agrandamiento esplénico. Todos estos cambios revirtieron tras la suspensión del tratamiento.

Los efectos de filgrastim sobre el desarrollo prenatal se han estudiado en ratas y conejos. La administración intravenosa (80 µg/kg/día) de filgrastim a conejos durante el periodo de organogénesis fue tóxica para las madres y se observó un aumento los abortos espontáneos y las pérdidas posimplantación y una reducción del tamaño medio de las camadas vivas y el peso fetal.

De acuerdo con los datos notificados para otro producto de filgrastim similar a Grastofil, se observaron hallazgos comparables junto con un aumento de las malformaciones fetales con dosis de 100 µg/kg/día, una dosis tóxica para las madres que corresponde a una exposición sistémica aproximadamente 50-90 veces superior a las exposiciones observadas en los pacientes tratados con la dosis clínica de 5 µg/kg/día. El nivel de ausencia de efectos adversos observados para la toxicidad fetoembrionaria en este estudio fue de 10 µg/kg/día, que corresponde a una exposición sistémica aproximadamente 3-5 veces superior a las exposiciones observadas en los pacientes tratados con la dosis clínica.

En ratas gestantes, no se observó toxicidad materna ni fetal con dosis de hasta 575 µg/kg/día. La descendencia de las ratas a las que se administró filgrastim durante los periodos perinatal y de lactancia presentó un retardo en la diferenciación externa y un retraso del crecimiento ( $\geq 20$  µg/kg/día) y una tasa de supervivencia ligeramente reducida (100 µg/kg/día).

No se observó ningún efecto de filgrastim sobre la fertilidad de las ratas machos o hembras.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Ácido acético glacial  
Hidróxido de sodio  
Sorbitol (E420).  
Polisorbato 80  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

Filgrastim diluido puede adsorberse al vidrio y materiales plásticos.

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

### **6.3 Período de validez**

3 años.

Se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución diluida para perfusión durante el uso hasta 24 horas entre 2 °C y 8 °C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación durante el uso y las condiciones antes de su uso son responsabilidad del usuario, y no se deberían superar normalmente las 24 horas entre 2 °C y 8 °C, salvo que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2 °C-8 °C). No congelar.

Conservar la jeringa en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

La exposición accidental por una sola vez a temperaturas de congelación no afecta de forma adversa a la estabilidad de Grastofil. Si la exposición ha superado las 24 horas o se ha congelado más de una vez, entonces no se debe utilizar Grastofil.

Dentro de su periodo de validez y para su uso ambulatorio, el paciente puede sacar Grastofil de la nevera y almacenarlo a temperatura ambiente (no más de 25°C) durante un único periodo máximo de hasta 15 días. Después de este periodo, Grastofil no se debe volver a refrigerar y su eliminación se realizará de acuerdo con la normativa local.

Para las condiciones de conservación del medicamento diluido, ver sección 6.3.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Jeringa precargada de vidrio tipo I con aguja de acero inoxidable permanentemente incorporada en su extremo y marcas impresas 1/40 para graduaciones de 0,1 ml a 1 ml en el cilindro. El protector de la aguja de la jeringa precargada contiene caucho natural seco (látex, ver sección 4.4). Cada jeringa precargada contiene 0,5 ml de solución.

Tamaños del envase: cajas que contienen 1 o 5 jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Si es necesario, Grastofil se puede diluir en una solución inyectable y para perfusión de glucosa al 5%. No se recomienda en ningún caso diluir a una concentración final inferior a 0,2 MU (2 µg) por ml.

La solución debe inspeccionarse visualmente antes de usarla. Solamente deben utilizarse soluciones transparentes sin partículas. No agite.

Para los pacientes tratados con filgrastim diluido a concentraciones inferiores a 1,5 MU (15 µg) por ml, debe añadirse seroalbúmina humana (SAH) a una concentración final de 2 mg/ml. Ejemplo: en un volumen de inyección final de 20 ml, las dosis totales de filgrastim inferiores a 30 MU (300 µg) deben administrarse con adición de 0,2 ml de solución de albúmina humana 200 mg/ml (20%).

Grastofil no contiene conservantes. En vista del posible riesgo de contaminación microbiana, las jeringas precargadas de Grastofil se deben utilizar una sola vez.

Cuando se diluye en glucosa al 5%, Grastofil es compatible con el vidrio y con diversos plásticos como PVC, poliolefina (copolímero de polipropileno y polietileno) y polipropileno.

### Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Apotex Europe B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Países Bajos  
Tel.: +31 (0)71 565 77 77  
Fax: +31 (0)71 565 77 78

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/13/877/001  
EU/1/13/877/002

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 18 de octubre 2013  
Fecha de la última renovación:

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Grastofil 48 MU/0,5 ml solución inyectable y para perfusión en jeringa precargada.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución contiene 96 millones de unidades (MU; equivalentes a 960 microgramos [ $\mu\text{g}$ ]) de filgrastim.

Cada jeringa de 0,5 ml de solución contiene 48 MU (480 microgramos) de filgrastim (960 microgramos/ml).

Filgrastim es un factor metionil recombinante estimulador de las colonias de granulocitos humanos por tecnología de ADN recombinante en *Escherichia coli* (BL21).

### Excipientes con efecto conocido

Cada ml de solución contiene 50 mg de sorbitol (E420) (ver sección 4.4).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión.

Solución transparente, incolora.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Grastofil está indicado para la reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes tratados con quimioterapia citotóxica establecida para neoplasias malignas (con la excepción de la leucemia mielógena crónica y los síndromes mielodisplásicos) y para la reducción de la duración de la neutropenia en pacientes que reciben tratamiento mieloablatoivo seguido de un trasplante de médula ósea que se considere que presentan un aumento del riesgo de neutropenia grave prolongada.

La seguridad y la eficacia de Grastofil son similares en adultos, en niños y en adolescentes que reciben quimioterapia citotóxica.

Grastofil está indicado para la movilización de células progenitoras de sangre periférica (CPSP).

En pacientes (niños o adultos) con neutropenia congénita, cíclica o idiopática grave que presentan un recuento absoluto de neutrófilos (RAN)  $\leq 0,5 \times 10^9/l$  y antecedentes de infecciones intensas o recurrentes, la administración de Grastofil a largo plazo está indicada para elevar los recuentos de neutrófilos y reducir la incidencia y la duración de los acontecimientos relacionados con las infecciones.

Grastofil está indicado para el tratamiento de la neutropenia persistente (RAN igual o inferior a  $1,0 \times 10^9/l$ ) en pacientes con infección avanzada por el VIH, con objeto de reducir el riesgo de infecciones bacterianas cuando otras opciones para el control de la neutropenia no son adecuadas.

## 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Grastofil debe administrarse únicamente en colaboración con un centro de oncología que tenga experiencia en el uso del factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF) y en hematología y que disponga de las instalaciones necesarias para el diagnóstico. Los procedimientos de movilización y aféresis deben realizarse en colaboración con un centro de oncología-hematología con experiencia suficiente en este campo y en el que el seguimiento de las células progenitoras hematopoyéticas pueda realizarse de una forma correcta.

### Quimioterapia citotóxica establecida

#### Posología

La dosis recomendada de Grastofil es de 0,5 MU/kg/día (5 microgramos/kg/día). La primera dosis de Grastofil no debe administrarse por lo menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica. En los estudios clínicos aleatorizados, se utilizó una dosis subcutánea de 230 microgramos/m<sup>2</sup>/día (4,0 a 8,4 microgramos/kg/día).

La administración diaria de Grastofil debe continuar hasta que se haya sobrepasado el nadir teórico de neutrófilos y su recuento retorne a su intervalo normal. Después de la quimioterapia establecida en tumores sólidos, linfomas y leucemias linfoides, se prevé que la duración del tratamiento necesario para alcanzar estos criterios sea de hasta 14 días. Tras el tratamiento de inducción y consolidación en la leucemia mieloide aguda, la duración del tratamiento puede ser bastante mayor (hasta 38 días) en función del tipo, la posología y las pautas de administración de la quimioterapia citotóxica.

Los pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica experimentan un aumento transitorio del recuento de neutrófilos que ocurre habitualmente 1 a 2 días después de iniciar la administración de Grastofil. Sin embargo, para conseguir una respuesta terapéutica sostenida, no se debe suspender el tratamiento con Grastofil hasta que no se haya sobrepasado el nadir teórico de neutrófilos y su recuento retorne a su intervalo normal. No se recomienda la interrupción prematura del tratamiento con Grastofil antes de alcanzar el nadir teórico de neutrófilos.

#### Forma de administración

Grastofil puede administrarse como una inyección subcutánea diaria o como una perfusión intravenosa diaria diluida en una solución de glucosa al 5% administrada durante 30 minutos (ver sección 6.6). Se prefiere la vía subcutánea en la mayoría de los casos. Existe cierta evidencia de un estudio de administración de dosis única que la dosificación intravenosa puede acortar la duración del efecto. La relevancia clínica de este hallazgo en la administración de dosis múltiples no está clara. La elección de la vía de administración depende de la situación clínica individual.

### Pacientes sometidos a tratamiento mieloablativo seguido de trasplante de médula ósea

#### Posología

La dosis inicial recomendada de Grastofil es de 1,0 MU/kg/día (10 microgramos/kg/día). La primera dosis de Grastofil debe administrarse por lo menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica y por lo menos 24 horas después de la infusión de médula ósea.

Una vez sobrepasado el nadir de neutrófilos, la dosis diaria de Grastofil se ajustará en función de la respuesta de los neutrófilos del siguiente modo:

<b>Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)</b>	<b>Ajuste de la dosis de Grastofil</b>
RAN > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L durante 3 días consecutivos	Reducir a 0,5 MU/kg/día (5 microgramos/kg/día)
Después, si el RAN permanece > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L durante 3 días consecutivos más	Suspender Grastofil
Si el RAN desciende a < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L durante el período de tratamiento, se debe reajustar de nuevo la dosis de Grastofil siguiendo los pasos previamente indicados	
RAN = recuento absoluto de neutrófilos	

### Forma de administración

Grastofil puede administrarse como una perfusión intravenosa de 30 minutos o 24 horas o mediante perfusión subcutánea continua de 24 horas. Grastofil se debe diluir en 20 ml de solución de glucosa al 5% (ver sección 6.6).

Para la movilización de las células progenitoras sanguíneas periféricas (CPSP) en pacientes sometidos a tratamiento mielodepresor o mieloablativo seguido de trasplante autólogo de CPSP

### Posología

La dosis recomendada de Grastofil para la movilización de CPSP cuando se usa solo es de 1,0 MU/kg/día (10 microgramos/kg/día) durante 5-7 días consecutivos. El tiempo de leucocitaféresis: una o dos leucocitaféresis en los días 5 y 6, que es a menudo suficiente. En otras circunstancias, leucocitaféresis adicionales pueden ser necesarias. La administración de Grastofil debe mantenerse hasta la última leucocitaféresis.

La dosis recomendada de Grastofil para la movilización de CPSP tras una quimioterapia mielosupresora es de 0,5 MU/kg/día (5 microgramos/kg/día) desde el primer día tras concluir la quimioterapia hasta sobrepasar el nadir teórico de neutrófilos y el recuento de neutrófilos retorne al rango normal. La leucocitaféresis se debe realizar durante el período en que el ANC se levanta de < 0,5 x 10<sup>9</sup>/L de > 5,0 x 10<sup>9</sup>/L. Para los pacientes que no han sido sometidos a quimioterapia, una leucocitaféresis suele ser suficiente. En otras circunstancias, se recomienda la realización de leucocitaféresis adicionales.

### Forma de administración

#### *Grastofil para la movilización de CPSP cuando se utiliza solo*

Grastofil puede administrarse como una perfusión subcutánea continua de 24 horas o como inyección subcutánea. Para las perfusiones, Grastofil se debe diluir en 20 ml de solución de glucosa al 5% (ver sección 6.6).

#### *Grastofil para la movilización de CPSP tras quimioterapia mielosupresora*

Grastofil debe administrarse mediante inyección subcutánea.

Para la movilización de CPSP en donantes sanos antes del alotrasplante de CPSP

### Posología

Para la movilización de CPSP en donantes sanos, Grastofil debe administrarse a los 1,0 MU/kg/día (10 microgramos/kg/día) durante 4-5 días consecutivos. Las leucocitaféresis deben iniciarse en el día 5 y se prolongó hasta el día 6 si es necesario con el fin de recoger 4 x 10<sup>6</sup> células CD34<sup>+</sup>/kg del peso del cuerpo receptor.

### Forma de administración

Grastofil debe administrarse mediante inyección subcutánea.

### En pacientes con neutropenia crónica grave (NCG)

#### Posología

Neutropenia congénita: la dosis inicial recomendada es de 1,2 MU/kg/día (12 microgramos/kg/día) en dosis única o dividida en varias dosis. Neutropenia idiopática o cíclica: la dosis inicial recomendada es de 0,5 MU/kg/día (5 microgramos/kg/día) en dosis única o dividida en varias dosis.

Ajuste de la dosis: Grastofil se debe administrar diariamente mediante inyección subcutánea hasta alcanzar y poder mantener el recuento de neutrófilos por encima de  $1,5 \times 10^9/L$ . Una vez alcanzada la respuesta se establecerá la dosis mínima efectiva para mantener este nivel. Si se desea mantener un nivel de neutrófilos adecuado, es necesaria la administración diaria de Grastofil a largo plazo. La dosis inicial se puede duplicar o reducir a la mitad al cabo de 1 a 2 semanas de tratamiento, en función de la respuesta del paciente. Posteriormente, la dosis se puede ajustar individualmente en intervalos de 1-2 semanas para mantener un recuento medio de neutrófilos entre  $1,5 \times 10^9/L$  y  $10 \times 10^9/L$ . En los pacientes con infecciones graves se puede contemplar un aumento más rápido de la dosis. En los ensayos clínicos, el 97% de los pacientes que respondieron al tratamiento presentaron una respuesta completa a dosis  $\leq 2,4$  MU/kg/día (24 microgramos/kg/día). En pacientes con NCG, no se ha establecido la seguridad a largo plazo de la administración de Grastofil por encima de 2,4 MU/kg/día (24 microgramos/kg/día).

### Forma de administración

Neutropenia congénita, idiopática o cíclica: Grastofil debe administrarse mediante inyección subcutánea.

### Pacientes con infección por VIH

#### Posología

##### *Para la recuperación de la neutropenia*

La dosis inicial recomendada de Grastofil es de 0,1 MU/kg/día (1 microgramos/kg/día), ajustando la dosis hasta un máximo de 0,4 MU/kg/día (4 microgramos/kg/día) hasta que se alcanza un recuento de neutrófilos normal y se puede mantener ( $RAN > 2,0 \times 10^9/L$ ). En los estudios clínicos,  $> 90\%$  de los pacientes respondieron a estas dosis, logrando una recuperación de la neutropenia en una mediana de 2 días.

