

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Grastofil 30 MU/0,5 mL soluzione iniettabile/per infusione in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di soluzione contiene 60 milioni di unità (MU) (equivalenti a 600 microgrammi [μg]) di filgrastim.

Ogni siringa da 0,5 mL di soluzione contiene 30 MU (300 microgrammi) di filgrastim (600 microgrammi/mL).

Filgrastim (fattore ricombinante umano metioninico stimolante le colonie granulocitarie) è prodotto in *Escherichia coli* (BL21) con tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipiente con effetti noti

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile/per infusione.

Soluzione limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

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

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

Grastofil è indicato per il trattamento della neutropenia persistente (ANC inferiore o uguale a $1,0 \times 10^9/l$) in pazienti con infezione avanzata da HIV, per ridurre il rischio di infezioni batteriche quando altre opzioni per la gestione della neutropenia siano inadeguate.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con Grastofil deve essere effettuata unicamente in collaborazione con un centro oncologico con esperienza nel trattamento con il fattore stimolante le colonie granulocitarie (G-CSF)

e in campo ematologico, e che disponga delle attrezzature diagnostiche necessarie. Le procedure di mobilitazione e aferesi devono essere effettuate in collaborazione con un centro di oncologia-ematologia con esperienza adeguata nel campo e presso il quale possa essere correttamente effettuato il monitoraggio delle cellule progenitrici emopoietiche.

Chemioterapia citotossica standard

Posologia

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

La somministrazione giornaliera di Grastofil deve proseguire fino a quando l'atteso nadir dei neutrofili non sia stato superato e la conta dei neutrofili non sia tornata ad un livello normale. Dopo chemioterapia standard per tumori solidi, linfomi e leucemie linfoidi, si prevede che la durata del trattamento necessaria per soddisfare tali criteri ammonti a un massimo di 14 giorni. Dopo terapia di induzione e consolidamento nella leucemia mieloide acuta, la durata del trattamento può essere considerevolmente più lunga (fino a 38 giorni) in funzione del tipo, della dose e dello schema di chemioterapia citotossica utilizzato.

Nei pazienti sottoposti a chemioterapia citotossica si osserva tipicamente un aumento transitorio della conta dei neutrofili 1 - 2 giorni dopo l'inizio della terapia con Grastofil. Tuttavia, per ottenere una risposta terapeutica prolungata, il trattamento con Grastofil non deve essere interrotto fino a quando l'atteso nadir dei neutrofili non sia stato superato e la conta dei neutrofili non sia tornata ad un livello normale. L'interruzione prematura della terapia con Grastofil prima del raggiungimento dell'atteso nadir dei neutrofili non è raccomandata.

Modo di somministrazione

Grastofil può essere somministrato tramite iniezione sottocutanea quotidiana o come infusione endovenosa quotidiana diluito in soluzione di glucosio al 5% e somministrato in 30 minuti (vedere paragrafo 6.6). La via sottocutanea è preferita nella maggior parte dei casi. Vi è qualche evidenza emersa da uno studio di somministrazione in dose singola che la somministrazione endovenosa può abbreviare la durata dell'effetto. La rilevanza clinica di questo dato in caso di somministrazione multipla non è chiara. La scelta della via di somministrazione deve dipendere dalle condizioni cliniche individuali.

Pazienti sottoposti a terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo

Posologia

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

Una volta superato il nadir dei neutrofili, la dose giornaliera di Grastofil deve essere aumentata gradualmente in base alla risposta dei neutrofili come riportato di seguito:

Conta assoluta dei neutrofili (ANC)	Aggiustamento posologico di Grastofil
ANC > 1,0 x 10 ⁹ /L per 3 giorni consecutivi	Ridurre a 0,5 MU/kg/die (5 microgrammi/kg/die)
Quindi, se l'ANC rimane > 1,0 x 10 ⁹ /L per altri 3 giorni consecutivi	Sospendere il trattamento con Grastofil
Se l'ANC scende a valori < 1,0 x 10 ⁹ /L durante il trattamento, la dose di Grastofil deve essere ripristinata in modo scalare in base alle indicazioni precedenti	
ANC = conta assoluta dei neutrofili (<i>absolute neutrophil count</i>)	

Modo di somministrazione

Grastofil può essere somministrato tramite infusione endovenosa di 30 minuti o 24 ore oppure tramite infusione sottocutanea continua di 24 ore. Grastofil deve essere diluito in 20 mL di soluzione di glucosio al 5% (vedere paragrafo 6.6).

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

Posologia

La dose raccomandata di Grastofil per la mobilizzazione delle PBPC, quando usato da solo, è di 1,0 MU/kg/die (10 microgrammi/kg/die) per 5-7 giorni consecutivi. Per la programmazione delle leucaferesi: sono spesso sufficienti una o due leucaferesi nei giorni 5 e 6. In altri casi possono essere necessarie ulteriori leucaferesi. La somministrazione di Grastofil deve proseguire fino all'ultima leucaferesi.

La dose raccomandata di Grastofil per la mobilizzazione delle PBPC dopo chemioterapia mielosoppressiva è di 0,5 MU/kg/die (5 microgrammi/kg/die) dal primo giorno dopo il completamento della chemioterapia fino a quando l'atteso nadir dei neutrofili non sia stato superato e la conta dei neutrofili non sia tornata a un livello normale. La leucaferesi deve essere effettuata nel periodo in cui l'ANC aumenta da $< 0,5 \times 10^9/L$ a $> 5,0 \times 10^9/L$. Nei pazienti non sottoposti a chemioterapia estensiva, un'unica leucaferesi è spesso sufficiente. In altri casi sono raccomandate ulteriori leucaferesi.

Modo di somministrazione

Grastofil per la mobilizzazione delle PBPC quando usato da solo

Grastofil può essere somministrato tramite infusione sottocutanea continua di 24 ore o iniezione sottocutanea. Per le infusioni, Grastofil deve essere diluito in 20 mL di soluzione di glucosio al 5% (vedere paragrafo 6.6).

Grastofil per la mobilizzazione delle PBPC dopo chemioterapia mielosoppressiva

Grastofil deve essere somministrato tramite iniezione sottocutanea.

Per la mobilizzazione delle PBPC in donatori sani prima del trapianto di PBPC allogeniche

Posologia

Per la mobilizzazione delle PBPC nei donatori sani, Grastofil deve essere somministrato a dosi di 1,0 MU/kg/die (10 microgrammi/kg/die) per 4 - 5 giorni consecutivi. La leucaferesi deve iniziare il giorno 5 e proseguire, se necessario, fino al giorno 6, in modo da ottenere 4×10^6 cellule CD34⁺/kg di peso corporeo del ricevente.

Modo di somministrazione

Grastofil deve essere somministrato tramite iniezione sottocutanea.

Pazienti con neutropenia cronica grave (NCG)

Posologia

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

Neutropenia idiopatica o ciclica: la dose iniziale raccomandata è di 0,5 MU/kg/die (5

microgrammi/kg/die) in dose singola o suddivisa in più dosi.

Modifica della dose: Grastofil deve essere somministrato giornalmente tramite iniezione sottocutanea fino a quando la conta dei neutrofili non abbia raggiunto e possa essere mantenuta a valori superiori a $1,5 \times 10^9/L$. Quando sia stata ottenuta la risposta, deve essere determinata la dose minima efficace per mantenere tale livello. Per mantenere una conta dei neutrofili idonea è necessaria una somministrazione giornaliera a lungo termine. Dopo una o due settimane di terapia, la dose iniziale può essere raddoppiata o dimezzata a seconda della risposta del paziente. Successivamente, la dose può essere adattata individualmente ogni 1 - 2 settimane per mantenere una conta dei neutrofili media compresa tra $1,5 \times 10^9/L$ e $10 \times 10^9/L$. Nei pazienti con infezioni gravi può essere preso in considerazione uno schema più rapido di incremento progressivo della dose. Negli studi clinici, il 97% dei pazienti responsivi ha ottenuto una risposta completa a dosi $\leq 2,4$ MU/kg/die (24 microgrammi/kg/die). La sicurezza a lungo termine per la somministrazione di Grastofil a dosi superiori a 2,4 MU/kg/die (24 microgrammi/kg/die) in pazienti con NCG non è stata stabilita.