En un pequeño número de pacientes ( $<10\%$ ), dosis de hasta 1,0 MU/kg/día (10 microgramos/kg/día) fueron obligados a revertir la neutropenia.

##### *Para mantener el recuento normal de neutrófilos*

Una vez alcanzada la recuperación de la neutropenia, se establecerá la dosis mínima efectiva para mantener un recuento normal de neutrófilos. Se recomienda comenzar el ajuste de dosis administrando 30 MU/kg/día (300 microgramos/kg/día) cada dos días. En función del RAN del paciente podrán ser necesarios nuevos ajustes de la dosis para mantener un recuento de neutrófilos  $> 2,0 \times 10^9/L$ . En los ensayos clínicos, se requirió la administración de 30 MU/kg/día (300 microgramos/kg/día) de 1 a 7 días a la semana para mantener un  $RAN > 2,0 \times 10^9/L$ , siendo la mediana de la frecuencia de dosis de 3 días a la semana. Puede ser necesaria una administración prolongada para mantener el  $RAN > 2,0 \times 10^9/L$ .



### Forma de administración

Recuperación de la neutropenia o mantenimiento del recuento normal de neutrófilos: Grastofil debe administrarse mediante inyección subcutánea.

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

Los estudios clínicos con filgrastim han incluido un pequeño número de pacientes de edad avanzada, pero los estudios especiales no se han llevado a cabo en este grupo y por lo tanto, las recomendaciones posológicas específicas no se pueden hacer.

#### *Pacientes con insuficiencia renal o hepática*

Los estudios del filgrastim en pacientes con alteración grave de la función hepática o renal demuestran que presenta un perfil farmacodinámico y farmacocinético similar al observado en individuos sanos. En estos casos no se requiere ajuste de dosis.

#### *Pacientes pediátricos en el marco de la NCG y el cáncer*

Sesenta y cinco por ciento de los pacientes estudiados en el programa de ensayo sobre NCG, eran menores de 18 años de edad. La eficacia del tratamiento fue clara en este grupo de edad, en el que se encontraban la mayoría de los pacientes con neutropenia congénita. No hubo diferencias en los perfiles de seguridad para los pacientes pediátricos tratados por NCG.

Los datos de estudios clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y la eficacia del filgrastim son similares en adultos en niños y en adolescentes que reciben quimioterapia citotóxica.

Las recomendaciones posológicas para pacientes pediátricos son iguales que las correspondientes a los adultos que reciben quimioterapia citotóxica mielosupresora.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del medicamento administrado.

#### Advertencias y precauciones especiales en las distintas indicaciones

##### *Hipersensibilidad*

Se han notificado casos de hipersensibilidad, incluidas reacciones anafilácticas, que aparecieron con el tratamiento inicial o los subsiguientes, en pacientes tratados con filgrastim. Suspender filgrastim de forma permanente en los pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa. No administrar filgrastim a los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a filgrastim o pegfilgrastim.

##### *Reacciones adversas pulmonares*

Se han notificado reacciones adversas pulmonares, en particular neumopatía intersticial, tras la administración de G-CSF. Los pacientes con antecedentes recientes de infiltrados pulmonares o neumonía pueden presentar mayor riesgo. La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltrados pulmonares y deterioro de la función pulmonar, pueden ser los síntomas preliminares del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Se debe suspender la administración de filgrastim e instaurar el tratamiento adecuado.

### *Glomerulonefritis*

Se han notificado casos de glomerulonefritis en pacientes tratados con filgrastim y pegfilgrastim. Los episodios de glomerulonefritis se resolvieron generalmente al reducir la dosis o suspender la administración de filgrastim y pegfilgrastim. Se recomienda monitorizar mediante análisis de orina.

### *Síndrome de extravasación capilar*

Se han notificado casos de síndrome de extravasación capilar, que puede ser potencialmente mortal si se demora su tratamiento, después de la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos, que se caracterizan por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollan síntomas de síndrome de extravasación capilar se deben controlar de cerca y deben recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos (ver sección 4.8).

### *Esplenomegalia y ruptura esplénica*

Se han notificado casos generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos de ruptura esplénica en pacientes y donantes sanos tras la administración de filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales. Por lo tanto, se debe vigilar cuidadosamente el tamaño del bazo (p. ej., exploración clínica, ecografía). Se debe considerar un diagnóstico de ruptura esplénica en los donantes y/o pacientes que refieran dolor abdominal superior izquierdo o en el extremo del hombro. Se ha constatado que las reducciones de la dosis de filgrastim ralentizan o detienen la progresión de la dilatación esplénica en los pacientes con neutropenia crónica grave y en el 3% de los pacientes fue necesaria la esplenectomía.

### *Crecimiento de las células malignas*

El factor estimulante de colonias de granulocitos puede estimular el crecimiento de células granulocíticas *in vitro* y se pueden observar efectos similares en algunas células no granulocíticas *in vitro*.

### *Síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide crónica*

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la administración de filgrastim en los pacientes con síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide crónica. Filgrastim no está indicado en estas enfermedades. Se debe prestar especial atención para distinguir el diagnóstico de leucemia mieloide crónica en transformación blástica del de leucemia mieloide aguda.

### *Leucemia mieloide aguda*

Considerando que los datos disponibles sobre la seguridad y la eficacia en pacientes con LMA secundaria son limitados, filgrastim debe administrarse con precaución. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la administración de filgrastim en pacientes menores de 55 años y con LMA de novo con buena citogenética [t(8; 21), t(15; 17) e inv(16)].

### *Trombocitopenia*

Se ha notificado trombocitopenia en los pacientes tratados con filgrastim. El recuento plaquetario se debe controlar estrechamente, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento con filgrastim. Se debe considerar la interrupción temporal o la reducción de la dosis de filgrastim en los pacientes con neutropenia crónica grave que presenten trombocitopenia (recuento plaquetario por debajo  $< 100 \times 10^9/L$ ).

### *Leucocitosis*

En menos del 5% de los pacientes con cáncer tratados con filgrastim a dosis superiores a 0,3 MU/kg/día (3  $\mu\text{g/kg/día}$ ) se ha observado un recuento leucocitario de  $100 \times 10^9/L$  o superior. No se ha notificado ninguna reacción adversa directamente atribuible a este grado de leucocitosis. No obstante, ante los posibles riesgos asociados a la leucocitosis intensa, se debe realizar periódicamente un recuento de leucocitos durante el tratamiento con filgrastim. Si el recuento leucocitario supera  $50 \times 10^9/L$  después del nadir teórico, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con filgrastim. Cuando se administre para la movilización de CPSP, se debe interrumpir la administración de filgrastim o disminuir la dosis si el recuento de leucocitos aumenta por encima de  $70 \times 10^9/L$ .

### *Inmunogenicidad*

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. Las tasas de generación de anticuerpos contra filgrastim suelen ser bajas. Tal como es de prever con todos los agentes biológicos, se producen anticuerpos de unión, pero, de momento, no se han asociado con actividad neutralizante.

### *Aortitis*

Se ha notificado aortitis después de la administración de G-CSF en sujetos sanos y en pacientes con cáncer. Los síntomas experimentados incluyeron fiebre, dolor abdominal, malestar general, dolor de espalda y marcadores inflamatorios aumentados (p. ej., proteína C reactiva y recuento de leucocitos). En la mayoría de los casos, la aortitis se diagnosticó mediante TC y en general remitió tras la retirada de G-CSF. Ver también sección 4.8.

### Advertencias y precauciones especiales asociadas a enfermedades concomitantes

#### *Precauciones especiales en el rasgo drepanocítico y la anemia drepanocítica*

Se han notificado crisis drepanocíticas, en algunos casos mortales, en pacientes con rasgo drepanocítico o anemia drepanocítica a quienes se les administró filgrastim. Los médicos deberán tener precaución al prescribir filgrastim a pacientes con rasgo drepanocítico o anemia drepanocítica.

#### *Osteoporosis*

La monitorización de la densidad ósea puede estar indicada en pacientes tratados con filgrastim durante más de 6 meses que presenten enfermedad osteoporótica subyacente.

### Precauciones especiales en pacientes con cáncer

Filgrastim no debe utilizarse para incrementar la dosis de quimioterapia citotóxica más allá de las pautas posológicas establecidas.

#### *Riesgos asociados con el aumento de la dosis de la quimioterapia*

Se debe tener especial precaución en los pacientes tratados con quimioterapia en dosis altas, ya que no se ha demostrado una mejora de los resultados obtenidos sobre el tumor y la intensificación de las dosis de los medicamentos quimioterápicos puede ocasionar mayor toxicidad cardíaca, pulmonar, neurológica y dermatológica (consulte la ficha técnica de los medicamentos quimioterápicos concretos utilizados).

#### *Efecto de la quimioterapia sobre los eritrocitos y trombocitos*

El tratamiento con filgrastim en monoterapia no impide la trombocitopenia y anemia secundaria a la quimioterapia mielodepresora. Ante la posibilidad de recibir dosis más altas de quimioterapia (p. ej., dosis completas según el calendario prescrito), el paciente puede correr mayor riesgo de trombocitopenia y anemia. Por eso, se recomienda vigilar periódicamente el recuento plaquetario y el hematocrito. Se deben tomar medidas de precaución especiales cuando se administren medicamentos quimioterápicos, tanto solos como combinados, susceptibles de provocar trombocitopenia grave. Se ha demostrado que el uso de CPSP movilizadas por filgrastim reduce la intensidad y duración de la trombocitopenia tras la quimioterapia mieloablativa o mielodepresora.

#### *Otras precauciones especiales*

Aún no se conoce el efecto de filgrastim en los pacientes con una reducción considerable de los progenitores mieloides. Filgrastim actúa fundamentalmente sobre los precursores de los neutrófilos, aumentando el recuento de estas células. Por tanto, la respuesta de neutrófilos podría disminuir en los pacientes con disminución de las células precursoras (como aquellos tratados con radioterapia o quimioterapia intensiva, o aquellos con infiltración tumoral de médula ósea).

De forma esporádica se han notificado trastornos vasculares, entre ellos flebopatía oclusiva y alteraciones de la volemia, en pacientes tratados con dosis altas de quimioterapia seguidas de trasplante.

Se han notificado casos de enfermedad de injerto contra huésped (EICH) y muertes en pacientes que recibieron G-CSF tras un alotrasplante de médula ósea (ver secciones 4.8 y 5.1).

El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta al tratamiento con factor de crecimiento se ha relacionado con anomalías transitorias en las imágenes óseas. Esto se debe tener en cuenta cuando se interpreten resultados de imágenes óseas.

#### Precauciones especiales en pacientes sometidos a movilización de CPSP

##### *Movilización*

No existen comparaciones aleatorizadas de forma prospectiva de los dos métodos de movilización recomendados (filgrastim en monoterapia o en combinación con quimioterapia mielodepresora) en la misma población de pacientes. El grado de variación entre pacientes individuales y entre pruebas analíticas de células CD34<sup>+</sup> significa que la comparación directa entre estudios diferentes es difícil. Por consiguiente, es difícil recomendar un método óptimo. La elección de método de movilización debe contemplarse en relación con los objetivos generales del tratamiento para un paciente individual.

##### *Exposición previa a medicamentos citotóxicos*

Los pacientes que se han sometido a tratamiento mielodepresor previo muy intenso pueden no manifestar una movilización suficiente de CPSP para alcanzar el rendimiento mínimo recomendado ( $2,0 \times 10^6$  células CD34<sup>+</sup>/kg) o una aceleración en la recuperación plaquetaria, en el mismo grado.

Algunos medicamentos citotóxicos muestran toxicidad especial en el reservorio progenitor hematopoyético y pueden afectar negativamente a la movilización de las células progenitoras. Medicamentos tales como melfalán, carmustina (BCNU) y carboplatino cuando se administran durante períodos prolongados previos al intento de movilización de células progenitoras, pueden reducir el rendimiento de las células progenitoras. Sin embargo, la administración de melfalán, carboplatino o carmustina (BCNU), junto con filgrastim ha demostrado ser eficaz para la movilización de las células progenitoras. Cuando se prevé un trasplante de células progenitoras de sangre periférica, se recomienda planificar el procedimiento de movilización de células madre al comienzo del periodo de tratamiento del paciente. Particular atención debe prestarse a la cantidad de células progenitoras movilizadas en estos pacientes antes de la administración de altas dosis de quimioterapia. Si los rendimientos no son adecuados, según lo medido por los criterios anteriores, se deben considerar formas alternativas de tratamiento que no requieran el soporte de células progenitoras.

##### *Evaluación del rendimiento de células progenitoras*

Se recomienda prestar especial atención al método de cuantificación para evaluar el número de células progenitoras recolectadas en los pacientes tratados con filgrastim. Los resultados de los análisis por citometría de flujo del número de células CD34<sup>+</sup> varían en función de precisión de la metodología utilizada; por tanto, deben interpretarse con precaución las recomendaciones numéricas basadas en estudios realizados en otros laboratorios.

Los análisis estadísticos de la relación entre el número de células CD34<sup>+</sup> nuevamente perfundidas y la velocidad de recuperación plaquetaria tras altas dosis de quimioterapia indican que dicha relación es compleja pero continua.

La recomendación de un rendimiento mínimo de  $\geq 2,0 \times 10^6$  células CD34<sup>+</sup>/kg se basa en las experiencias publicadas resultantes de una reconstitución hematológica adecuada. Los rendimientos superiores parecen estar en correlación con una recuperación más rápida, y los inferiores con una recuperación más lenta.

#### Precauciones especiales en donantes sanos sometidos a movilización de células progenitoras sanguíneas periféricas

La movilización de CPSP no ofrece ningún beneficio clínico directo a los donantes sanos y solamente debe considerarse en el marco de un trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.

Solo debe contemplarse la movilización de CPSP en donantes que cumplan los criterios normales de idoneidad clínica y analítica para la donación de células madre, con especial atención a los valores hematológicos y a las enfermedades infecciosas.

No se ha evaluado la seguridad y la eficacia del filgrastim en donantes sanos menores de 16 años o mayores de 60 años.

Después de la administración de filgrastim y de la leucocitaféresis se ha observado trombocitopenia transitoria (plaquetas  $< 100 \times 10^9/L$ ) en el 35% de los sujetos estudiados. Entre ellos, se notificaron dos casos con plaquetas  $< 50 \times 10^9/L$ , que se atribuyeron al procedimiento de leucocitaféresis.

Si hace falta más de una leucocitaféresis, se debe prestar especial atención a los donantes cuyas plaquetas sean  $< 100 \times 10^9/L$  antes de la leucocitaféresis; en general no se debe realizar aféresis si las plaquetas son  $< 75 \times 10^9/L$ .

No deben realizarse leucocitaféresis a donantes tratados con anticoagulantes o con defectos conocidos en la homeostasis.

Los donantes tratados con G-CSF para la movilización de CPSP deben controlarse hasta que los índices hematológicos vuelvan a los valores normales.

Anomalías citogenéticas transitorias se han observado en los donantes sanos tratados con G-CSF. Se desconoce la importancia de estos cambios. Sin embargo, no se puede excluir el riesgo de estimulación de un clon mielóide maligno. Se recomienda que el centro de aféresis lleve un control y seguimiento sistemático de los donantes de células progenitoras hematopoyéticas durante al menos 10 años para garantizar la seguridad a largo plazo.

#### *Precauciones especiales para los receptores de CPSP movilizadas con filgrastim*

Los datos disponibles indican que, las interacciones inmunitarias entre el aloinjerto de CPSP y el receptor pueden estar asociadas a un incremento del riesgo de EICH aguda o crónica comparado con el trasplante de médula ósea.

#### Precauciones especiales en los pacientes con NCG

No se debe administrar filgrastim a pacientes con neutropenia congénita grave que presenten leucemia o muestren evidencia de evolución leucémica.

#### *Hemogramas*

Existen también otros cambios del hemograma, como anemia y aumento transitorio de los progenitores mieloides, que obligan a vigilar estrechamente el recuento celular.

#### *Transformación hacia leucemia o síndrome mielodisplásico*

Conviene establecer cuidadosamente el diagnóstico de las NCG y diferenciarlas de otros trastornos hematopoyéticos como anemia aplásica, mielodisplasia y leucemia mielóide. Antes del tratamiento debe realizarse un hemograma completo con fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas, así como un estudio de la morfología y del cariotipo de la médula ósea.

Hubo una baja frecuencia (aproximadamente 3%) de síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia en pacientes incluidos en ensayos clínicos con NCG tratados con filgrastim. Esta observación sólo se ha hecho en pacientes con neutropenia congénita. SMD y las leucemias son complicaciones naturales de la enfermedad y su relación con el tratamiento con filgrastim es incierta. Un subconjunto de aproximadamente el 12% de pacientes con evaluaciones citogenéticas normales al inicio del estudio posteriormente se encontró que tenían anormalidades, incluyendo monosomía 7, en la evaluación repetida habitual. Actualmente no está claro si el tratamiento a largo plazo de los pacientes con NCG predispone hacia anormalidades citogenéticas, SMD o transformación leucémica. Se recomienda realizar exámenes de médula ósea morfológicos y citogenéticos en pacientes a intervalos regulares (aproximadamente cada 12 meses).

### *Otras precauciones especiales*

Se deben excluir las causas que provoquen neutropenia transitoria, como es el caso de las infecciones víricas.

La hematuria fue frecuente y la proteinuria ocurre en un pequeño número de pacientes. Se deben realizar análisis de orina normal para controlar este evento.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en recién nacidos ni en pacientes con neutropenia autoinmunitaria.

### Precauciones especiales en pacientes con infección por VIH

#### *Hemogramas*

Hay que controlar estrechamente el RAN, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento con filgrastim. Algunos pacientes pueden responder muy rápidamente a la dosis inicial de filgrastim y con un aumento considerable del recuento de neutrófilos. Se recomienda la medición diaria del RAN durante los 2 a 3 primeros días de la administración de filgrastim. Después, se recomienda medir el RAN al menos dos veces por semana durante las dos primeras semanas y posteriormente una vez a la semana o una vez cada dos semanas durante la terapia de mantenimiento. Durante la administración intermitente de 30 MU (300 microgramos)/día de filgrastim pueden producirse grandes fluctuaciones del RAN del paciente a lo largo del tiempo. Con objeto de determinar el RAN valle o nadir del paciente, se recomienda tomar muestras de sangre para medir el RAN inmediatamente antes de la administración de cualquier dosis prevista de filgrastim.

#### *Riesgos asociados con dosis más altas de medicaciones mielodepresoras*

El tratamiento con filgrastim en monoterapia no impide la trombocitopenia y anemia secundaria a los medicamentos mielodepresores. Como consecuencia de la posibilidad de recibir dosis más altas o un mayor número de estos medicamentos con el tratamiento con filgrastim, el paciente puede presentar mayor riesgo de adquirir trombocitopenia y anemia. Se recomienda vigilar el recuento sanguíneo de forma regular (ver más arriba).

#### *Infecciones y neoplasias que causan mielodepresión*

La neutropenia puede deberse a infecciones oportunistas por infiltración de la médula ósea tales como el complejo *Mycobacterium avium* o a tumores como los linfomas. En los pacientes con tumores o infecciones conocidos que han infiltrado la médula ósea, se debe considerar la administración de un tratamiento adecuado para la enfermedad subyacente, además de la administración de filgrastim tratar la neutropenia. No se ha establecido adecuadamente el efecto del filgrastim sobre la neutropenia causada por tumores o por infecciones con infiltración de la médula ósea.

### Todos los pacientes

Este medicamento contiene 50 mg de sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben recibir este medicamento a menos que sea estrictamente necesario.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

El protector de la aguja de la jeringa precargada contiene caucho natural seco (un derivado del látex), que puede provocar reacciones alérgicas.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

La seguridad y eficacia de filgrastim administrado el mismo día que la quimioterapia citotóxica mielosupresora no ha sido establecido definitivamente. Teniendo en cuenta la sensibilidad de las células mieloides en rápida división a la quimioterapia citotóxica mielosupresora, no se recomienda el empleo de filgrastim desde 24 horas antes y 24 horas después de la quimioterapia. La evidencia

preliminar de un pequeño número de pacientes tratados de forma concomitante con filgrastim y 5-Fluorouracilo indican que la gravedad de la neutropenia puede ser exacerbada.

Todavía no se ha investigado en estudios clínicos la posible interacción con otros factores de crecimiento hematopoyético y citocinas.

Como el litio estimula la liberación de neutrófilos, es probable que potencie el efecto del filgrastim. Aunque esta interacción no se ha investigado formalmente, no hay evidencia de que tal interacción pueda ser nociva.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de filgrastim en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se ha observado una incidencia aumentada de pérdida embrionaria en los conejos a múltiples elevados de la exposición clínica y en presencia de toxicidad materna (ver sección 5.3). En la bibliografía hay publicaciones que demuestran el paso transplacentario de filgrastim en mujeres embarazadas.

No se recomienda utilizar filgrastim durante el embarazo.

##### Lactancia

Se desconoce si filgrastim/metabolitos se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

##### Fertilidad

Filgrastim no afectó al rendimiento reproductivo ni a la fertilidad de las ratas machos o hembras (ver sección 5.3). Se desconoce la repercusión de filgrastim sobre la fertilidad humana.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Filgrastim sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se puede producir mareo tras la administración de filgrastim (ver sección 4.8).

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

Entre las reacciones adversas más graves que pueden aparecer durante el tratamiento con filgrastim se encuentran: reacción anafiláctica, acontecimientos adversos pulmonares graves (incluidos neumonía intersticial y SDRA), síndrome de extravasación capilar, esplenomegalia grave/ruptura esplénica, transformación a síndrome mielodisplásico o leucemia en los pacientes con NCG, EICH en los pacientes tratados con transferencia de médula ósea alogénica o trasplante de células progenitoras de células de sangre periférica y crisis drepanocíticas en los pacientes con anemia drepanocítica.

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas son pirexia, dolor musculoesquelético (que incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, dolor de cuello), anemia, vómitos y náuseas. En los estudios clínicos en pacientes con cáncer, el dolor musculoesquelético fue leve o moderado en el 10% y grave en el 3% de los pacientes.

## Tabla de reacciones adversas

Los datos de las tablas siguientes describen las reacciones adversas notificadas en los estudios clínicos y en las notificaciones espontáneas. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas			
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
<b>Infecciones e infestaciones</b>		Sepsis Bronquitis Infección del tracto respiratorio superior Infección del tracto urinario		
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Trombocitopenia  Anemia <sup>e</sup>	Esplenomegalia <sup>a</sup>  Disminución de la hemoglobina <sup>e</sup>	Leucocitosis <sup>a</sup>	Ruptura esplénica <sup>a</sup>  Anemia drepanocítica con crisis
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			Hipersensibilidad  Hipersensibilidad al fármaco <sup>a</sup>  Enfermedad de injerto contra huésped <sup>b</sup>	Reacción anafiláctica
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		Apetitodisminuido <sup>a</sup>  Aumento de la lactato-deshidrogenasa en la sangre	Hiperuricemia  Aumento del ácido úrico en la sangre	Disminución de la glucosa en la sangre  Seudogota <sup>a</sup> (condrocalcinosis por pirofosfato)  Alteraciones de la volemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		Insomnio		
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Cefalea <sup>a</sup>	Mareo  Hipoestesia  Parestesia		
<b>Trastornos vasculares</b>		Hipertensión  Hipotensión	Flebopatía oclusiva <sup>d</sup>	Síndrome de fugacapilar <sup>a</sup>  Aortitis
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		Hemoptisis  Disnea  Tos <sup>a</sup>  Dolor orofaríngeo <sup>a, e</sup>	Síndrome de dificultad respiratoria aguda <sup>a</sup>  Insuficiencia respiratoria <sup>a</sup>  Edema pulmonar <sup>a</sup>	



Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas			
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
		Epistaxis	Hemorragia pulmonar Neumopatía intersticial <sup>a</sup> Infiltración pulmonar <sup>a</sup> Hipoxia	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Diarrea <sup>a, e</sup> Vómitos <sup>a, e</sup> Náuseas <sup>a</sup>	Dolor bucal Estreñimiento <sup>e</sup>		
<b>Trastornos hepato biliares</b>		Hepatomegalia Aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre	Aumento de la aspartato-aminotransferasa Aumento de la $\gamma$ -glutamilttransferasa	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Alopecia <sup>a</sup>	Erupción <sup>a</sup> Eritema	Erupción maculopapular	Vasculitis cutánea <sup>a</sup> Síndrome de Sweet (dermatosis febril aguda)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Dolor musculoesquelético <sup>c</sup>	Espasmos musculares	Osteoporosis	Disminución de la densidad ósea Exacerbación de la artritis reumatoide
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		Disuria Haematuria	Proteinuria	Glomerulonefritis Anomalías urinarias
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Fatiga <sup>a</sup> Inflamación mucosa <sup>a</sup> Pirexia	Dolor torácico <sup>a</sup> Dolor <sup>a</sup> Astenia <sup>a</sup> Malestar general <sup>e</sup> Edema periférico <sup>e</sup>	Reacción en la zona de inyección	
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>		Reacción transfusional <sup>e</sup>		

<sup>a</sup>Ver sección: Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

<sup>b</sup>Se han notificado casos de EICH y muertes en pacientes tras un alotrasplante de médula ósea (Ver sección Descripción de reacciones adversas seleccionadas).

<sup>c</sup>Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, dolor de cuello.

<sup>d</sup>Se observaron casos en situación posterior a la comercialización en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea o a movilización de CPSP.

<sup>e</sup>Acontecimientos adversos con incidencia más alta en los pacientes tratados con filgrastim comparado con el placebo y asociados a las secuelas de la neoplasia maligna subyacente o de la quimioterapia citotóxica.

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### *Hipersensibilidad*

Se han notificado reacciones de tipo hipersensibilidad incluyendo anafilaxia, erupción cutánea, urticaria, angioedema, disnea e hipotensión, que ocurrieron el tratamiento inicial o posterior, en estudios clínicos y en la experiencia post-comercialización. En general, las notificaciones fueron más frecuentes después de la administración intravenosa. En algunos casos, los síntomas han reaparecido tras reexposición al fármaco, lo que sugiere una relación causal. Filgrastim se debe interrumpir de forma permanente en pacientes que desarrollen alguna reacción alérgica grave.

### *Reacciones adversas pulmonares*

En los estudios clínicos y en situación posterior a la comercialización se han notificado reacciones adversas pulmonares, entre ellas neumopatía intersticial, edema pulmonar e infiltración pulmonar, que en algunos casos han ocasionado insuficiencia respiratoria o síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), que pueden ser mortales (ver sección 4.4).

### *Esplenomegalia y ruptura esplénica*

Se han notificado casos de esplenomegalia y de ruptura esplénica tras la administración de filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales (ver sección 4.4).

### *Síndrome de fuga capilar*

Se han notificado casos de síndrome de extravasación capilar con el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos. Por lo general, estos casos se han presentado en pacientes con neoplasias malignas avanzadas, sepsis, pacientes que usan múltiples medicamentos antineoplásicos o sometidos a aféresis (ver sección 4.4).

### *Vasculitis cutánea*

Se ha notificado vasculitis cutánea en pacientes tratados con filgrastim. Se desconoce el mecanismo de la vasculitis en los pacientes que reciben filgrastim. Durante el empleo prolongado se ha notificado vasculitis cutánea en el 2% de los pacientes con NCG.

### *Leucocitosis*

Se ha observado leucocitosis (leucocitos > 50 x 10<sup>9</sup>/L) en el 41% de los donantes y se ha observado trombocitopenia transitoria (plaquetas < 100 x 10<sup>9</sup>/L) después del tratamiento con filgrastim y la leucocitaféresis se observó en el 35% de los donantes (ver sección 4.4).

### *Síndrome de Sweet*

Se han notificado casos de síndrome de Sweet (dermatosis febril aguda) en pacientes tratados con filgrastim.

### *Seudogota (condrocalcinosis por pirofosfato)*

Se ha notificado Seudogota (condrocalcinosis por pirofosfato) en pacientes con cáncer tratados con filgrastim.

### *EICH*

Se han notificado casos de EICH y muertes en pacientes que recibieron G-CSF tras un trasplante alogénico de médula ósea (ver las secciones 4.4 y 5.1).

## Población pediátrica

Los datos de estudios clínicos con filgrastim en pacientes pediátricos indican que la seguridad y la eficacia del filgrastim son similares en adultos, en niños y en adolescentes que reciben quimioterapia citotóxica, lo cual sugiere que no existen diferencias basadas en la edad en la farmacocinética del

filgrastim. La única reacción adversa notificada de forma regular fue dolor musculoesquelético, lo cual no es diferente de la experiencia en la población adulta. No hay datos suficientes para evaluar en mayor profundidad el uso de filgrastim en pacientes pediátricos.

#### Otras poblaciones especiales

##### *Personas de edad avanzada*

No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre los sujetos mayores de 65 años de edad comparado con adultos más jóvenes (> 18 años de edad) de los sujetos que reciben quimioterapia citotóxica y la experiencia clínica no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y jóvenes. No hay datos suficientes para evaluar el uso de filgrastim en pacientes de edad avanzada para otras indicaciones Grastofil aprobadas.

##### *Pacientes con NCG pediátricos*

Los casos de disminución de la densidad ósea y la osteoporosis se han notificado en pacientes pediátricos con neutropenia crónica grave en tratamiento crónico con filgrastim.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

No se han establecido los efectos de la sobredosis de Grastofil. La interrupción del tratamiento con filgrastim suele acompañarse de una disminución del 50% de los neutrófilos circulantes al cabo de 1 a 2 días, con una normalización al cabo de 1 a 7 días.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Factores estimulantes de colonias, código ATC: L03AA02.