Modo di somministrazione

Neutropenia congenita, idiopatica o ciclica: Grastofil deve essere somministrato tramite iniezione sottocutanea.

Pazienti con infezione da HIV

Posologia

Recupero della neutropenia

La dose iniziale raccomandata di Grastofil è 0,1 MU/kg/die (1 microgrammo/kg/die) con aumenti graduali fino a un massimo di 0,4 MU/kg/die (4 microgrammi/kg/die) fino al raggiungimento e al mantenimento di una conta dei neutrofili normale ($ANC > 2,0 \times 10^9/L$). Negli studi clinici, $> 90\%$ dei pazienti ha risposto a queste dosi, ottenendo il recupero della neutropenia in un periodo mediano di 2 giorni.

In un piccolo numero di pazienti ($<10\%$), sono state richieste dosi fino a 1,0 MU/kg/die (10 microgrammi/kg/die) per ottenere il recupero della neutropenia.

Mantenimento di una conta dei neutrofili normale

Quando sia stato ottenuto il recupero della neutropenia deve essere determinata la dose minima efficace per mantenere una conta dei neutrofili normale. Si raccomanda una modifica della dose iniziale con somministrazione a giorni alterni di 30 MU/die (300 microgrammi/die). Possono essere necessarie ulteriori modifiche della dose, a seconda dell'ANC del paziente, al fine di mantenere la conta dei neutrofili a valori $> 2,0 \times 10^9/L$. Negli studi clinici sono state necessarie dosi di 30 MU/die (300 microgrammi/die) per 1 - 7 giorni alla settimana per mantenere l'ANC $> 2,0 \times 10^9/L$, con una frequenza di somministrazione mediana di 3 giorni alla settimana. Può essere necessaria una somministrazione a lungo termine per mantenere l'ANC $> 2,0 \times 10^9/L$.

Modo di somministrazione

Reversione della neutropenia o mantenimento di una conta dei neutrofili normale: Grastofil deve essere somministrato tramite iniezione sottocutanea.

Popolazioni particolari

Pazienti anziani

Negli studi clinici con filgrastim è stato incluso un piccolo numero di pazienti anziani, ma in questo gruppo non sono stati condotti studi particolari; non possono quindi essere formulate raccomandazioni posologiche specifiche.

Pazienti con compromissione renale/epatica

Gli studi condotti con filgrastim nei pazienti con grave compromissione renale o epatica dimostrano

che il suo profilo farmacocinetico e farmacodinamico è simile a quello osservato nei soggetti sani. In questi casi non è necessaria alcuna modifica della dose.

Pazienti pediatrici con NCG e patologie maligne

Il sessantacinque per cento dei pazienti studiati nel programma di sperimentazioni sulla NCG aveva meno di 18 anni di età. L'efficacia del trattamento è stata evidente in questa fascia di età, comprendente soprattutto pazienti con neutropenia congenita. Non sono state osservate differenze nei profili di sicurezza dei pazienti pediatrici trattati a causa di NCG.

I dati provenienti da studi clinici condotti su pazienti pediatrici indicano che la sicurezza e l'efficacia di filgrastim sono simili sia negli adulti che nei bambini e negli adolescenti trattati con chemioterapia citotossica.

La dose nei pazienti pediatrici è la stessa di quella per gli adulti trattati con chemioterapia citotossica mielosoppressiva.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Avvertenze speciali e precauzioni per tutte le indicazioni

Ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità, comprese le reazioni anafilattiche, sono state segnalate in pazienti trattati con filgrastim in occasione del trattamento iniziale o di trattamenti successivi. Interrompere definitivamente il trattamento con filgrastim nei pazienti con ipersensibilità clinicamente significativa. Non somministrare filgrastim ai pazienti con precedenti di ipersensibilità a filgrastim o a pegfilgrastim.

Reazioni avverse polmonari

In seguito alla somministrazione di G-CSF sono state descritte reazioni avverse polmonari, in particolare pneumopatia interstiziale. I pazienti con anamnesi recente di infiltrati polmonari o polmonite possono essere maggiormente a rischio. La comparsa di segni polmonari come tosse, febbre e dispnea in associazione a segni radiologici di infiltrati polmonari e deterioramento della funzionalità polmonare possono essere segni preliminari della sindrome da distress respiratorio acuto (*acute respiratory distress syndrome, ARDS*). La somministrazione di filgrastim deve essere interrotta e deve essere avviato un trattamento adeguato.

Glomerulonefrite

Nei pazienti che ricevevano filgrastim e pegfilgrastim sono stati segnalati casi di glomerulonefrite. In genere, gli eventi glomerulonefritici si sono risolti dopo la riduzione della dose o la sospensione di filgrastim e pegfilgrastim. Si raccomanda il monitoraggio tramite analisi delle urine.

Sindrome da aumentata permeabilità capillare

Dopo somministrazione del fattore stimolante le colonie granulocitarie è stata riscontrata sindrome da aumentata permeabilità capillare (CLS), che può essere pericolosa per la vita in caso di trattamento ritardato, caratterizzata da ipotensione, ipoalbuminemia, edema e emoconcentrazione. I pazienti che sviluppano i sintomi della sindrome da aumentata permeabilità capillare devono essere strettamente monitorati e ricevere il trattamento sintomatico standard, che può comprendere la necessità di terapia intensiva (vedere paragrafo 4.8).

Splenomegalia e rottura di milza

In seguito alla somministrazione di filgrastim, nei pazienti e nei donatori sani sono stati segnalati casi di splenomegalia generalmente asintomatica e casi di rottura di milza. Alcuni casi di rottura di milza hanno avuto esito letale. Pertanto, il volume della milza deve essere controllato con attenzione (ad es. mediante esame clinico, ecografia). La diagnosi di rottura di milza deve essere presa in considerazione nei donatori e/o nei pazienti che presentano dolore al quadrante addominale superiore sinistro o all'apice della spalla. È stato osservato che le riduzioni della dose di filgrastim hanno rallentato o arrestato la progressione della splenomegalia nei pazienti con severa neutropenia cronica, e nel 3% dei pazienti è stata necessaria una splenectomia.

Proliferazione di cellule maligne

Il fattore stimolante le colonie granulocitiche può favorire la proliferazione di cellule mieloidi *in vitro*, ed effetti simili possono essere osservati su alcune cellule non mieloidi *in vitro*.

Sindrome mielodisplastica o leucemia mieloide acuta

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

Leucemia mieloide acuta

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

Trombocitopenia

Nei pazienti trattati con filgrastim è stata segnalata trombocitopenia. La conta piastrinica deve essere controllata frequentemente, in particolare nelle prime settimane di terapia con filgrastim. Prendere in considerazione l'interruzione temporanea o una riduzione della dose di filgrastim nei pazienti con severa neutropenia cronica che manifestano trombocitopenia (conta piastrinica < 100 x 10⁹/l).

Leucocitosi

In meno del 5% dei pazienti oncologici trattati con filgrastim a dosi superiori a 0,3 MU/kg/die (3 microgrammi/kg/die) è stata osservata una conta leucocitaria pari o superiore a 100 x 10⁹/L. Non sono stati segnalati effetti indesiderati direttamente attribuibili a tale grado di leucocitosi. Tuttavia, in considerazione dei potenziali rischi associati a una leucocitosi grave, la conta leucocitaria deve essere determinata durante la terapia con filgrastim a intervalli regolari. Il trattamento con filgrastim deve essere interrotto immediatamente se la conta leucocitaria supera 50 x 10⁹/L dopo il nadir atteso. Quando è somministrato per la mobilizzazione delle PBPC, il trattamento deve essere interrotto o la dose deve essere ridotta se la conta leucocitaria supera 70 x 10⁹/L.