Grastofil es un medicamento biosimilar. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

#### Efectos farmacodinámicos

El G-CSF humano es una glucoproteína que regula la producción y liberación de neutrófilos funcionales de la médula ósea. Grastofil, que contiene r-metHuG-CSF (filgrastim), aumenta considerablemente el recuento de neutrófilos en la sangre periférica a las 24 horas, y mínimamente el de monocitos. En algunos pacientes con NCG, filgrastim puede inducir también un leve aumento del número de eosinófilos y basófilos circulantes con relación a los valores iniciales; algunos de estos pacientes pueden presentar eosinofilia o basofilia ya antes del tratamiento. El incremento de los recuentos de neutrófilos depende de la dosis, con la posología recomendada. Los neutrófilos producidos en respuesta al filgrastim muestran una función normal o superior a la habitual, de acuerdo con las pruebas de la función quimiotáctica y fagocitaria. Después de interrumpir el tratamiento con filgrastim, el recuento de neutrófilos circulantes se reduce un 50% al cabo de 1 a 2 días y se normaliza en el plazo de 1 a 7 días.

El empleo de filgrastim en pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica reduce de forma significativa la incidencia, gravedad y duración de la neutropenia y de la neutropenia febril. El tratamiento con filgrastim reduce significativamente la duración de la neutropenia febril, el uso de

antibióticos y la hospitalización después de la quimioterapia de inducción en la leucemia mieloide aguda o tras un tratamiento mieloablativo seguido de trasplante de médula ósea. La incidencia de fiebre y de infecciones documentadas no se redujo en ninguno de los dos casos. Tampoco se redujo la duración de la fiebre en los pacientes sometidos a tratamiento mieloablativo seguido de trasplante de médula ósea.

El empleo de filgrastim, bien en monoterapia o tras la quimioterapia, moviliza las células progenitoras hematopoyéticas hacia la sangre periférica. Estas CPSP autólogas se pueden recolectar y perfundir después de altas dosis de tratamiento citotóxico, bien junto con un trasplante de médula ósea o en lugar de éste. La perfusión de las CPSP acelera la recuperación hematopoyética, reduciendo el período de riesgo de complicaciones hemorrágicas y la necesidad de transfusiones plaquetarias.

Los receptores de trasplantes alogénicos de CPSP movilizadas con filgrastim experimentaron una recuperación hematopoyética significativamente más rápida que los tratados con trasplante alogénico de médula ósea, ocasionando una disminución significativa del tiempo hasta la recuperación de las plaquetas sin soporte externo.

Un estudio retrospectivo europeo que evaluó el uso de G-CSF tras un alo alogénico de médula ósea en pacientes con leucemias agudas sugirió un aumento del riesgo de EICH, mortalidad relacionada con el tratamiento (MRT) y mortalidad cuando se administraba G-CSF. En un estudio retrospectivo internacional independiente en pacientes con leucemias mieloides agudas y crónicas, no se observó efecto alguno sobre el riesgo de EICH, MRT ni mortalidad. Un metanálisis de estudios de alo alogénicos, que incluyó los resultados de nueve estudios prospectivos aleatorizados, 8 estudios retrospectivos y 1 estudio de caso-control, no detectó efecto alguno sobre los riesgos de EICH aguda, EICH crónica ni mortalidad temprana relacionada con el tratamiento.

<b>Riesgo relativo (IC del 95%) de EICH y MRT tras el tratamiento con G-CSF después de un trasplante de médula ósea (MO)</b>					
<b>Publicación</b>	<b>Período de estudio</b>	<b>N</b>	<b>EICH aguda de grado II-IV</b>	<b>EICH crónica</b>	<b>MRT</b>
Metanálisis (2003)	1986-2001 <sup>a</sup>	1.198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Estudio retrospectivo europeo (2004)	1992-2002 <sup>b</sup>	1.789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Estudio retrospectivo internacional (2006)	1995-2000 <sup>b</sup>	2.110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

<sup>a</sup> El análisis incluye estudios con trasplante de MO durante este período; algunos estudios utilizaron GM-CSF.

<sup>b</sup> El análisis incluye a pacientes que recibieron trasplantes de MO durante este período.

#### Empleo de filgrastim para la movilización de CPSP en donantes sanos antes de un trasplante d alogénico de CPSP.

En donantes sanos, a 10 microgramos/kg/día de dosis administradas por vía subcutánea durante 4-5 días consecutivos permite obtener  $\geq 4 \times 10^6$  células CD34<sup>+</sup>/kg de peso del receptor en la mayoría de los donantes después de dos leucocitaféresis.

El empleo de filgrastim en los pacientes, adultos o pediátricos, con NCG (neutropenia congénita grave, cíclica y neutropenia idiopática) induce un aumento sostenido de la ANC en la sangre periférica y una reducción de las infecciones y procesos relacionados.

El empleo de filgrastim en pacientes con infección por VIH mantiene el recuento de neutrófilos en los niveles normales permitiendo la administración programada de tratamiento antiviral y otros tratamientos mielodepresores. No hay pruebas de que los pacientes con infección por VIH tratados con filgrastim presenten un aumento de la replicación del VIH.

Al igual que otros factores de crecimiento hematopoyético, el factor estimulante de colonias de granulocitos ha demostrado tener propiedades estimuladoras de las células endoteliales humanas *in vitro*.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Las concentraciones séricas se mantuvieron por encima de 10 ng/ml durante 8-16 horas después de la administración subcutánea de las dosis recomendadas.

### Distribución

El volumen de distribución en la sangre es de unos 150 ml/kg.

### Eliminación

Se ha demostrado que el aclaramiento del filgrastim sigue una farmacocinética de primer orden, tras su administración subcutánea e intravenosa. La semivida de eliminación del filgrastim es de unas 3,5 horas con una tasa de aclaramiento de unos 0,6 ml/min/kg. La perfusión continua de filgrastim a lo largo de un período de hasta de 28 días en pacientes que se recuperan de un trasplante de médula ósea autóloga no dio muestras de acumulación farmacológica y las semividas de eliminación fueron comparables.

### Linealidad

Existe una correlación lineal positiva entre la dosis y la concentración sérica de filgrastim, tanto en administración intravenosa como subcutánea.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Filgrastim se investigó en estudios de toxicidad a dosis repetidas de hasta 1 año de duración, que mostraron cambios atribuibles a las acciones farmacológicas previstas, incluidos aumentos en los leucocitos, hiperplasia mieloide en la médula ósea, granulopoyesis extramedular y agrandamiento esplénico. Todos estos cambios revirtieron tras la suspensión del tratamiento.

Los efectos de filgrastim sobre el desarrollo prenatal se han estudiado en ratas y conejos. La administración intravenosa (80 µg/kg/día) de filgrastim a conejos durante el periodo de organogénesis fue tóxica para las madres y se observó un aumento los abortos espontáneos y las pérdidas posimplantación y una reducción del tamaño medio de las camadas vivas y el peso fetal.

De acuerdo con los datos notificados para otro producto de filgrastim similar a Grastofil, se observaron hallazgos comparables junto con un aumento de las malformaciones fetales con dosis de 100 µg/kg/día, una dosis tóxica para las madres que corresponde a una exposición sistémica aproximadamente 50-90 veces superior a las exposiciones observadas en los pacientes tratados con la dosis clínica de 5 µg/kg/día. El nivel de ausencia de efectos adversos observados para la toxicidad fetoembrionaria en este estudio fue de 10 µg/kg/día, que corresponde a una exposición sistémica aproximadamente 3-5 veces superior a las exposiciones observadas en los pacientes tratados con la dosis clínica.

En ratas gestantes, no se observó toxicidad materna ni fetal con dosis de hasta 575 µg/kg/día. La descendencia de las ratas a las que se administró filgrastim durante los periodos perinatal y de lactancia presentó un retardo en la diferenciación externa y un retraso del crecimiento ( $\geq 20$  µg/kg/día) y una tasa de supervivencia ligeramente reducida (100 µg/kg/día).

No se observó ningún efecto de filgrastim sobre la fertilidad de las ratas machos o hembras.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Ácido acético glacial  
Hidróxido de sodio  
Sorbitol (E420)  
Polisorbato 80  
Agua para preparaciones inyectables.

### **6.2 Incompatibilidades**

Filgrastim diluido puede adsorberse al vidrio y materiales plásticos.

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

### **6.3 Período de validez**

3 años.

Se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución diluida para perfusión durante el uso hasta 24 horas entre 2 °C y 8 °C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación durante el uso y las condiciones antes de su uso son responsabilidad del usuario, y no se deberían superar normalmente las 24 horas entre 2 °C y 8 °C, salvo que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2 °C-8 °C). No congelar.

Conservar la jeringa en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

La exposición accidental por una sola vez a temperaturas de congelación no afecta de forma adversa a la estabilidad de Grastofil. Si la exposición ha superado las 24 horas o se ha congelado más de una vez, entonces no se debe utilizar Grastofil.

Dentro de su periodo de validez y para su uso ambulatorio, el paciente puede sacar Grastofil de la nevera y almacenarlo a temperatura ambiente (no más de 25°C) durante un único periodo máximo de hasta 15 días. Después de este periodo, Grastofil no se debe volver a refrigerar y su eliminación se realizará de acuerdo con la normativa local.

Para las condiciones de conservación del medicamento diluido, ver sección 6.3.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Jeringa precargada de vidrio tipo I con aguja de acero inoxidable permanentemente incorporada en su extremo y marcas impresas 1/40 para graduaciones de 0,1 ml a 1 ml en el cilindro. El protector de la aguja de la jeringa precargada contiene caucho natural seco (látex, ver sección 4.4). Cada jeringa precargada contiene 0,5 ml de solución.

Tamaños del envase: cajas que contienen 1 o 5 jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Si es necesario, Grastofil se puede diluir en una solución inyectable y para perfusión de glucosa al 5%. No se recomienda en ningún caso diluir a una concentración final inferior a 0,2 MU (2 µg) por ml.

La solución debe inspeccionarse visualmente antes de usarla. Solamente deben utilizarse soluciones transparentes sin partículas. No agite.

Para los pacientes tratados con filgrastim diluido a concentraciones inferiores a 1,5 MU (15 µg) por ml, debe añadirse seroalbúmina humana (SAH) a una concentración final de 2 mg/ml. Ejemplo: en un volumen de inyección final de 20 ml, las dosis totales de filgrastim inferiores a 30 MU (300 µg) deben administrarse con adición de 0,2 ml de solución de albúmina humana 200 mg/ml (20%).

Grastofil no contiene conservantes. En vista del posible riesgo de contaminación microbiana, las jeringas precargadas de Grastofil se deben utilizar una sola vez.

Cuando se diluye en glucosa al 5%, Grastofil es compatible con el vidrio y con diversos plásticos como PVC, poliolefina (copolímero de polipropileno y polietileno) y polipropileno.

### Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Apotex Europe B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Países Bajos  
Tel.: +31 (0)71 565 77 77  
Fax: +31 (0)71 565 77 78

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/13/877/003  
EU/1/13/877/004

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 18 de octubre 2013  
Fecha de la última renovación:

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**



**A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s)

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

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Apotex Nederland B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Países Bajos

**B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

**D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA**

### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Grastofil 30 MU/0,5 ml solución inyectable y para perfusión en jeringa precargada.  
filgrastim

### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada jeringa de 0,5 ml de solución contiene 30 MU (300 microgramos) de filgrastim (600 microgramos/ml).

### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Ácido acético glacial, hidróxido de sodio, sorbitol (E420), polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable y para perfusión

1 jeringa precargada (0,5 ml)

5 jeringas precargadas (0,5 ml)

### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Para un solo uso.

No agite.

Vía subcutánea y vía intravenosa.

### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

La solución diluida de Grastofil para perfusión se debe usar en un plazo de 24 horas si se conserva a una temperatura de 2 °C a 8 °C.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera. No congelar.

Conservar la jeringa en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Apotex Europe B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Países Bajos

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/13/877/001 1 jeringa precargada  
EU/1/13/877/002 5 jeringas precargadas

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Grastofil 30 MU/0,5 ml

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**JERINGA PRECARGADA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Grastofil 30 MU/0,5 ml solución inyectable y para perfusión en jeringa precargada.  
filgrastim  
SC/IV

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

0,5 ml

**6. OTROS**

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

### CAJA

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Grastofil 48 MU/0,5 ml solución inyectable y para perfusión en jeringa precargada.  
filgrastim

#### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa de 0,5 ml de solución contiene 48 MU (480 microgramos) de filgrastim (960 microgramos/ml).

#### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Ácido acético glacial, hidróxido de sodio, sorbitol (E420), polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

#### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable y para perfusión

1 jeringa precargada (0,5 ml)

5 jeringas precargadas (0,5 ml)

#### 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Para un solo uso.

No agite.

Vía subcutánea y vía intravenosa.

#### 6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### 7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

#### 8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

#### 9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No lo congelar.

Conservar la jeringa en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Apotex Europe B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Países Bajos

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/13/877/003 1 jeringa precargada  
EU/1/13/877/004 5 jeringas precargadas

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Grastofil 48 MU/0,5 ml

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:



**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**JERINGA PRECARGADA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Grastofil 48 MU/0,5 ml solución inyectable y para perfusión en jeringa precargada.  
filgrastim  
SC/IV

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

0,5 ml

**6. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

### Grastofil 30 MU/0,5 ml solución inyectable y para perfusión en jeringa precargada filgrastim

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Grastofil y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Grastofil
3. Cómo usar Grastofil
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Grastofil
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Grastofil y para qué se utiliza

##### Qué es Grastofil

Grastofil contiene el principio activo filgrastim. Grastofil es un factor de crecimiento de glóbulos blancos (factor estimulante de colonias de granulocitos) y pertenece a un grupo de medicamentos llamados citoquinas. Los factores de crecimiento son proteínas que se producen de forma natural en el organismo, pero también se pueden fabricar mediante biotecnología para utilizarlas como un medicamento. Grastofil actúa estimulando la médula ósea para producir más glóbulos blancos.

Hay varios motivos por los que se puede producir una disminución del número de glóbulos blancos (neutropenia), lo que reduce la capacidad del organismo para combatir las infecciones. Filgrastim estimula la médula ósea (el tejido donde se producen nuevas células sanguíneas) para producir más glóbulos blancos que ayudan a combatir las infecciones.

##### Para que se utiliza Grastofil

Su médico le ha recetado Grastofil, que se usa para tratar neutropenia, una enfermedad en la que el cuerpo produce muy pocos neutrófilos. La neutropenia puede ser una enfermedad prolongada en la que el cuerpo no produce suficientes neutrófilos, o puede estar causada por fármacos que se usan para tratar el cáncer. En algunos casos, el cuerpo puede producir suficientes neutrófilos, pero como parte de su tratamiento del cáncer, su médico puede querer aumentar el número de ciertas células sanguíneas (linfocitos CD34) y extraerlas. Las células se extraen por medio de un proceso denominado aféresis. Estas células extraídas se le administrarán después de que reciba dosis muy altas de tratamiento para el cáncer con el fin de que los recuentos de células sanguíneas vuelvan a la normalidad con mayor rapidez. Su médico le dirá por qué está siendo tratado con Grastofil.