Immunogenicità

Come con tutte le proteine terapeutiche esiste un rischio di immunogenicità. La percentuale di produzione di anticorpi nei confronti di filgrastim è generalmente bassa. Come previsto con tutti i medicinali biologici si osserva la formazione di anticorpi leganti, che tuttavia al momento non sono stati associati a un'attività neutralizzante.

Aortite

È stata segnalata aortite in seguito a somministrazione di G-CSF in soggetti sani e in pazienti oncologici. Tra i sintomi vi sono febbre, dolore addominale, malessere, dolore dorsale e aumento dei marcatori dell'infiammazione (per es., proteina C-reattiva e conta dei leucociti). Nella maggior parte dei casi, l'aortite è stata diagnosticata con tomografia computerizzata (TC) e si è generalmente risolta dopo l'interruzione del G-CSF. Vedere anche il paragrafo 4.8.

Avvertenze speciali e precauzioni associate a comorbilità

Precauzioni speciali nel trait falcemico e nell'anemia falciforme

Nei pazienti con trait falcemico o anemia falciforme trattati con filgrastim sono state descritte crisi falcemiche, in alcuni casi fatali. I medici devono essere cauti nella prescrizione di filgrastim nei pazienti con trait falcemico o anemia falciforme.

Osteoporosi

Il monitoraggio della densità ossea può essere indicato nei pazienti con sottostante malattia osteoporotica sottoposti a terapia continua con filgrastim per più di 6 mesi.

Precauzioni speciali nei pazienti oncologici

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

Rischi associati alla chemioterapia ad alte dosi

Occorre prestare particolare attenzione nel trattamento dei pazienti con chemioterapia ad alte dosi perché un miglioramento della risposta tumorale non è stato dimostrato e perché la somministrazione di medicinali chemioterapici ad alte dosi può aumentare gli effetti tossici, comprendenti effetti cardiaci, polmonari, neurologici e dermatologici (fare riferimento alle informazioni prescrittive dei medicinali chemioterapici specifici utilizzati).

Effetto della chemioterapia su eritrociti e trombociti

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

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

Altre precauzioni speciali

Gli effetti di filgrastim in pazienti con riduzione significativa dei progenitori mieloidi non sono stati studiati. Filgrastim aumenta la conta dei neutrofili agendo principalmente sui precursori neutrofili. Pertanto, nei pazienti con numero ridotto di precursori (come i pazienti sottoposti a radioterapia o chemioterapia estensive o quelli con infiltrazione tumorale del midollo osseo), la risposta dei neutrofili può essere ridotta.

Nei pazienti trattati con dosi elevate di chemioterapia seguita da trapianto sono stati osservati disturbi vascolari, comprendenti la malattia veno-occlusiva e disturbi del volume idrico.

Nei pazienti trattati con G-CSF dopo trapianto allogenico di midollo osseo sono stati descritti casi di malattia del trapianto verso l'ospite (*graft versus host disease*, GvHD) e decessi (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). L'aumento dell'attività emopoietica del midollo osseo in risposta alla terapia con fattore di crescita è stato associato ad anomalie transitorie nelle scansioni ossee. Tale circostanza deve essere tenuta in considerazione nell'interpretazione delle immagini ossee.

Precauzioni speciali nei pazienti sottoposti a mobilizzazione delle PBPC

Mobilizzazione

Non vi sono analisi comparative prospettiche randomizzate riguardo ai due metodi di mobilizzazione raccomandati (filgrastim da solo o associato a chemioterapia mielosoppressiva) nella stessa popolazione di pazienti. Il grado di variabilità tra i singoli pazienti e tra le analisi di laboratorio delle

cellule CD34⁺ rende difficile il confronto diretto tra studi differenti. È quindi difficile consigliare un metodo ottimale. La scelta del metodo di mobilizzazione deve tener conto degli obiettivi generali del trattamento per ogni singolo paziente.

Esposizione pregressa a medicinali citotossici

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

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

Valutazione della raccolta di cellule progenitrici

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

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

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

Precauzioni speciali in donatori sani sottoposti a mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico

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

La mobilizzazione delle PBPC deve essere presa in considerazione esclusivamente nei donatori che soddisfano gli abituali criteri di eleggibilità, clinici e di laboratorio, alla donazione di cellule staminali, prestando particolare attenzione ai valori ematologici e alla presenza di malattie infettive.

La sicurezza e l'efficacia di filgrastim non sono state determinate in donatori sani di età inferiore a 16 anni o superiore a 60 anni.

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

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

La leucaferesi non deve essere effettuata nei donatori in terapia con anticoagulanti o che presentano difetti emostatici noti.

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

Nei donatori sani, dopo somministrazione di G-CSF sono state riscontrate anomalie citogenetiche transitorie. Il significato di tali alterazioni non è noto. Tuttavia, il rischio che un clone di cellule mieloidi maligne venga stimolato non può essere escluso. Si raccomanda al centro di aferesi di creare e archiviare una documentazione sistematica dei donatori di cellule staminali per almeno 10 anni, per garantire il monitoraggio della sicurezza a lungo termine.

Precauzioni speciali nei riceventi di PBPC allogeniche mobilizzate con filgrastim

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

Precauzioni speciali nei pazienti con NCG

Filgrastim non deve essere somministrato a pazienti affetti da neutropenia congenita grave che sviluppano leucemia o che presentano evidenza di evoluzione leucemica.

Emocromo

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

Trasformazione in leucemia o sindrome mielodisplastica

Particolare attenzione deve essere prestata alla diagnosi differenziale tra NCG e altre emopatie quali anemia aplastica, mielodisplasia e leucemia mieloide. Prima dell'inizio del trattamento devono essere effettuati un emocromo completo con conta differenziale e conta piastrinica, nonché una valutazione della morfologia del midollo osseo e un cariotipo.

In un numero esiguo (circa 3%) di pazienti con NCG trattati con filgrastim in studi clinici sono state osservate sindromi mielodisplastiche (SMD) o leucemia. Ciò è stato osservato solo nei pazienti con neutropenia congenita. Le SMD e le leucemie sono complicanze naturali della malattia e non sono da porsi con certezza in relazione al trattamento con filgrastim. In circa il 12% dei pazienti con citogenetica nella norma al basale sono state successivamente riscontrate anomalie, compresa la monosomia 7, nel corso di ripetute analisi di routine. Attualmente non è noto se il trattamento a lungo termine dei pazienti con NCG possa predisporre i pazienti ad anomalie citogenetiche, SMD o trasformazione leucemica. Si raccomandano analisi morfologiche e citogenetiche del midollo osseo a intervalli regolari (approssimativamente ogni 12 mesi).

Altre precauzioni speciali

Devono essere escluse le cause di neutropenia transitoria, come le infezioni virali.

L'ematuria era comune e in un numero esiguo di pazienti si è verificata proteinuria. L'esame delle urine deve essere effettuato a intervalli regolari allo scopo di rilevare tali eventi.

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

Precauzioni speciali nei pazienti con infezione da HIV

Emocromo

L'ANC deve essere controllata frequentemente, in particolare nelle prime settimane di terapia con filgrastim. Alcuni pazienti possono rispondere molto rapidamente e con un considerevole incremento della conta dei neutrofili alla dose iniziale di filgrastim. Si raccomanda di determinare

quotidianamente l'ANC nei primi 2-3 giorni di somministrazione di filgrastim. Successivamente, si raccomanda di determinare l'ANC almeno due volte alla settimana nelle prime due settimane e, successivamente, una volta alla settimana o a settimane alterne durante la terapia di mantenimento. In caso di somministrazione intermittente di 30 MU (300 microgrammi)/die di filgrastim si possono verificare ampie fluttuazioni nel tempo dell'ANC. Per determinare il valore minimo o nadir dell'ANC di un paziente, si raccomanda di prelevare i campioni di sangue destinati alla determinazione dell'ANC immediatamente prima della somministrazione prevista di filgrastim.