Grastofil se puede utilizar:

- para aumentar el número de glóbulos blancos tras un tratamiento con quimioterapia con el fin de ayudar a prevenir las infecciones;
- para aumentar el número de glóbulos blancos tras un trasplante de médula ósea con el fin de ayudar a prevenir las infecciones;
- para aumentar el número de glóbulos blancos si padece neutropenia crónica grave con el fin de ayudar a prevenir las infecciones;
- en pacientes con infección avanzada por VIH, lo que ayudará a reducir el riesgo de infecciones;
- antes de una quimioterapia en dosis altas para hacer que la médula ósea produzca más células madre, que podrán recogerse y administrársele de nuevo tras el tratamiento. Se le pueden extraer a usted o a un donante. Las células madre retornarán entonces a la médula ósea y producirán glóbulos blancos.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Grastofil

### No use Grastofil

- si es alérgico a filgrastim o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Grastofil.

Hable con su médico antes de iniciar el tratamiento **si tiene:**

- osteoporosis (enfermedad de los huesos),
- anemia de células falciformes, ya que filgrastim puede causar crisis drepanocíticas.

Informe a su médico inmediatamente durante el tratamiento con Grastofil si:

- presenta signos repentinos de alergia, como erupción, picor o ronchas en la piel, inflamación de la cara, los labios, la lengua u otras partes del cuerpo, falta de aliento, sibilancias (sonido silbante que se produce al respirar) o problemas para respirar, ya que estos podrían ser signos de una reacción alérgica grave (hipersensibilidad).
- presenta hinchazón en la cara o los tobillos, sangre o coloración marrón en la orina o nota que orina menos de lo normal (glomerulonefritis).
- tiene dolor en la parte superior izquierda del abdomen, dolor debajo de la cavidad torácica izquierda o dolor en el extremo del hombro izquierdo (estos pueden ser síntomas de una dilatación del bazo [esplenomegalia] o de una posible rotura del bazo).
- nota sangrados o moratones inusuales (estos pueden ser síntomas de una disminución de las plaquetas sanguíneas [trombocitopenia], con una capacidad reducida de la sangre para coagularse).

Rara vez se ha notificado inflamación de la aorta (el vaso sanguíneo grande que transporta sangre desde el corazón hasta el resto del cuerpo) en pacientes con cáncer y en donantes sanos. Los síntomas pueden incluir fiebre, dolor abdominal, malestar general, dolor de espalda y marcadores inflamatorios aumentados. Informe a su médico si presenta estos síntomas.

### **Pérdida de la respuesta a filgrastim**

Si experimenta una pérdida de la respuesta o una incapacidad para mantener una respuesta al tratamiento con filgrastim, su médico investigará los motivos que han llevado a ello, incluida la posibilidad de que haya desarrollado anticuerpos que neutralizan la actividad de filgrastim.

Es posible que su médico desee vigilarle de forma estrecha; ver sección 4 del prospecto.

Si usted es un paciente con neutropenia crónica grave, puede estar en riesgo de desarrollar cáncer en la sangre (leucemia, síndrome mielodisplásico [SMD]). Debe consultar a su médico acerca de su riesgo de desarrollar cánceres en la sangre y las pruebas que se deben realizar. Si desarrolla o es probable que desarrolle cánceres en la sangre, no debe usar Grastofil, a menos que su médico así se lo indique.

Si usted es un donante de células madre, debe tener entre 16 y 60 años de edad.

### **Tenga especial cuidado con otros medicamentos que estimulan los glóbulos blancos**

Grastofil es uno de los miembros de un grupo de medicamentos que estimulan la producción de glóbulos blancos. Su profesional sanitario debe anotar siempre el medicamento exacto que está utilizando.

### **Otros medicamentos y Grastofil**

Usted no debe recibir Grastofil en las 24 horas antes y 24 horas después de recibir la quimioterapia.

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

### **Embarazo y lactancia**

Grastofil no ha sido estudiado en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Es importante que informe a su médico si:

- está embarazada, o en periodo de lactancia,
- cree que podría estar embarazada o
- tiene intención de quedarse embarazada.

Informe a su médico si se queda embarazada durante el tratamiento con Grastofil.

A menos que su médico le indique lo contrario, debe dejar de dar pecho si utiliza Grastofil.

### **Conducción y uso de máquinas**

Grastofil puede tener una pequeña influencia sobre su capacidad para conducir y usar máquinas. Este medicamento puede causar mareo. Es aconsejable que espere para comprobar cómo se encuentra después de recibir Grastofil y antes de conducir o manejar maquinaria.

### **Grastofil contiene sorbitol**

Grastofil contiene 50 mg de sorbitol en cada ml.

El sorbitol es una fuente de fructosa. Si usted (o su hijo) padecen intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), una enfermedad genética rara, no deben recibir este medicamento. Los pacientes con IHF no pueden descomponer la fructosa, lo que puede provocar efectos adversos graves.

Consulte con su médico antes de recibir este medicamento si usted (o su hijo) padecen IHF o no pueden tomar alimentos o bebidas dulces porque les produce mareos, vómitos o efectos desagradables como hinchazón, calambres en el estómago o diarrea.

### **Grastofil contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### **La jeringa precargada de Grastofil contiene caucho natural**

La cubierta de la aguja de la jeringa precargada contiene caucho natural (un derivado del látex) que puede provocar reacciones alérgicas.

### **3. Cómo usar Grastofil**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, enfermero o farmacéutico.

La dosis habitual de Grastofil varía en función de su enfermedad y su peso. Su médico le indicará cuánto Grastofil debe tomar.

#### **Dosis**

##### Grastofil y neutropenia (bajo número de un tipo de células blancas de la sangre) asociados con la quimioterapia

La dosis habitual es de 0,5 millones de unidades (5 microgramos) por kilogramo de peso corporal al día. Por ejemplo, si usted pesa 60 kilogramos, su dosis diaria será de 30 millones de unidades (300 microgramos). El tratamiento con Grastofil generalmente durará unos 14 días. No obstante, en algunos tipos de enfermedad puede ser necesario un tratamiento más largo con una duración de hasta aproximadamente un mes.

##### Grastofil y trasplante de médula ósea

La dosis inicial habitual es de 1 millón de unidades (10 microgramos) por kilogramo de peso corporal al día administrados en perfusión. Por ejemplo, si usted pesa 60 kg su dosis diaria será de 60 millones de unidades (600 microgramos). Normalmente recibirá su primera dosis de Grastofil al menos 24 horas después de la quimioterapia y al menos 24 horas después de recibir su trasplante de médula ósea. Luego, el médico le examinará la sangre para ver como está funcionando el tratamiento y cuánto tiempo durará.

##### Grastofil neutropenia crónica y grave (bajo número de un tipo de células blancas de la sangre)

La dosis inicial habitual es de 0,5 millones de unidades (5 microgramos) y 1,2 millones de unidades (12 microgramos) por kilogramo de peso corporal al día en una dosis única o dividida. Luego, el médico le examinará la sangre para ver qué tan bien su tratamiento con Grastofil está trabajando y para encontrar la dosis más adecuada para usted. Se requiere un tratamiento a largo plazo con Grastofil para la reducción de la neutropenia.

##### Grastofil y neutropenia (bajo número de un tipo de células blancas de la sangre) en pacientes con infección por el VIH

La dosis inicial habitual es de 0,1 millones de unidades (1 microgramos) y 0,4 millones de unidades (4 microgramos) por kilogramo de peso corporal por día. El médico puede examinar su sangre con regularidad para ver si el tratamiento con Grastofil está funcionando. Una vez que el número de glóbulos blancos en su sangre ha vuelto a la normalidad, puede ser posible reducir la frecuencia de la dosis a menos de una vez al día. El tratamiento a largo plazo con Grastofil puede ser necesario para mantener un número normal de células blancas en la sangre.

##### Grastofil y trasplante de células madre de sangre periférica (células madre recogidas desde la sangre a usar en el trasplante de médula ósea)

Si va a donar células madre para usted, la dosis habitual es de 0,5 millones de unidades (5 microgramos) a 1 millón de unidades (10 microgramos) por kilogramo de peso corporal por día. El

tratamiento con Grastofil tendrá una duración de hasta 2 semanas. Su médico controlará su sangre para determinar el mejor momento para recoger las células madre.

Si actúa como donante de células madre para otra persona, la dosis habitual es de 1 millón de unidades (10 microgramos) por kilogramo de peso corporal al día. El tratamiento con Grastofil tendrá una duración de 4 a 5 días. Su médico le realizará análisis de sangre para determinar el mejor momento para recoger las células madre.

### **Cómo se administra Grastofil**

Grastofil se administra de forma habitual como una inyección diaria en el tejido debajo de la piel (lo que se conoce como inyección subcutánea). También se puede administrar como una inyección diaria lenta en la vena (lo que se conoce como perfusión intravenosa).

Si usted está recibiendo este medicamento en inyección subcutánea, su médico puede sugerir que usted aprenda cómo ponerse las inyecciones. Su médico o enfermera le dará instrucciones sobre cómo hacer esto (ver información a continuación las instrucciones para inyectar Grastofil). No intente auto-inyectarse sin estas instrucciones. Parte de la información que usted requiere se da al final de este prospecto, pero el tratamiento adecuado de su enfermedad requiere una estrecha y constante colaboración con su médico.

### **¿Cuánto tiempo tendré que usar Grastofil?**

Necesitará usar Grastofil hasta que su recuento de glóbulos blancos sea normal. Se le realizarán análisis de sangre periódicos para vigilar el número de glóbulos blancos en su organismo. Su médico le indicará cuánto tiempo tendrá que usar Grastofil.

### **Uso en niños y adolescentes**

Grastofil se utiliza para tratar niños y adolescentes que están recibiendo quimioterapia o que presentan un recuento muy bajo de glóbulos blancos (neutropenia). La dosis de los niños y adolescentes en tratamiento con quimioterapia es la misma que la de los adultos.

### **Instrucción para la inyección de Grastofil**

Esta sección contiene información sobre cómo ponerse la inyección de Grastofil.

**Importante:** no intente ponerse la inyección a menos que haya recibido una formación de su médico o enfermera.

Grastofil se inyecta en el tejido debajo de la piel. Esto se conoce como una inyección subcutánea.

#### *Equipo necesario*

Para ponerse una inyección subcutánea, necesitará:

- una nueva jeringa precargada de Grastofil y
- Toallitas impregnadas con alcohol o similar.

#### *¿Qué debo hacer antes de ponerme una inyección subcutánea de Grastofil?*

1. Retire la jeringa de la nevera. Deje la jeringa a temperatura ambiente (15 °C a 25 °C) durante aproximadamente 30 minutos o mantenga la jeringa precargada con suavidad en sus manos por unos minutos. Esto hará que la inyección sea más cómoda. No caliente Grastofil de ninguna otra forma (por ejemplo, no lo caliente en un microondas ni en agua caliente).
2. No agite la jeringa precargada.
3. No retire la cubierta de la aguja hasta que esté listo para inyectar.
4. Lávese bien las manos.

5. Busque una superficie cómoda y bien iluminada, limpia y ponga todo el equipo que necesita a su alcance.

#### *¿Cómo preparo la inyección de Grastofil?*

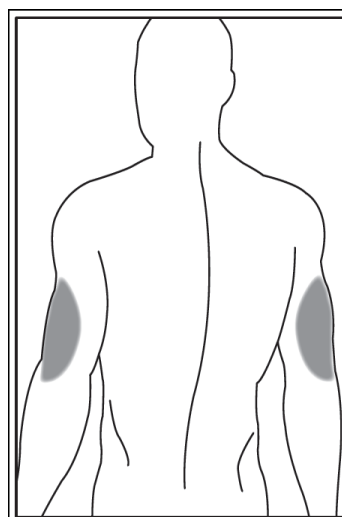
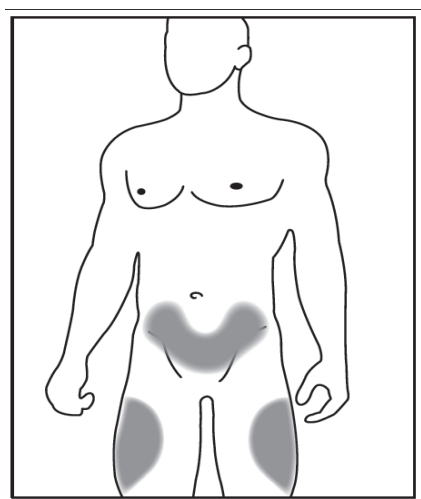
Antes de inyectarse Grastofil debe hacer lo siguiente:

1. Para evitar que se doble la aguja, tire suavemente de la cubierta de la aguja sin torcer.
2. No toque la aguja ni empuje el émbolo.
3. Usted puede notar una pequeña burbuja de aire en la jeringa precargada. No es necesario eliminar la burbuja de aire antes de la inyección. La inyección de la solución con la burbuja de aire es inofensivo.
4. La jeringa de Grastofil tiene una escala en el cilindro de la jeringa. Sostenga la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba. Presione lentamente el émbolo hasta el número (en mililitros) que coincida con la dosis de Grastofil que le ha recetado el médico.
5. Ahora puede usar la jeringa precargada.

#### *¿Dónde debo poner la inyección?*

Las mejores zonas para inyectarse son la parte superior de los muslos y el abdomen. Si otra persona le pone la inyección, también puede utilizar la parte posterior de los brazos.

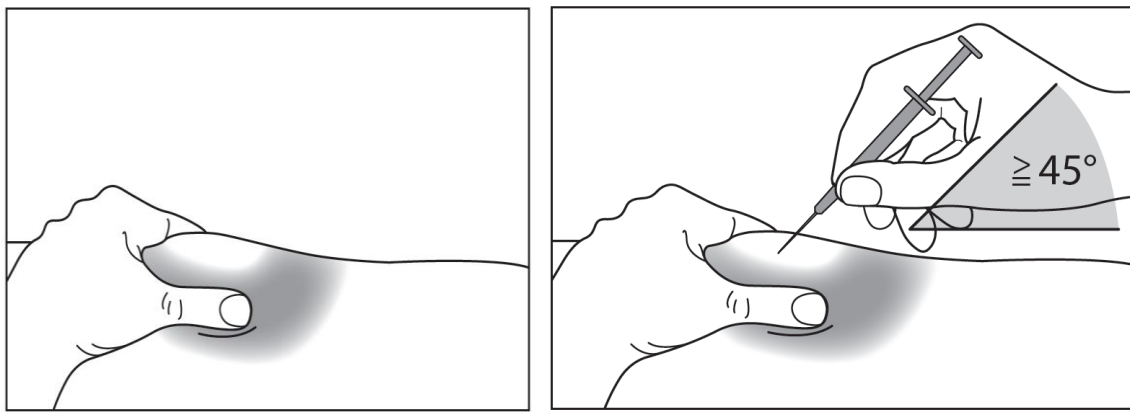
Usted puede cambiar el lugar de la inyección, si se observa que la zona está enrojecida o irritada.