Rischi associati ad alte dosi di medicinali mielosoppressivi

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

Infezioni e neoplasie maligne che inducono mielosoppressione

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

Tutti i pazienti

Questo medicinale contiene 50 mg di sorbitolo. I pazienti affetti da intolleranza ereditaria al fruttosio (IEF) non devono assumere questo medicinale se non strettamente necessario.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

Il cappuccio dell'ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice), che può causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

La sicurezza e l'efficacia di filgrastim somministrato lo stesso giorno della chemioterapia citotossica mielosoppressiva non sono state stabilite in modo definitivo. Dal momento che le cellule mieloidi in rapida divisione sono sensibili alla chemioterapia citotossica mielosoppressiva, l'uso di filgrastim non è raccomandato nel periodo compreso tra le 24 ore precedenti e le 24 ore successive alla chemioterapia. Dati preliminari ottenuti in un piccolo numero di pazienti trattati congiuntamente con filgrastim e 5-fluorouracile indicano che la neutropenia può peggiorare.

Le possibili interazioni con altri fattori di crescita emopoietici e citochine non sono ancora state analizzate in studi clinici.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di filgrastim in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva. Nel coniglio è stato osservato un aumento dell'incidenza di perdita degli embrioni a livelli di esposizione molto più elevati di quelli

clinici e in presenza di tossicità materna (vedere paragrafo 5.3). In letteratura sono descritti casi nei quali è stato dimostrato il passaggio transplacentare di filgrastim in donne in gravidanza.

Filgrastim non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

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

Fertilità

Filgrastim non ha avuto effetti sulle prestazioni riproduttive o sulla fertilità nei ratti maschi e femmine (vedere paragrafo 5.3). L'impatto di filgrastim sulla fertilità umana non è noto.

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

Filgrastim altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Dopo la somministrazione di filgrastim può manifestarsi capogiro (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più gravi che possono manifestarsi durante il trattamento con filgrastim comprendono: reazione anafilattica, gravi eventi avversi polmonari (tra cui polmonite interstiziale e ARDS), sindrome da aumentata permeabilità capillare, severa splenomegalia/rottura di milza, trasformazione in sindrome mielodisplastica o leucemia nei pazienti con NCG, GvHD nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di midollo osseo o trapianto di cellule progenitrici delle cellule del sangue periferico e crisi falcemica nei pazienti con anemia falciforme.

Le reazioni avverse segnalate più comunemente sono piressia, dolore muscoloscheletrico (comprendente dolore osseo, mal di schiena, artralgia, mialgia, dolore alle estremità, dolore muscoloscheletrico, dolore muscoloscheletrico toracico, dolore cervicale), anemia, vomito e nausea. Negli studi clinici su pazienti oncologici, il dolore muscoloscheletrico è stato lieve o moderato nel 10% dei pazienti e severo nel 3%.

Tabella delle reazioni avverse

I dati riportati nelle tabelle seguenti descrivono le reazioni avverse riportate negli studi clinici e segnalazioni spontanee. All'interno di ogni gruppo di frequenza gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse			
	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)
Infezioni ed infestazioni		Sepsi Bronchite Infezione delle vie respiratorie superiori		

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse			
	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)
		Infezione delle vie urinarie		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia Anemia ^c	Splenomegalia ^a Riduzione dell'emoglobina ^c	Leucocitosi ^a	Rottura di milza ^a Anemia falciforme con crisi falcemica
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità Ipersensibilità a farmaci ^a Malattia del trapianto verso l'ospite ^b	Reazione anafilattica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Riduzione dell'appetito ^a Aumento della lattato deidrogenasi nel sangue	Iperuricemia Aumento dell'acido urico nel sangue	Riduzione della glicemia Pseudogotta ^a (Condrocalsinosi da pirofosfato) Disturbi del volume idrico
Disturbi psichiatrici		Insonnia		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea ^a	Capogiro Ipoestesia Parestesia		
Patologie vascolari		Iperensione Ipotensione	Malattia veno-occlusiva ^d	Sindrome da aumentata permeabilità capillare ^a Aortite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Emottisi Dispnea Tosse ^a Dolore orofaringeo ^{a, e} Epistassi	Sindrome da distress respiratorio acuto ^a Insufficienza respiratoria ^a Edema polmonare ^a Emorragia polmonare Pneumopatia interstiziale ^a	

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse			
	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)
			Infiltrazione polmonare ^a Ipossia	
Patologie gastrointestinali	Diarrea ^{a, c} Vomito ^{a, c} Nausea ^a	Dolore orale Stitichezza ^c		
Patologie epatobiliari		Epatomegalia Aumento della fosfatasi alcalina nel sangue	Aumento dell'aspartato aminotransferasi Aumento della gammaglutamil transferasi	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia ^a	Eruzione cutanea ^a Eritema	Eruzione maculo-papulare	Vasculite cutanea ^a Sindrome di Sweet (dermatosi febbrile acuta neutrofila)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore muscoloscheletrico ^c	Spasmi muscolari	Osteoporosi	Riduzione della densità ossea Peggioramento dell'artrite reumatoide
Patologie renali e urinarie		Disuria Ematuria	Proteinuria	Glomerulonefrite Anomalia delle urine
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento ^a Infiammazione della mucosa ^a Piressia	Dolore toracico ^a Dolore ^a Astenia ^a Malessere ^c Edema periferico ^c	Reazione nella sede di iniezione	
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Reazione da trasfusione ^c		

^aVedere paragrafo Descrizione delle reazioni avverse selezionate

^bNei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di midollo osseo sono stati descritti casi di GvHD e decessi (vedere paragrafo Descrizione delle reazioni avverse selezionate)

^cComprende dolore osseo, dorsalgia, artralgia, mialgia, dolore alle estremità, dolore muscoloscheletrico, dolore muscoloscheletrico toracico, cervicalgia

^dSono stati osservati casi nell'esperienza *post-marketing* in pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo o mobilizzazione delle PBPC

^eEventi avversi con maggiore incidenza nei pazienti trattati con filgrastim in confronto al placebo e associati alle sequele della neoplasia maligna di base o della chemioterapia citotossica

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità comprese anafilassi, rash, orticaria, angioedema, dispnea e ipotensione, che si sono verificate nel trattamento iniziale o successivo, sono state segnalate in studi clinici e nell'esperienza *post-marketing*. Nel complesso, le segnalazioni sono state più comuni dopo somministrazione endovenosa. In alcuni casi, i sintomi si sono ripresentati alla ripresa del trattamento, il che suggerisce una relazione causale. Filgrastim deve essere interrotto definitivamente nei pazienti che manifestano una grave reazione allergica.

Reazioni avverse polmonari

Negli studi clinici e nell'esperienza *post-marketing* sono state segnalate reazioni avverse polmonari tra cui la malattia polmonare interstiziale, edema polmonare e l'infiltrazione polmonare, in alcuni casi, con esiti di insufficienza respiratoria o sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.4).

Splenomegalia e rottura di milza

In seguito alla somministrazione di filgrastim sono stati segnalati casi di splenomegalia e rottura di milza. Alcuni casi di rottura di milza hanno avuto esito letale (vedere paragrafo 4.4).

Sindrome da aumentata permeabilità capillare

Sono stati riscontrati casi di sindrome da aumentata permeabilità capillare associati all'uso del fattore stimolante le colonie granulocitarie. Tali casi si sono verificati generalmente in pazienti affetti da patologie maligne avanzate, sepsi, trattati con più medicinali chemioterapici oppure sottoposti ad aferesi (vedere paragrafo 4.4).