#### *¿Cómo administro la inyección?*

1. Desinfecte la piel usando un algodón impregnado con alcohol y pellizque (sin apretar) la piel entre el pulgar y el índice.
2. Inserte completamente la aguja en la piel, como le mostró su enfermera o médico.
3. Tire ligeramente del émbolo para asegurarse de que los vasos sanguíneos no se ha pinchado. Si ve sangre en la jeringa, retire la aguja y vuelva a re insertarla en otro lugar.
4. Empuje el émbolo con una presión lenta y constante, manteniendo siempre la piel pellizcada, hasta que la jeringa esté vacía.
5. Retire la aguja y suelte la piel. No vuelva a colocar la cubierta en las agujas usadas, ya que se podría pinchar de manera accidental.
6. Si usted nota una mancha de sangre puede limpiarla suavemente lejos con una bola de algodón o con un pañuelo de papel. No frote el sitio de inyección. Si es necesario, puede cubrir el lugar de inyección con un apósito.
7. Utilice cada jeringa para una sola inyección. No utilice ningún resto de Grastofil que pueda haber quedado en la jeringa.





**Recuerde:** si usted tiene cualquier problema, por favor, no tenga miedo de preguntar a su médico o enfermera para pedir ayuda y consejo.

#### **Si usa más Grastofil del que debe**

Si usa más Grastofil del que debe, consulte a su médico o farmacéutico lo antes posible.

#### **Si olvidó usar Grastofil**

Si ha omitido una inyección, póngase en contacto con su médico lo antes posible.

No se administre una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Póngase en contacto con su médico para discutir cuándo debe inyectarse la siguiente dosis.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Informe a su médico de inmediato** durante el tratamiento si:

- experimenta una reacción alérgica con debilidad, descenso de la presión sanguínea, dificultad para respirar, hinchazón en la cara (anafilaxia), erupción cutánea, erupción pruriginosa (urticaria), hinchazón en la cara, labios, boca, lengua o garganta (angioedema) y falta de aliento (disnea).
- experimenta tos, fiebre y dificultad para respirar (disnea), ya que esto puede ser un signo de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).
- experimenta una lesión renal (glomerulonefritis). Se han observado casos de lesión renal en pacientes tratados con filgrastim. Llame a su médico inmediatamente si experimenta hinchazón en la cara o los tobillos, sangre o coloración marrón en la orina o si nota que orina menos de lo normal.
- usted experimenta alguno de los siguientes efectos secundarios o una combinación de los mismos:
  - inflamación o hinchazón, que puede estar asociada con reducción de la frecuencia de la micción, dificultad para respirar, hinchazón abdominal y sensación de saciedad, y una sensación general de cansancio. Estos síntomas por lo general se desarrollan rápidamente.

Éstos podrían ser síntomas de una afección llamada “síndrome de fuga capilar”, que hace que se escape sangre de los pequeños vasos sanguíneos del cuerpo y que precisa atención médica urgente.

- usted experimenta una combinación de cualquiera de los siguientes síntomas:
  - fiebre, o temblores, o sensación de frío intenso, frecuencia cardíaca elevada, confusión o desorientación, falta de aliento, molestias o dolor extremos y piel pegajosa o sudorosa.
 Éstos podrían ser síntomas de una afección llamada “sepsis” (también llamada "intoxicación de la sangre"), una infección grave con respuesta inflamatoria en todo el cuerpo, que puede implicar riesgo de muerte y que precisa atención médica urgente.
- nota dolor en la parte superior izquierda del abdomen, dolor debajo de la cavidad torácica izquierda o dolor en el extremo del hombro, ya que puede existir un problema del bazo (dilatación del bazo [esplenomegalia] o rotura del bazo).
- está en tratamiento por neutropenia crónica grave y tiene sangre en la orina (hematuria). Su médico le puede analizar la orina periódicamente si experimenta este efecto adverso o si se encuentran proteínas en su orina (proteinuria).

Un efecto adverso frecuente con el uso de Grastofil es el dolor en los músculos o huesos (dolor musculoesquelético), que se puede aliviar tomando analgésicos convencionales. En pacientes sometidos a trasplante de células madre o de médula ósea se puede producir enfermedad de injerto contra huésped (EICH): se trata de una reacción de las células del donante contra el paciente que recibe el trasplante; entre los signos y síntomas figuran erupción cutánea en las palmas de las manos o en las plantas de los pies y úlceras y llagas en la boca, intestino, hígado, piel o en los ojos, pulmones, vagina y articulaciones.

En los donantes sanos de células madre se puede observar un aumento de los glóbulos blancos (leucocitosis) y una disminución de las plaquetas, que reduce la capacidad de la sangre para coagularse (trombocitopenia); su médico controlará estas reacciones.

**Efectos adversos muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- disminución de las plaquetas, que reduce la capacidad de la sangre para coagularse (trombocitopenia)
- bajo recuento de glóbulos rojos (anemia)
- dolor de cabeza
- diarrea
- vómitos
- náuseas
- pérdida o debilitamiento del pelo (alopecia)
- cansancio (fatiga)
- dolor e hinchazón del revestimiento del tubo digestivo que va desde la boca hasta el ano (inflamación mucosa)
- fiebre (pirexia)

**Efectos adversos frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- inflamación del pulmón (bronquitis)
- infección de las vías respiratorias altas
- infección del tracto urinario
- apetito disminuido
- dificultad para dormir (insomnio)
- mareo
- disminución de la sensibilidad, especialmente en la piel (hipoestesia)
- hormigueos o entumecimiento de las manos o los pies (parestesia)
- baja tensión arterial (hipotensión)
- tensión arterial alta (hipertensión)
- tos
- Toser con sangre (hemoptisis)
- dolor en la boca y en la garganta (dolor orofaríngeo)
- hemorragias nasales (epistaxis)

- estreñimiento
- dolor en la boca
- dilatación del hígado (hepatomegalia)
- erupción.
- enrojecimiento de la piel (eritema)
- espasmo muscular
- dolor al orinar (disuria)
- dolor en el pecho
- dolor
- debilidad generalizada (astenia)
- sensación general de encontrarse mal (malestar general)
- hinchazón en las manos y en los pies (edema periférico).
- aumento de ciertas enzimas de la sangre
- cambios en la química de la sangre
- reacción transfusional

**Efectos adversos poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- aumento de los glóbulos blancos (leucocitosis)
- reacción alérgica (hipersensibilidad)
- rechazo de la médula ósea trasplantada (enfermedad de injerto contra huésped)
- niveles altos de ácido úrico en la sangre, que pueden causar gota (hiperuricemia) (aumento del ácido úrico en la sangre)
- lesión del hígado causada por el bloqueo de las venas pequeñas dentro del hígado (flebopatía oclusiva)
- funcionamiento anómalo de los pulmones, que provoca falta de aliento (insuficiencia respiratoria)
- hinchazón o líquido en los pulmones (edema pulmonar)
- inflamación de los pulmones (neumopatía intersticial)
- anomalía radiográfica de los pulmones (infiltración pulmonar)
- sangrado del pulmón (hemorragia pulmonar)
- falta de absorción del oxígeno en el pulmón (hipoxia)
- erupción cutánea abultada (erupción maculopapular)
- enfermedad que vuelve los huesos menos densos, haciéndolos más débiles, más frágiles y propensos a romperse (osteoporosis)
- reacción en la zona de inyección

**Efectos adversos raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

- dolor intenso en los huesos, el pecho, el abdomen o las articulaciones (anemia drepanocítica con crisis)
- reacción alérgica repentina con riesgo de muerte (reacción anafiláctica)
- dolor e hinchazón de las articulaciones, similar a la gota (condrocalcinosis)
- cambio del modo en que el organismo regula los líquidos corporales, que puede ocasionar hinchazón (alteraciones en el volumen de los líquidos)
- inflamación de los vasos sanguíneos de la piel (vasculitis cutánea)
- lesiones dolorosas de color ciruela y con relieve en las extremidades, y a veces en la cara y cuello, junto con fiebre (Síndrome de Sweet)
- empeoramiento de la artritis reumatoide
- cambios raros en la orina
- disminución de la densidad ósea
- Inflamación de la aorta (el vaso sanguíneo grande que transporta sangre desde el corazón hasta el resto del cuerpo), ver sección 2.

## **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Grastofil**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No use este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el cartón y en la jeringa precargada después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes.

Conservar en nevera (entre 2 °C-8 °C) No congelar.

Conservar la jeringa precargada en el embalaje para protegerla de la luz.

Grastofil se puede sacar de la nevera y dejar a temperatura ambiente (a una temperatura no superior a 25°C) durante un periodo único de hasta 15 días que finaliza dentro de la fecha de caducidad marcada. Una vez que Grastofil haya estado a temperatura ambiente en el exterior, no se debe refrigerar de nuevo. Toda jeringa de Grastofil que haya estado fuera de la nevera durante más de 15 días no debe ser utilizada y su eliminación se realizará de acuerdo con la normativa local.

No utilice Grastofil si observa turbidez o hay decoloración o si hay partículas en ella.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Grastofil**

- El principio activo es filgrastim. Cada mililitro de solución contiene 60 millones de unidades (MU) (equivalentes a 600 microgramos [µg]) de filgrastim. Cada jeringa precargada contiene 30 MU (300 µg) de filgrastim en 0,5 ml de solución.
- Los demás componentes son ácido acético glacial, hidróxido de sodio, sorbitol (E420), polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables. Ver sección 2 “Qué necesita saber antes de empezar a usar Grastofil”.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Grastofil es una solución transparente e incolora para inyección o infusión. Se presenta en una jeringa precargada marcado con 1/40 marcas impresas de 0,1 ml a 1 ml en el cilindro de la jeringa con una aguja para inyección. Cada jeringa precargada contiene 0,5 ml de solución.

Grastofil está disponible en envases de 1 y 5 jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **Titular de la autorización de comercialización**

Apotex Europe B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Países Bajos  
Tel: +31 (0) 71 565 77 77  
Fax: +31 (0) 71 565 77 78

## **Responsable de la fabricación**

Apotex Nederland B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

### **België/Belgique/Belgien**

Eurogenerics SA/NV  
Tél/Tel: +32/2.479.78.78

### **България**

STADA Arzneimittel AG  
Тел.: +49/6101.603.0

### **Česká republika**

STADA Pharma CZ s.r.o.  
Tel: +420/257-888.111

### **Danmark**

STADA Nordic ApS  
Tlf:+45/44.85.99.99

### **Deutschland**

STADAPHARM GmbH  
Tel. +49/6101.603.0

### **Eesti**

STADA Arzneimittel AG  
Tel:+49/6101.603.0

### **Ελλάδα**

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

### **España**

Laboratorio STADA S.L.  
Tel: +34/93-473.88.89

### **France**

EG LABO-Laboratoires Eurogenerics SAS  
Tél:+33/1-46.94.86.86

### **Lietuva**

STADA Arzneimittel AG  
Tel +49/6101.603.0

### **Luxembourg/Luxemburg**

Eurogenerics SA/NV  
Tél/Tel: +32/2.479.78.78

### **Magyarország**

STADA Arzneimittel AG  
Tel.: +49/6101.603.0

### **Malta**

PharmaMt Ltd.  
Telephone +356/21337008

### **Nederland**

Centrafarm BV  
Tel: +31/7650.81.000

### **Norge**

STADA Arzneimittel AG  
Tlf:+49/6101.603.0

### **Österreich**

STADA Arzneimittel Gesellschaft m.b.H.  
Tel:+43/1-367.85.85.0

### **Polska**

STADA Poland Sp.z.oo.  
Tel: +48/22 -737.79.20

### **Portugal**

Apotex Europe B.V.  
Tel:(31) 71. 565.77. 77

**Hrvatska**

STADA d.o.o  
Tel: +385/1.3764.111

**Ireland**

CLONMEL Healthcare Ltd.  
Tel: + 353/52.61.77.777

**Ísland**

STADA Arzneimittel AG  
Sími: +49/6101.603.0

**Italia**

CRINOS S.p.A.  
Tel: +39/02-89.421721

**Κύπρος**

STADA Arzneimittel AG  
Τηλ: +49/6101.603.0

**Latvija**

STADA Arzneimittel AG  
Tel: +49/6101.603.0

**România**

STADA Arzneimittel AG  
Tel: +49/6101.603.0

**Slovenija**

STADA d.o.o.  
Tel: + 386/1-589.67.10

**Slovenská republika**

STADA PHARMA Slovakia s.r.o.  
Tel: +421/2-5262.1933

**Suomi**

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike  
Puh/Tel: +358/207.416.888

**Sverige**

STADA Nordic ApS  
Tel: +45/44.85.99.99

**United Kingdom**

Thornton & Ross Ltd.  
Tel: +44/1484-842.217

**Fecha de la última revisión de este prospecto: MM/AAAA**

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

**Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario:**

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del medicamento administrado.

Si es necesario, Grastofil puede ser diluido en 5% de glucosa. La dilución a una concentración final de menos de 0,2 MU (2 g) por ml, no se recomienda en cualquier momento.

La solución debe inspeccionarse visualmente antes de su uso. Sólo deben utilizarse soluciones transparentes sin partículas.

Para los pacientes tratados con filgrastim diluido a concentraciones inferiores a 1,5 MU (15 g) por ml, se debe ser añadir albúmina sérica humana (HSA) a una concentración final de 2 mg/ml. Ejemplo: en un volumen de inyección final de 20 ml, las dosis totales de filgrastim inferiores a 30 MU (300 µg) deben administrarse con adición de 0,2 ml de solución de albúmina humana 200 mg/ml (20%).

Cuando se diluye en 5% de glucosa, Grastofil es compatible con el vidrio y una variedad de plásticos como PVC, poliolefina (un copolímero de polipropileno y polietileno) y polipropileno.

## PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

### Grastofil 48 MU/0,5 ml solución inyectable y para perfusión en jeringa precargada filgrastim

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Grastofil y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Grastofil
3. Cómo usar Grastofil
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Grastofil
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Grastofil y para qué se utiliza

##### Qué es Grastofil

Grastofil contiene el principio activo filgrastim. Grastofil es un factor de crecimiento de glóbulos blancos (factor estimulante de colonias de granulocitos) y pertenece a un grupo de medicamentos llamados citoquinas. Los factores de crecimiento son proteínas que se producen de forma natural en el organismo, pero también se pueden fabricar mediante biotecnología para utilizarlas como un medicamento. Grastofil actúa estimulando la médula ósea para producir más glóbulos blancos.