Vasculite cutanea

È stata riportata vasculite cutanea in pazienti trattati con filgrastim. Il meccanismo della vasculite nei pazienti trattati con filgrastim è sconosciuto. Durante l'uso a lungo termine, nel 2% dei pazienti con NCG è stata segnalata vasculite cutanea.

Leucocitosi

Nel 41% dei donatori sani sono state osservate leucocitosi (leucociti $> 50 \times 10^9/L$) e trombocitopenia transitoria (piastrine $< 100 \times 10^9/L$) dopo trattamento con filgrastim e leucaferesi è stata segnalata nel 35% dei donatori (vedere paragrafo 4.4).

Sindrome di Sweet

Casi di sindrome di Sweet (dermatosi febbrile acuta neutrofila) sono stati riportati in pazienti trattati con filgrastim.

Pseudogotta (condrocalcinosi da pirofosfato)

Pseudogotta (condrocalcinosi da pirofosfato) è stata segnalata in pazienti con tumore trattati con filgrastim.

GvHD

Nei pazienti trattati con G-CSF dopo trapianto allogenico di midollo osseo sono stati descritti casi di GvHD) e decessi (vedere paragrafo 4.4 e 5.1).

Popolazione pediatrica

I dati provenienti da studi clinici condotti su pazienti pediatrici indicano che la sicurezza e l'efficacia di filgrastim sono simili sia negli adulti che nei bambini e negli adolescenti trattati con chemioterapia citotossica suggerendo che non vi siano differenze di farmacocinetica di filgrastim correlate all'età.

L'unica reazione avversa costantemente segnalata è stata il dolore muscolo-scheletrico, che non è diverso dall'esperienza nella popolazione adulta.

Non ci sono dati sufficienti per valutare ulteriormente l'uso di filgrastim in soggetti pediatrici.

Altre popolazioni speciali

Anziani

Non sono state osservate differenze di sicurezza o di efficacia tra i soggetti di oltre 65 anni di età rispetto ai giovani adulti (> 18 anni) sottoposti a chemioterapia citotossica e l'esperienza clinica non ha identificato differenze nelle risposte tra pazienti adulti anziani e giovani. Non ci sono dati sufficienti per valutare l'uso di filgrastim in soggetti anziani per altre indicazioni approvate di Grastofil.

Pazienti pediatrici con NCG

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Gli effetti di un sovradosaggio di Grastofil non sono stati stabiliti. Con l'interruzione della terapia con filgrastim si ottiene generalmente una riduzione del 50% dei neutrofili circolanti entro 1-2 giorni, con ritorno ai livelli normali in 1-7 giorni.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Grastofil è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Effetti farmacodinamici

Il G-CSF umano è una glicoproteina che regola la produzione e il rilascio di neutrofili funzionali dal midollo osseo. Grastofil, che contiene r-metHuG-CSF (filgrastim), induce entro 24 ore un aumento marcato della conta dei neutrofili nel sangue periferico e un incremento meno marcato dei monociti. In alcuni pazienti affetti da NCG, filgrastim può indurre anche un lieve aumento del numero di eosinofili e basofili circolanti rispetto al basale; alcuni di questi pazienti possono presentare eosinofilia o basofilia già prima del trattamento. Alle dosi raccomandate, l'aumento del numero di neutrofili è dose-dipendente. Come dimostrato nelle analisi condotte, i neutrofili prodotti in risposta a filgrastim mostrano proprietà chemiotattiche e fagocitiche normali o aumentate. Al termine della terapia con filgrastim, il numero di neutrofili circolanti diminuisce del 50% entro 1-2 giorni e raggiunge livelli normali entro 1-7 giorni.

L'uso di filgrastim in pazienti sottoposti a chemioterapia citotossica riduce in misura significativa l'incidenza, la gravità e la durata della neutropenia e della neutropenia febbrile. Il trattamento con

filgrastim riduce in misura significativa la durata della neutropenia febbrile, l'uso di antibiotici e il ricovero ospedaliero dopo chemioterapia di induzione per leucemia mieloide acuta o terapia mieloablattiva seguita da trapianto di midollo osseo. In entrambi i casi, l'incidenza della febbre e delle infezioni documentate non è stata ridotta. La durata della febbre non è stata ridotta nei pazienti sottoposti a terapia mieloablattiva seguita da trapianto di midollo osseo.

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

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

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

Rischio relativo (IC 95%) di GvHD e TRM in seguito a trattamento con G-CSF dopo trapianto di midollo osseo					
Pubblicazione	Periodo di studio	N	GvHD acuta di grado II - IV	GvHD cronica	TRM
Meta-analisi (2003)	1986 - 2001 ^a	1.198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Studio retrospettivo europeo (2004)	1992 - 2002 ^b	1.789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Studio retrospettivo internazionale (2006)	1995 - 2000 ^b	2.110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

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

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

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

In donatori sani, una dose di 10 microgrammi/kg/die somministrata per via sottocutanea per 4-5 giorni consecutivi consente di raccogliere $\geq 4 \times 10^6$ cellule CD34⁺/kg p.c. del ricevente nella maggior parte dei donatori dopo due leucaferesi.

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

L'uso di filgrastim in pazienti con infezione da HIV mantiene la conta dei neutrofili a livelli normali e consente così di somministrare farmaci antivirali e/o altri mielosoppressivi secondo le modalità previste. Non esistono evidenze che la replicazione dell'HIV sia aumentata nei pazienti con infezione da HIV trattati con filgrastim.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione sottocutanea delle dosi raccomandate, le concentrazioni sieriche si sono mantenute a valori superiori a 10 ng/mL per 8-16 ore.

Distribuzione

Il volume di distribuzione nel sangue ammonta a circa 150 mL/kg.

Eliminazione

È stato dimostrato che la clearance di filgrastim segue una farmacocinetica di primo ordine dopo somministrazione sia sottocutanea, sia endovenosa. L'emivita sierica di eliminazione di filgrastim ammonta a circa 3,5 ore e la clearance è di circa 0,6 mL/min/kg. L'infusione continua di filgrastim per un periodo massimo di 28 giorni in pazienti recentemente sottoposti a trapianto di midollo osseo autologo non ha evidenziato alcun accumulo del medicinale; le emivite di eliminazione sono state paragonabili.

Linearità

Esiste una correlazione lineare positiva tra la dose e la concentrazione sierica di filgrastim, sia dopo somministrazione endovenosa, sia dopo somministrazione sottocutanea.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Filgrastim è stato esaminato in studi di tossicità a dosi ripetute della durata massima di 1 anno che hanno evidenziato variazioni attribuibili agli effetti farmacologici attesi, compresi gli incrementi dei leucociti, l'iperplasia mieloide del midollo osseo, la granulopoiesi extramidollare e l'ingrossamento della milza. Tutte le alterazioni sono risultate reversibili dopo l'interruzione del trattamento.

Gli effetti di filgrastim sullo sviluppo prenatale sono stati studiati nel ratto e nel coniglio. La somministrazione endovenosa di filgrastim (80 µg/kg/die) nei conigli durante l'organogenesi è risultata tossica per la madre e sono state osservate un incremento degli aborti spontanei e delle perdite post-impianto e una diminuzione della grandezza media della figliata viva e del peso fetale.

Sulla base dei dati riportati per un altro prodotto a base di filgrastim simile a Grastofil, sono stati osservati risultati simili con l'aggiunta di un incremento delle malformazioni fetali alla dose di 100 µg/kg/die, una dose tossica per le madri corrispondente a un'esposizione sistemica pari a circa 50-90 volte le esposizioni osservate nei pazienti trattati con la dose clinica di 5 µg/kg/die. In questo studio il livello di dose a cui non sono stati osservati eventi avversi in termini di tossicità embriofetale è stato pari a 10 µg/kg/die, corrispondente a un'esposizione sistemica di circa 3-5 volte le esposizioni osservate nei pazienti trattati con la dose clinica.

Nelle ratte gravidenon è stata osservata tossicità materna o fetale a dosi fino a 575 µg/kg/die. Nella prole delle ratte che avevano ricevuto filgrastim durante i periodi perinatale e di allattamento sono stati osservati ritardi della differenziazione esterna e della crescita (≥ 20 µg/kg/die) e una percentuale di sopravvivenza leggermente ridotta (100 µg/kg/die).

Non sono stati osservati effetti di filgrastim sulla fertilità dei ratti maschi o femmine.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido acetico glaciale
Sodio idrossido
Sorbitolo (E420)
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Dopo la diluizione, filgrastim può essere assorbito dal vetro e dai materiali plastici.

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

6.3 Periodo di validità

3 anni

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

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

Una singola esposizione accidentale a temperatura di congelamento non ha effetti negativi sulla stabilità di Grastofil. Se l'esposizione ha avuto una durata superiore a 24 ore o se è stato congelato ripetutamente, Grastofil non deve essere usato.

Entro il periodo di validità e per l'impiego ambulatoriale, il paziente può rimuovere Grastofil dal frigorifero e conservarlo a temperatura ambiente (non al di sopra di 25°C) per una sola volta e fino a 15 giorni. Al termine di questo periodo, Grastofil non deve essere più messo in frigorifero e deve essere smaltito in conformità alla normativa locale vigente.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa preriempita in vetro tipo I con all'estremità un ago fisso in acciaio inossidabile e stampata sul corpo una scala graduata con 40 tacche da 0,1 mL a 1 mL. Il cappuccio dell'ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (latex, vedere paragrafo 4.4). Ogni siringa preriempita contiene 0,5 mL di soluzione.

Confezioni: scatole contenenti 1 o 5 siringhe preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Se necessario, Grastofil può essere diluito in glucosio al 5% di soluzione iniettabile/per infusione. In ogni caso non è raccomandata la diluizione a una concentrazione finale inferiore a 0,2 MU (2 µg) per mL.

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

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

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

Grastofil non contiene conservanti. Considerando un possibile rischio di contaminazione microbica, le siringhe pre-riempite di Grastofil sono solamente monouso.

Diluito con glucosio al 5%, Grastofil è compatibile con il vetro e con diversi materiali plastici come PVC, poliolefina (un copolimero di polipropilene e polietilene) e polipropilene.

Smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 ottobre 2013
Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Grastofil 48 MU/0,5 mL soluzione iniettabile/per infusione in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di soluzione contiene 96 milioni di unità (MU) (equivalenti a 960 microgrammi [μg]) di filgrastim.

Ogni siringa da 0,5 mL di soluzione contiene 48 MU (480 microgrammi) di filgrastim (960 microgrammi/mL).

Filgrastim (fattore ricombinante umano metioninico stimolante le colonie granulocitarie) è prodotto in *Escherichia coli* (BL21) con tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipiente con effetti noti

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile/per infusione.

Soluzione limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

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

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

Grastofil è indicato per il trattamento della neutropenia persistente (ANC inferiore o uguale a $1,0 \times 10^9/l$) in pazienti con infezione avanzata da HIV, per ridurre il rischio di infezioni batteriche quando altre opzioni per la gestione della neutropenia siano inadeguate.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con Grastofil deve essere effettuata unicamente in collaborazione con un centro

oncologico con esperienza nel trattamento con il fattore stimolante le colonie granulocitarie (G-CSF) e in campo ematologico, e che disponga delle attrezzature diagnostiche necessarie. Le procedure di mobilitazione e aferesi devono essere effettuate in collaborazione con un centro di oncologia-ematologia con esperienza adeguata nel campo e presso il quale possa essere correttamente effettuato il monitoraggio delle cellule progenitrici emopoietiche.

Chemioterapia citotossica standard

Posologia

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

La somministrazione giornaliera di Grastofil deve proseguire fino a quando l'atteso nadir dei neutrofili non sia stato superato e la conta dei neutrofili non sia tornata ad un livello normale. Dopo chemioterapia standard per tumori solidi, linfomi e leucemie linfoide, si prevede che la durata del trattamento necessaria per soddisfare tali criteri ammonti a un massimo di 14 giorni. Dopo terapia di induzione e consolidamento nella leucemia mieloide acuta, la durata del trattamento può essere considerevolmente più lunga (fino a 38 giorni) in funzione del tipo, della dose e dello schema di chemioterapia citotossica utilizzato.

Nei pazienti sottoposti a chemioterapia citotossica si osserva tipicamente un aumento transitorio della conta dei neutrofili 1 - 2 giorni dopo l'inizio della terapia con Grastofil. Tuttavia, per ottenere una risposta terapeutica prolungata, il trattamento con Grastofil non deve essere interrotto fino a quando l'atteso nadir dei neutrofili non sia stato superato e la conta dei neutrofili non sia tornata ad un livello normale. L'interruzione prematura della terapia con Grastofil prima del raggiungimento dell'atteso nadir dei neutrofili non è raccomandata.

Modo di somministrazione

Grastofil può essere somministrato tramite iniezione sottocutanea quotidiana o come infusione endovenosa quotidiana diluito in soluzione di glucosio al 5% e somministrato in 30 minuti (vedere paragrafo 6.6). La via sottocutanea è preferita nella maggior parte dei casi. Vi è qualche evidenza emersa uno studio di somministrazione in dose singola che la somministrazione endovenosa può abbreviare la durata dell'effetto. La rilevanza clinica di questo dato in caso di somministrazione multipla non è chiara. La scelta della via di somministrazione deve dipendere dalle condizioni cliniche individuali.

Pazienti sottoposti a terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo

Posologia

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

Una volta superato il nadir dei neutrofili, la dose giornaliera di Grastofil deve essere aumentata gradualmente in base alla risposta dei neutrofili come riportato di seguito:

Conta assoluta dei neutrofili (ANC)	Aggiustamento posologico di Grastofil
ANC > 1,0 x 10 ⁹ /L per 3 giorni consecutivi	Ridurre a 0,5 MU/kg/die (5 microgrammi/kg/die)
Quindi, se l'ANC rimane > 1,0 x 10 ⁹ /L per altri 3 giorni consecutivi	Sospendere il trattamento con Grastofil
Se l'ANC scende a valori < 1,0 x 10 ⁹ /L durante il trattamento, la dose di Grastofil deve essere ripristinata in modo scalare in base alle indicazioni precedenti	
ANC = conta assoluta dei neutrofili (<i>absolute neutrophil count</i>)	

Modo di somministrazione

Grastofil può essere somministrato tramite infusione endovenosa di 30 minuti o 24 ore oppure tramite infusione sottocutanea continua di 24 ore. Grastofil deve essere diluito in 20 mL di soluzione di glucosio al 5% (vedere paragrafo 6.6).

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

Posologia

La dose raccomandata di Grastofil per la mobilizzazione delle PBPC, quando usato da solo, è di 1,0 MU/kg/die (10 microgrammi/kg/die) per 5-7 giorni consecutivi. Per la programmazione delle leucaferesi: sono spesso sufficienti una o due leucaferesi nei giorni 5 e 6. In altri casi possono essere necessarie ulteriori leucaferesi. La somministrazione di Grastofil deve proseguire fino all'ultima leucaferesi.

La dose raccomandata di Grastofil per la mobilizzazione delle PBPC dopo chemioterapia mielosoppressiva è di 0,5 MU/kg/die (5 microgrammi/kg/die) dal primo giorno dopo il completamento della chemioterapia fino a quando l'atteso nadir dei neutrofili non sia stato superato e la conta dei neutrofili non sia tornata a un livello normale. La leucaferesi deve essere effettuata nel periodo in cui l'ANC aumenta da < 0,5 x 10⁹/L a > 5,0 x 10⁹/L. Nei pazienti non sottoposti a chemioterapia estensiva, un'unica leucaferesi è spesso sufficiente. In altri casi sono raccomandate ulteriori leucaferesi.