Hay varios motivos por los que se puede producir una disminución del número de glóbulos blancos (neutropenia), lo que reduce la capacidad del organismo para combatir las infecciones. Filgrastim estimula la médula ósea (el tejido donde se producen nuevas células sanguíneas) para producir más glóbulos blancos que ayudan a combatir las infecciones.

##### Para que se utiliza Grastofil

Su médico le ha recetado Grastofil, que se usa para tratar la neutropenia, un enfermedad en la que el cuerpo produce muy pocos neutrófilos. La neutropenia puede ser una enfermedad prolongada en la que el cuerpo no produce suficientes neutrófilos, o puede estar causada por fármacos que se usan para tratar el cáncer. En algunos casos, el cuerpo puede producir suficientes neutrófilos, pero como parte de su tratamiento del cáncer, su médico puede querer aumentar el número de ciertas células sanguíneas (linfocitos CD34) y extraerlas. Las células se extraen por medio de un proceso denominado aféresis. Estas células extraídas se le administrarán después de que reciba dosis muy altas de tratamiento para el cáncer con el fin de que los recuentos de células sanguíneas vuelvan a la normalidad con mayor rapidez. Su médico le dirá por qué está siendo tratado con Grastofil.

Grastofil se puede utilizar:

- para aumentar el número de glóbulos blancos tras un tratamiento con quimioterapia con el fin de ayudar a prevenir las infecciones;
- para aumentar el número de glóbulos blancos tras un trasplante de médula ósea con el fin de ayudar a prevenir las infecciones;
- para aumentar el número de glóbulos blancos si padece neutropenia crónica grave con el fin de ayudar a prevenir las infecciones;
- en pacientes con infección avanzada por VIH, lo que ayudará a reducir el riesgo de infecciones;
- antes de una quimioterapia en dosis altas para hacer que la médula ósea produzca más células madre, que podrán recogerse y administrársele de nuevo tras el tratamiento. Se le pueden extraer a usted o a un donante. Las células madre retornarán entonces a la médula ósea y producirán glóbulos blancos.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Grastofil

### No use Grastofil

- si es alérgico a filgrastim o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Grastofil.

Hable con su médico antes de iniciar el tratamiento **si tiene:**

- osteoporosis (enfermedad de los huesos),
- anemia de células falciformes, ya que filgrastim puede causar crisis drepanocíticas.

Informe a su médico inmediatamente durante el tratamiento con Grastofil si:

- presenta signos repentinos de alergia, como erupción, picor o ronchas en la piel, inflamación de la cara, los labios, la lengua u otras partes del cuerpo, falta de aliento, sibilancias (sonido silbante que se produce al respirar) o problemas para respirar, ya que estos podrían ser signos de una reacción alérgica grave (hipersensibilidad).
- presenta hinchazón en la cara o los tobillos, sangre o coloración marrón en la orina o nota que orina menos de lo normal (glomerulonefritis).
- tiene dolor en la parte superior izquierda del abdomen, dolor debajo de la cavidad torácica izquierda o dolor en el extremo del hombro izquierdo (estos pueden ser síntomas de una dilatación del bazo [esplenomegalia] o de una posible rotura del bazo).
- nota sangrados o moratones inusuales (estos pueden ser síntomas de una disminución de las plaquetas sanguíneas [trombocitopenia], con una capacidad reducida de la sangre para coagularse).

Rara vez se ha notificado inflamación de la aorta (el vaso sanguíneo grande que transporta sangre desde el corazón hasta el resto del cuerpo) en pacientes con cáncer y en donantes sanos. Los síntomas pueden incluir fiebre, dolor abdominal, malestar general, dolor de espalda y marcadores inflamatorios aumentados. Informe a su médico si presenta estos síntomas.

### Pérdida de la respuesta a filgrastim

Si experimenta una pérdida de la respuesta o una incapacidad para mantener una respuesta al tratamiento con filgrastim, su médico investigará los motivos que han llevado a ello, incluida la posibilidad de que haya desarrollado anticuerpos que neutralizan la actividad de filgrastim.

Es posible que su médico desee vigilarle de forma estrecha; ver sección 4 del prospecto.



Si usted es un paciente con neutropenia crónica grave, puede estar en riesgo de desarrollar cáncer en la sangre (leucemia, síndrome mielodisplásico [SMD]). Debe consultar a su médico acerca de su riesgo de desarrollar cánceres en la sangre y las pruebas que deben realizarse. Si desarrolla o es probable que desarrolle cánceres en la sangre, no debe usar Grastofil, a menos que su médico así se lo indique.

Si usted es un donante de células madre, debe tener entre 16 y 60 años de edad.

### **Tenga especial cuidado con otros medicamentos que estimulan los glóbulos blancos**

Grastofil es uno de los miembros de un grupo de medicamentos que estimulan la producción de glóbulos blancos. Su profesional sanitario debe anotar siempre el medicamento exacto que está utilizando.

### **Otros medicamentos y Grastofil**

Usted no debe recibir Grastofil en las 24 horas antes y 24 horas después de recibir la quimioterapia.

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

### **Embarazo y lactancia**

Grastofil no ha sido estudiado en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Es importante que informe a su médico

- si está embarazada, o en periodo de lactancia,
- cree que podría estar embarazada o
- tiene intención de quedarse embarazada.

Informe a su médico si se queda embarazada durante el tratamiento con Grastofil.

A menos que su médico le indique lo contrario, debe dejar de dar pecho si utiliza Grastofil.

### **Conducción y uso de máquinas**

Grastofil puede tener una pequeña influencia sobre su capacidad para conducir y usar máquinas. Este medicamento puede causar mareo. Es aconsejable que espere para comprobar cómo se encuentra después de recibir Grastofil y antes de conducir o manejar maquinaria.

### **Grastofil contiene sorbitol**

Grastofil contiene 50 mg de sorbitol en cada ml.

El sorbitol es una fuente de fructosa. Si usted (o su hijo) padecen intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), una enfermedad genética rara, no deben recibir este medicamento. Los pacientes con IHF no pueden descomponer la fructosa, lo que puede provocar efectos adversos graves.

Consulte con su médico antes de recibir este medicamento si usted (o su hijo) padecen IHF o no pueden tomar alimentos o bebidas dulces porque les produce mareos, vómitos o efectos desagradables como hinchazón, calambres en el estómago o diarrea.

### **Grastofil contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### **La jeringa precargada de Grastofil contiene caucho natural**

La cubierta de la aguja de la jeringa precargada contiene caucho natural (un derivado del látex) que puede provocar reacciones alérgicas.

### 3. Cómo usar Grastofil

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, enfermero o farmacéutico.

La dosis habitual de Grastofil varía en función de su enfermedad y su peso. Su médico le indicará cuánto Grastofil debe tomar.

#### Dosis

##### Grastofil y neutropenia (bajo número de un tipo de células blancas de la sangre) asociados con la quimioterapia

La dosis habitual es de 0,5 millones de unidades (5 microgramos) por kilogramo de peso corporal al día. Por ejemplo, si usted pesa 60 kilogramos, su dosis diaria será de 30 millones de unidades (300 microgramos). El tratamiento con Grastofil generalmente durará unos 14 días. No obstante, en algunos tipos de enfermedad puede ser necesario un tratamiento más largo con una duración de hasta aproximadamente un mes.

##### Grastofil y trasplante de médula ósea

La dosis inicial habitual es de 1 millón de unidades (10 microgramos) por kilogramo de peso corporal al día administrados en perfusión. Por ejemplo, si usted pesa 60 kg su dosis diaria será de 60 millones de unidades (600 microgramos). Normalmente recibirá su primera dosis de Grastofil al menos 24 horas después de la quimioterapia y al menos 24 horas después de recibir su trasplante de médula ósea. Luego, el médico le examinará la sangre para ver como está funcionando el tratamiento y cuánto tiempo durará.

##### Grastofil neutropenia crónica y grave (bajo número de un tipo de células blancas de la sangre)

La dosis inicial habitual es de 0,5 millones de unidades (5 microgramos) y 1,2 millones de unidades (12 microgramos) por kilogramo de peso corporal al día en una dosis única o dividida. Luego, el médico le examinará la sangre para ver qué tan bien su tratamiento con Grastofil está trabajando y para encontrar la dosis más adecuada para usted. Se requiere un tratamiento a largo plazo con Grastofil para la reducción de la neutropenia.

##### Grastofil y neutropenia (bajo número de un tipo de células blancas de la sangre) en pacientes con infección por el VIH

La dosis inicial habitual es de 0,1 millones de unidades (1 microgramos) y 0,4 millones de unidades (4 microgramos) por kilogramo de peso corporal por día. El médico puede examinar su sangre con regularidad para ver si el tratamiento con Grastofil está funcionando. Una vez que el número de glóbulos blancos en su sangre ha vuelto a la normalidad, puede ser posible reducir la frecuencia de la dosis a menos de una vez al día. El tratamiento a largo plazo con Grastofil puede ser necesario para mantener un número normal de células blancas en la sangre.

##### Grastofil y trasplante de células madre de sangre periférica (células madre recogidas desde la sangre a usar en el trasplante de médula ósea)

Si va a donar células madre para usted, la dosis habitual es de 0,5 millones de unidades (5 microgramos) a 1 millón de unidades (10 microgramos) por kilogramo de peso corporal por día. El tratamiento con Grastofil tendrá una duración de hasta 2 semanas. Su médico controlará su sangre para determinar el mejor momento para recoger las células madre.

Si actúa como donante de células madre para otra persona, la dosis habitual es de 1 millón de unidades (10 microgramos) por kilogramo de peso corporal al día. El tratamiento con Grastofil tendrá una duración de 4 a 5 días. Su médico le realizará análisis de sangre para determinar el mejor momento para recoger las células madre.

## Cómo se administra Grastofil

Grastofil se administra de forma habitual como una inyección diaria en el tejido debajo de la piel (lo que se conoce como inyección subcutánea). También se puede administrar como una inyección diaria lenta en la vena (lo que se conoce como perfusión intravenosa).

Si usted está recibiendo este medicamento en inyección subcutánea, su médico puede sugerir que usted aprenda cómo ponerse las inyecciones. Su médico o enfermera le dará instrucciones sobre cómo hacer esto (ver información a continuación las instrucciones para inyectar Grastofil). No intente auto-inyectarse sin estas instrucciones. Parte de la información que usted requiere se da al final de este prospecto, pero el tratamiento adecuado de su enfermedad requiere una estrecha y constante colaboración con su médico.

## ¿Cuánto tiempo tendré que usar Grastofil?

Necesitará usar Grastofil hasta que su recuento de glóbulos blancos sea normal. Se le realizarán análisis de sangre periódicos para vigilar el número de glóbulos blancos en su organismo. Su médico le indicará cuánto tiempo tendrá que usar Grastofil.

## Uso en niños y adolescentes

Grastofil se utiliza para tratar niños y adolescentes que están recibiendo quimioterapia o que presentan un recuento muy bajo de glóbulos blancos (neutropenia). La dosis de los niños y adolescentes en tratamiento con quimioterapia es la misma que la de los adultos.

## Instrucción para la inyección de Grastofil

Esta sección contiene información sobre cómo ponerse la inyección de Grastofil.

**Importante:** no intente ponerse la inyección a menos que haya recibido una formación de su médico o enfermera.

Grastofil se inyecta en el tejido debajo de la piel. Esto se conoce como una inyección subcutánea.

### *Equipo necesario*

Para ponerse una inyección subcutánea, necesitará:

- una nueva jeringa precargada de Grastofil y
- Toallitas impregnadas con alcohol o similar.

### *¿Qué debo hacer antes de ponerme una inyección subcutánea de Grastofil?*

1. Retire la jeringa de la nevera. Deje la jeringa a temperatura ambiente (15 °C a 25 °C) durante aproximadamente 30 minutos o mantenga la jeringa precargada con suavidad en sus manos por unos minutos. Esto hará que la inyección sea más cómoda. No caliente Grastofil de ninguna otra forma (por ejemplo, no lo caliente en un microondas ni en agua caliente).
2. No agite la jeringa precargada.
3. No retire la cubierta de la aguja hasta que esté listo para inyectar.
4. Lávese bien las manos.
5. Busque una superficie cómoda y bien iluminada, limpia y ponga todo el equipo que necesita a su alcance.

### *¿Cómo preparo la inyección de Grastofil?*

Antes de inyectarse Grastofil debe hacer lo siguiente:

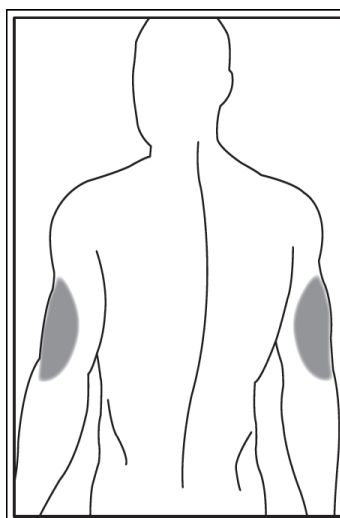
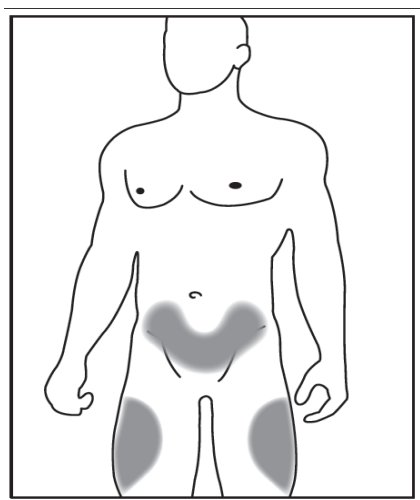
1. Para evitar que se doble la aguja, tire suavemente de la cubierta de la aguja sin torcer.
2. No toque la aguja ni empuje el émbolo.

3. Usted puede notar una pequeña burbuja de aire en la jeringa precargada. No es necesario eliminar la burbuja de aire antes de la inyección. La inyección de la solución con la burbuja de aire es inofensivo.
4. La jeringa de Grastofil tiene una escala en el cilindro de la jeringa. Sostenga la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba. Presione lentamente el émbolo hasta el número (en mililitros) que coincida con la dosis de Grastofil que le ha recetado el médico.
5. Ahora puede usar la jeringa precargada.