Modo di somministrazione

Grastofil per la mobilizzazione delle PBPC quando usato da solo

Grastofil può essere somministrato tramite infusione sottocutanea continua di 24 ore o iniezione sottocutanea. Per le infusioni, Grastofil deve essere diluito in 20 mL di soluzione di glucosio al 5% (vedere paragrafo 6.6).

Grastofil per la mobilizzazione delle PBPC dopo chemioterapia mielosoppressiva

Grastofil deve essere somministrato tramite iniezione sottocutanea.

Mobilizzazione delle PBPC in donatori sani prima del trapianto di PBPC allogeneiche

Posologia

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

Modo di somministrazione

Grastofil deve essere somministrato tramite iniezione sottocutanea.

Pazienti con neutropenia cronica grave (NCG)

Posologia

Neutropenia congenita: la dose iniziale raccomandata è di 1,2 MU/kg/die (12 microgrammi/kg/die) in dose singola o suddivisa in più dosi. Neutropenia idiopatica o ciclica: la dose iniziale raccomandata è di 0,5 MU/kg/die (5 microgrammi/kg/die) in dose singola o suddivisa in più dosi.

Modifica della dose: Grastofil deve essere somministrato giornalmente tramite iniezione sottocutanea fino a quando la conta dei neutrofili non abbia raggiunto e possa essere mantenuta a valori superiori a $1,5 \times 10^9/L$. Quando sia stata ottenuta la risposta, deve essere determinata la dose minima efficace per mantenere tale livello. Per mantenere una conta dei neutrofili idonea è necessaria una somministrazione giornaliera a lungo termine. Dopo una o due settimane di terapia, la dose iniziale può essere raddoppiata o dimezzata a seconda della risposta del paziente.

Successivamente, la dose può essere adattata individualmente ogni 1 - 2 settimane per mantenere una conta dei neutrofili media compresa tra $1,5 \times 10^9/L$ e $10 \times 10^9/L$. Nei pazienti con infezioni gravi può essere preso in considerazione uno schema più rapido di incremento progressivo della dose. Negli studi clinici, il 97% dei pazienti responsivi ha ottenuto una risposta completa a dosi $\leq 2,4$ MU/kg/die (24 microgrammi/kg/die). La sicurezza a lungo termine per la somministrazione di Grastofil a dosi superiori a 2,4 MU/kg/die (24 microgrammi/kg/die) in pazienti con NCG non è stata stabilita.

Modo di somministrazione

Neutropenia congenita, idiopatica o ciclica: Grastofil deve essere somministrato tramite iniezione sottocutanea.

Pazienti con infezione da HIV

Posologia

Recupero della neutropenia

La dose iniziale raccomandata di Grastofil è 0,1 MU/kg/die (1 microgrammo/kg/die) con aumenti gradualmente fino a un massimo di 0,4 MU/kg/die (4 microgrammi/kg/die) fino al raggiungimento e al mantenimento di una conta dei neutrofili normale ($ANC > 2,0 \times 10^9/L$). Negli studi clinici, > 90% dei pazienti ha risposto a queste dosi, ottenendo il recupero della neutropenia in un periodo mediano di 2 giorni.

In un piccolo numero di pazienti (<10%), sono state richieste dosi fino a 1,0 MU/kg/die (10 microgrammi/kg/die) per ottenere il recupero della neutropenia.

Mantenimento di una conta dei neutrofili normale

Quando sia stato ottenuto il recupero della neutropenia deve essere determinata la dose minima efficace per mantenere una conta dei neutrofili normale. Si raccomanda una modifica della dose iniziale con somministrazione a giorni alterni di 30 MU/die (300 microgrammi/die). Possono essere necessarie ulteriori modifiche della dose, a seconda dell'ANC del paziente, al fine di mantenere la conta dei neutrofili a valori $> 2,0 \times 10^9/L$. Negli studi clinici sono state necessarie dosi di 30 MU/die (300 microgrammi/die) per 1 - 7 giorni alla settimana per mantenere l'ANC $> 2,0 \times 10^9/L$, con una frequenza di somministrazione mediana di 3 giorni alla settimana. Può essere necessaria una somministrazione a lungo termine per mantenere l'ANC $> 2,0 \times 10^9/L$.

Modo di somministrazione

Reversione della neutropenia o mantenimento di una conta dei neutrofili normale: Grastofil deve

essere somministrato tramite iniezione sottocutanea.

Popolazioni particolari

Pazienti anziani

Negli studi clinici con filgrastim è stato incluso un piccolo numero di pazienti anziani, ma in questo gruppo non sono stati condotti studi particolari; non possono quindi essere formulate raccomandazioni posologiche specifiche.

Pazienti con compromissione renale/epatica

Gli studi condotti con filgrastim nei pazienti con grave compromissione renale o epatica dimostrano che il suo profilo farmacocinetico e farmacodinamico è simile a quello osservato nei soggetti sani. In questi casi non è necessaria alcuna modifica della dose.

Pazienti pediatrici con NCG e patologie maligne

Il sessantacinque per cento dei pazienti studiati nel programma di sperimentazioni sulla NCG aveva meno di 18 anni di età. L'efficacia del trattamento è stata evidente in questa fascia di età, comprendente soprattutto pazienti con neutropenia congenita. Non sono state osservate differenze nei profili di sicurezza dei pazienti pediatrici trattati a causa di NCG.

I dati provenienti da studi clinici condotti su pazienti pediatrici indicano che la sicurezza e l'efficacia di filgrastim sono simili sia negli adulti che nei bambini e negli adolescenti trattati con chemioterapia citotossica.

La dose nei pazienti pediatrici è la stessa di quella per gli adulti trattati con chemioterapia citotossica mielosoppressiva.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Avvertenze speciali e precauzioni per tutte le indicazioni

Ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità, comprese le reazioni anafilattiche, sono state segnalate in pazienti trattati con filgrastim in occasione del trattamento iniziale o di trattamenti successivi. Interrompere definitivamente il trattamento con filgrastim nei pazienti con ipersensibilità clinicamente significativa. Non somministrare filgrastim ai pazienti con precedenti di ipersensibilità a filgrastim o a pegfilgrastim.

Reazioni avverse polmonari

In seguito alla somministrazione di G-CSF sono state descritte reazioni avverse polmonari, in particolare pneumopatia interstiziale. I pazienti con anamnesi recente di infiltrati polmonari o polmonite possono essere maggiormente a rischio. La comparsa di segni polmonari come tosse, febbre e dispnea in associazione a segni radiologici di infiltrati polmonari e deterioramento della funzionalità polmonare possono essere segni preliminari della sindrome da distress respiratorio acuto (*acute respiratory distress syndrome, ARDS*). La somministrazione di filgrastim deve essere interrotta e deve essere avviato un trattamento adeguato.

Glomerulonefrite

Nei pazienti che ricevevano filgrastim e pegfilgrastim sono stati segnalati casi di glomerulonefrite. In genere, gli eventi glomerulonefritici si sono risolti dopo la riduzione della dose o la sospensione di filgrastim e pegfilgrastim. Si raccomanda il monitoraggio tramite analisi delle urine.

Sindrome da aumentata permeabilità capillare

Dopo somministrazione del fattore stimolante le colonie granulocitarie è stata riscontrata sindrome da aumentata permeabilità capillare (CLS), che può essere pericolosa per la vita in caso di trattamento ritardato, caratterizzata da ipotensione, ipoalbuminemia, edema e emoconcentrazione. I pazienti che sviluppano i sintomi della sindrome da aumentata permeabilità capillare devono essere strettamente monitorati e ricevere il trattamento sintomatico standard, che può comprendere la necessità di terapia intensiva (vedere paragrafo 4.8).