*¿Dónde debo poner la inyección?*

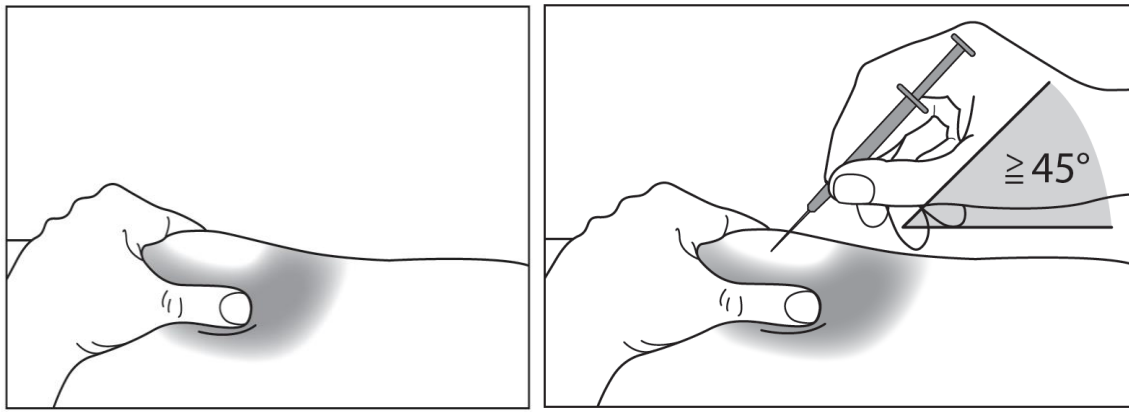
Las mejores zonas para inyectarse son la parte superior de los muslos y el abdomen. Si otra persona le pone la inyección, también puede utilizar la parte posterior de los brazos.

Usted puede cambiar el lugar de la inyección, si se observa que la zona está enrojecida o irritada.



*¿Cómo administro la inyección?*

1. Desinfecte la piel usando un algodón impregnado con alcohol y pellizque (sin apretar) la piel entre el pulgar y el índice.
2. Inserte completamente la aguja en la piel, como le mostró su enfermera o médico.
3. Tire ligeramente del émbolo para asegurarse de que los vasos sanguíneos no se ha pinchado. Si ve sangre en la jeringa, retire la aguja y vuelva a re insertarla en otro lugar.
4. Empuje el émbolo con una presión lenta y constante, manteniendo siempre la piel pellizcada, hasta que la jeringa esté vacía.
5. Retire la aguja y suelte la piel. No vuelva a colocar la cubierta en las agujas usadas, ya que se podría pinchar accidental.
6. Si usted nota una mancha de sangre puede limpiarla suavemente lejos con una bola de algodón o con un pañuelo de papel. No frote el sitio de inyección. Si es necesario, puede cubrir el lugar de inyección con un apósito.
7. Utilice cada jeringa para una sola inyección. No utilice ningún resto de Grastofil que pueda haber quedado en la jeringa.



**Recuerde:** si usted tiene cualquier problema, por favor, no tenga miedo de preguntar a su médico o enfermera para pedir ayuda y consejo.

#### **Si usa más Grastofil del que debe**

Si usa más Grastofil del que **debe**, consulte a su médico o farmacéutico lo antes posible.

#### **Si olvidó usar Grastofil**

Si ha omitido una inyección, póngase en contacto con su médico lo antes posible.

No se administre una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Póngase en contacto con su médico para discutir cuándo debe inyectarse la siguiente dosis.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Informe a su médico de inmediato** durante el tratamiento si:

- experimenta una reacción alérgica con debilidad, descenso de la presión sanguínea, dificultad para respirar, hinchazón en la cara (anafilaxia), erupción cutánea, erupción cutánea (urticaria), hinchazón en la cara, labios, boca, lengua o garganta (angioedema) y falta de aliento (disnea).
- experimenta tos, fiebre y dificultad para respirar (disnea), ya que esto puede ser un signo de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).
- experimenta una lesión renal (glomerulonefritis). Se han observado casos de lesión renal en pacientes tratados con filgrastim. Llame a su médico inmediatamente si experimenta hinchazón en la cara o los tobillos, sangre o coloración marrón en la orina o si nota que orina menos de lo normal.
- usted experimenta alguno de los siguientes efectos secundarios o una combinación de los mismos:
  - inflamación o hinchazón, que puede estar asociada con reducción de la frecuencia de la micción, dificultad para respirar, hinchazón abdominal y sensación de saciedad, y una sensación general de cansancio. Estos síntomas por lo general se desarrollan rápidamente.
 Éstos podrían ser síntomas de una afección llamada “síndrome de fuga capilar”, que hace que se escape sangre de los pequeños vasos sanguíneos del cuerpo y que precisa atención médica urgente.
- usted experimenta una combinación de cualquiera de los siguientes síntomas:

- fiebre, o temblores, o sensación de frío intenso, frecuencia cardíaca elevada, confusión o desorientación, falta de aliento, molestias o dolor extremos y piel pegajosa o sudorosa.

Éstos podrían ser síntomas de una afección llamada “sepsis” (también llamada "intoxicación de la sangre"), una infección grave con respuesta inflamatoria en todo el cuerpo, que puede implicar riesgo de muerte y que precisa atención médica urgente.

- nota dolor en la parte superior izquierda del abdomen, dolor debajo de la cavidad torácica izquierda o dolor en el extremo del hombro, ya que puede existir un problema del bazo (dilatación del bazo [esplenomegalia] o rotura del bazo).
- está en tratamiento por neutropenia crónica grave y tiene sangre en la orina (hematuria). Su médico le puede analizar la orina periódicamente si experimenta este efecto adverso o si se encuentran proteínas en su orina (proteinuria).

Un efecto adverso frecuente con el uso de Grastofil es el dolor en los músculos o huesos (dolor musculoesquelético), que se puede aliviar tomando analgésicos convencionales. En pacientes sometidos a trasplante de células madre o de médula ósea se puede producir enfermedad de injerto contra huésped (EICH): se trata de una reacción de las células del donante contra el paciente que recibe el trasplante; entre los signos y síntomas figuran erupción cutánea en las palmas de las manos o en las plantas de los pies y úlceras y llagas en la boca, intestino, hígado, piel o en los ojos, pulmones, vagina y articulaciones.

En los donantes sanos de células madre se puede observar un aumento de los glóbulos blancos (leucocitosis) y una disminución de las plaquetas, que reduce la capacidad de la sangre para coagularse (trombocitopenia); su médico controlará estas reacciones.

**Efectos adversos muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- disminución de las plaquetas, que reduce la capacidad de la sangre para coagularse (trombocitopenia).
- bajo recuento de glóbulos rojos (anemia)
- dolor de cabeza
- diarrea
- vómitos
- náuseas
- pérdida o debilitamiento del pelo (alopecia)
- cansancio (fatiga)
- dolor e hinchazón del revestimiento del tubo digestivo que va desde la boca hasta el ano (inflamación mucosa)
- fiebre (pirexia)

**Efectos adversos frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- inflamación del pulmón (bronquitis)
- infección de las vías respiratorias altas
- infección del tracto urinario
- disminución del apetito
- dificultad para dormir (insomnio)
- mareo
- disminución de la sensibilidad, especialmente en la piel (hipoestesia)
- hormigueos o entumecimiento de las manos o los pies (parestesia)
- baja tensión arterial (hipotensión)
- tensión arterial alta (hipertensión)
- tos
- Toser con sangre (hemoptisis)
- dolor en la boca y en la garganta (dolor orofaríngeo)
- hemorragias nasales (epistaxis)
- estreñimiento

- dolor en la boca
- dilatación del hígado (hepatomegalia)
- erupción
- enrojecimiento de la piel (eritema)
- espasmo muscular
- dolor al orinar (disuria)
- dolor en el pecho
- dolor
- debilidad generalizada (astenia)
- sensación general de encontrarse mal (malestar general)
- hinchazón en las manos y en los pies (edema periférico)
- aumento de ciertas enzimas de la sangre
- cambios en la química de la sangre
- reacción transfusional

**Efectos adversos poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- aumento de los glóbulos blancos (leucocitosis)
- reacción alérgica (hipersensibilidad)
- rechazo de la médula ósea trasplantada (enfermedad de injerto contra huésped)
- niveles altos de ácido úrico en la sangre, que pueden causar gota (hiperuricemia) (aumento del ácido úrico en la sangre)
- lesión del hígado causada por el bloqueo de las venas pequeñas dentro del hígado (flebopatía oclusiva)
- funcionamiento anómalo de los pulmones, que provoca falta de aliento (insuficiencia respiratoria)
- hinchazón o líquido en los pulmones (edema pulmonar)
- inflamación de los pulmones (neumopatía intersticial)
- anomalía radiográfica de los pulmones (infiltración pulmonar)
- sangrado del pulmón (hemorragia pulmonar)
- falta de absorción del oxígeno en el pulmón (hipoxia)
- erupción cutánea abultada (erupción maculopapular)
- enfermedad que vuelve los huesos menos densos, haciéndolos más débiles, más frágiles y propensos a romperse (osteoporosis)
- reacción en la zona de la inyección

**Efectos adversos raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

- dolor intenso en los huesos, el pecho, el abdomen o las articulaciones (anemia drepanocítica con crisis)
- reacción alérgica repentina con riesgo de muerte (reacción anafiláctica)
- dolor e hinchazón de las articulaciones, similar a la gota (condrocalcinosis)
- cambio del modo en que el organismo regula los líquidos corporales, que puede ocasionar hinchazón (alteraciones en el volumen de los líquidos)
- inflamación de los vasos sanguíneos de la piel (vasculitis cutánea)
- lesiones dolorosas de color ciruela y con relieve en las extremidades, y a veces en la cara y cuello, junto con fiebre (Síndrome de Sweet)
- empeoramiento de la artritis reumatoide
- cambios raros en la orina
- disminución de la densidad ósea
- Inflamación de la aorta (el vaso sanguíneo grande que transporta sangre desde el corazón hasta el resto del cuerpo), ver sección 2

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos

directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Grastofil**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No use este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el cartón y en la jeringa precargada después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes.

Conservar en nevera (entre 2 °C-8 °C) No congelar.

Conservar la jeringa precargada en el embalaje para protegerla de la luz.

Grastofil se puede sacar de la nevera y dejar a temperatura ambiente (a una temperatura no superior a 25°C) durante un periodo único de hasta 15 días que finaliza dentro de la fecha de caducidad marcada. Una vez que Grastofil haya estado a temperatura ambiente en el exterior, no se debe refrigerar de nuevo. Toda jeringa de Grastofil que haya estado fuera de la nevera durante más de 15 días no debe ser utilizada y su eliminación se realizará de acuerdo con la normativa local.

No utilice Grastofil si observa turbidez o hay decoloración o si hay partículas en ella.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Grastofil**

- El principio activo es filgrastim. Cada mililitro de solución contiene 60 millones de unidades (MU) (equivalentes a 600 microgramos [µg]) de filgrastim. Cada jeringa precargada contiene 48 MU (480 µg) de filgrastim en 0,5 ml de solución.
- Los demás componentes son ácido acético glacial, hidróxido de sodio, sorbitol (E420), polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables. Ver sección 2 “Qué necesita saber antes de empezar a usar Grastofil”.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Grastofil es una solución transparente e incolora para inyección o infusión. Se presenta en una jeringa precargada marcado con 1/40 marcas impresas de 0,1 ml a 1 ml en el cilindro de la jeringa con una aguja para inyección. Cada jeringa precargada contiene 0,5 ml de solución.

Grastofil está disponible en envases de 1 y 5 jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **Titular de la autorización de comercialización**

Apotex Europe B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Países Bajos  
Tel: +31 (0) 71 565 77 77  
Fax: +31 (0) 71 565 77 78



## Responsable de la fabricación

Apotex Nederland B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**  
Eurogenerics SA/NV  
Tél/Tel: +32/2.479.78.78

**България**  
STADA Arzneimittel AG  
Тел.: +49/6101.603.0

**Česká republika**  
STADA Pharma CZ s.r.o.  
Tel: +420/257-888.111

**Danmark**  
STADA Nordic ApS  
Tlf:+45/44.85.99.99

**Deutschland**  
STADAPHARM GmbH  
Tel. +49/6101.603.0

**Eesti**  
STADA Arzneimittel AG  
Tel:+49/6101.603.0

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

**España**  
Laboratorio STADA S.L.  
Tel: +34/93-473.88.89

**France**  
EG LABO-Laboratoires Eurogenerics SAS  
Tél:+33/1-46.94.86.86

**Hrvatska**  
STADA d.o.o  
Tel: +385/1.3764.111

**Ireland**  
CLONMEL Healthcare Ltd.  
Tel:+ 353/52.61.77.777

**Lietuva**  
STADA Arzneimittel AG  
Tel +49/6101.603.0

**Luxembourg/Luxemburg**  
Eurogenerics SA/NV  
Tél/Tel: +32/2.479.78.78

**Magyarország**  
STADA Arzneimittel AG  
Tel.: +49/6101.603.0

**Malta**  
PharmaMt Ltd.  
Telephone +356/21337008

**Nederland**  
Centrafarm BV  
Tel: +31/7650.81.000

**Norge**  
STADA Arzneimittel AG  
Tlf:+49/6101.603.0

**Österreich**  
STADA Arzneimittel Gesellschaft m.b.H.  
Tel:+43/1-367.85.85.0

**Polska**  
STADA Poland Sp.z oo.  
Tel: +48/22 -737.79.20

**Portugal**  
Apotex Europe B.V.  
Tel:(31) 71. 565.77. 77

**România**  
STADA Arzneimittel AG  
Tel:+49/6101.603.0

**Slovenija**  
STADA d.o.o.  
Tel:+ 386/1-589.67.10

**Ísland**

STADA Arzneimittel AG  
Sími:+49/6101.603.0

**Italia**

CRINOS S.p.A.  
Tel: +39/02-89.421721

**Κύπρος**

STADA Arzneimittel AG  
Τηλ:+49/6101.603.0

**Latvija**

STADA Arzneimittel AG  
Tel:+49/6101.603.0

**Slovenská republika**

STADA PHARMA Slovakia s.r.o.  
Tel: +421/2-5262.1933

**Suomi**

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike  
Puh/Tel: +358/207.416.888

**Sverige**

STADA Nordic ApS  
Tel:+45/44.85.99.99

**United Kingdom**

Thornton & Ross Ltd.  
Tel:+44/1484-842.217

**Fecha de la última revisión de este prospecto: MM/AAAA**

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

**Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario:**

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del medicamento administrado.

Si es necesario, Grastofil puede ser diluido en 5% de glucosa. La dilución a una concentración final de menos de 0,2 MU (2 g) por ml, no se recomienda en cualquier momento.

La solución debe inspeccionarse visualmente antes de su uso. Sólo deben utilizarse soluciones transparentes sin partículas.

Para los pacientes tratados con filgrastim diluido a concentraciones inferiores a 1,5 MU (15 g) por ml, se debe ser añadir albúmina sérica humana (HSA) a una concentración final de 2 mg/ml. Ejemplo: en un volumen de inyección final de 20 ml, las dosis totales de filgrastim inferiores a 30 MU (300 µg) deben administrarse con adición de 0,2 ml de solución de albúmina humana 200 mg/ml (20%).

Cuando se diluye en 5% de glucosa, Grastofil es compatible con el vidrio y una variedad de plásticos como PVC, poliolefina (un copolímero de polipropileno y polietileno) y polipropileno.