Splenomegalia e rottura di milza

In seguito alla somministrazione di filgrastim, nei pazienti e nei donatori sani sono stati segnalati casi di splenomegalia generalmente asintomatica e casi di rottura di milza. Alcuni casi di rottura di milza hanno avuto esito letale. Pertanto, il volume della milza deve essere controllato con attenzione (ad es. mediante esame clinico, ecografia). La diagnosi di rottura di milza deve essere presa in considerazione nei donatori e/o nei pazienti che presentano dolore al quadrante addominale superiore sinistro o all'apice della spalla. È stato osservato che le riduzioni della dose di filgrastim hanno rallentato o arrestato la progressione della splenomegalia nei pazienti con severa neutropenia cronica, e nel 3% dei pazienti è stata necessaria una splenectomia.

Proliferazione di cellule maligne

Il fattore stimolante le colonie granulocitarie può favorire la proliferazione di cellule mieloidi *in vitro*, ed effetti simili possono essere osservati su alcune cellule non mieloidi *in vitro*.

Sindrome mielodisplastica o leucemia mieloide acuta

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

Leucemia mieloide acuta

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

Trombocitopenia

Nei pazienti trattati con filgrastim è stata segnalata trombocitopenia. La conta piastrinica deve essere controllata frequentemente, in particolare nelle prime settimane di terapia con filgrastim. Prendere in considerazione l'interruzione temporanea o una riduzione della dose di filgrastim nei pazienti con severa neutropenia cronica che manifestano trombocitopenia (conta piastrinica < 100 x 10⁹/l).

Leucocitosi

In meno del 5% dei pazienti oncologici trattati con filgrastim a dosi superiori a 0,3 MU/kg/die (3 microgrammi/kg/die) è stata osservata una conta leucocitaria pari o superiore a 100 x 10⁹/L. Non sono stati segnalati effetti indesiderati direttamente attribuibili a tale grado di leucocitosi. Tuttavia, in considerazione dei potenziali rischi associati a una leucocitosi grave, la conta leucocitaria deve essere determinata durante la terapia con filgrastim a intervalli regolari. Il trattamento con filgrastim deve essere interrotto immediatamente se la conta leucocitaria supera 50 x 10⁹/L dopo il nadir atteso. Quando è somministrato per la mobilizzazione delle PBPC, il trattamento deve essere interrotto o la dose deve essere ridotta se la conta leucocitaria supera 70 x 10⁹/L.

Immunogenicità

Come con tutte le proteine terapeutiche esiste un rischio di immunogenicità. La percentuale di

produzione di anticorpi nei confronti di filgrastim è generalmente bassa. Come previsto con tutti i medicinali biologici si osserva la formazione di anticorpi leganti, che tuttavia al momento non sono stati associati a un'attività neutralizzante.

Aortite

È stata segnalata aortite in seguito a somministrazione di G-CSF in soggetti sani e in pazienti oncologici. Tra i sintomi vi sono febbre, dolore addominale, malessere, dolore dorsale e aumento dei marcatori dell'inflammatione (per es., proteina C-reattiva e conta dei leucociti). Nella maggior parte dei casi, l'aortite è stata diagnosticata con tomografia computerizzata (TC) e si è generalmente risolta dopo l'interruzione del G-CSF. Vedere anche il paragrafo 4.8.

Avvertenze speciali e precauzioni associate a comorbilità

Precauzioni speciali nel trait falcemico e nell'anemia falciforme

Nei pazienti con trait falcemico o anemia falciforme trattati con filgrastim sono state descritte crisi falcemiche, in alcuni casi fatali. I medici devono essere cauti nella prescrizione di filgrastim nei pazienti con trait falcemico o anemia falciforme.

Osteoporosi

Il monitoraggio della densità ossea può essere indicato nei pazienti con sottostante malattia osteoporotica sottoposti a terapia continua con filgrastim per più di 6 mesi.

Precauzioni speciali nei pazienti oncologici

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

Rischi associati alla chemioterapia ad alte dosi

Occorre prestare particolare attenzione nel trattamento dei pazienti con chemioterapia ad alte dosi perché un miglioramento della risposta tumorale non è stato dimostrato e perché la somministrazione di medicinali chemioterapici ad alte dosi può aumentare gli effetti tossici, comprendenti effetti cardiaci, polmonari, neurologici e dermatologici (fare riferimento alle informazioni prescrittive dei medicinali chemioterapici specifici utilizzati).

Effetto della chemioterapia su eritrociti e trombociti

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

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

Altre precauzioni speciali

Gli effetti di filgrastim in pazienti con riduzione significativa dei progenitori mieloidi non sono stati studiati. Filgrastim aumenta la conta dei neutrofili agendo principalmente sui precursori neutrofili. Pertanto, nei pazienti con numero ridotto di precursori (come i pazienti sottoposti a radioterapia o chemioterapia estensive o quelli con infiltrazione tumorale del midollo osseo), la risposta dei neutrofili può essere ridotta.

Nei pazienti trattati con dosi elevate di chemioterapia seguita da trapianto sono stati osservati disturbi vascolari, comprendenti la malattia veno-occlusiva e disturbi del volume idrico.

Nei pazienti trattati con G-CSF dopo trapianto allogenico di midollo osseo sono stati descritti casi di

malattia del trapianto verso l'ospite (*graft versus host disease*, GvHD) e decessi (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). L'aumento dell'attività emopoietica del midollo osseo in risposta alla terapia con fattore di crescita è stato associato ad anomalie transitorie nelle scansioni ossee. Tale circostanza deve essere tenuta in considerazione nell'interpretazione delle immagini ossee.

Precauzioni speciali nei pazienti sottoposti a mobilizzazione delle PBPC

Mobilizzazione

Non vi sono analisi comparative prospettiche randomizzate riguardo ai due metodi di mobilizzazione raccomandati (filgrastim da solo o associato a chemioterapia mielosoppressiva) nella stessa popolazione di pazienti. Il grado di variabilità tra i singoli pazienti e tra le analisi di laboratorio delle cellule CD34⁺ rende difficile il confronto diretto tra studi differenti. È quindi difficile consigliare un metodo ottimale. La scelta del metodo di mobilizzazione deve tener conto degli obiettivi generali del trattamento per ogni singolo paziente.

Esposizione pregressa a medicinali citotossici

Nei pazienti estensivamente pretrattati con terapia mielosoppressiva è possibile che la mobilizzazione di PBPC non sia sufficiente a ottenere il numero minimo raccomandato di cellule (2,0 x 10⁶ cellule CD34⁺/kg) o che l'accelerazione del recupero piastrinico sia meno marcata.

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

Valutazione della raccolta di cellule progenitrici

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

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

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

Precauzioni speciali in donatori sani sottoposti a mobilizzazione delle cellule progenitrici del sangue periferico

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

La mobilizzazione delle PBPC deve essere presa in considerazione esclusivamente nei donatori che soddisfano gli abituali criteri di eleggibilità, clinici e di laboratorio, alla donazione di cellule staminali, prestando particolare attenzione ai valori ematologici e alla presenza di malattie infettive.

La sicurezza e l'efficacia di filgrastim non sono state determinate in donatori sani di età inferiore a 16 anni o superiore a 60 anni.

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

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

La leucaferesi non deve essere effettuata nei donatori in terapia con anticoagulanti o che presentano difetti emostatici noti.

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

Nei donatori sani, dopo somministrazione di G-CSF sono state riscontrate anomalie citogenetiche transitorie. Il significato di tali alterazioni non è noto. Tuttavia, il rischio che un clone di cellule mieloidi maligne venga stimolato non può essere escluso. Si raccomanda al centro di aferesi di creare e archiviare una documentazione sistematica dei donatori di cellule staminali per almeno 10 anni, per garantire il monitoraggio della sicurezza a lungo termine.

Precauzioni speciali nei riceventi di PBPC allogeniche mobilizzate con filgrastim

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

Precauzioni speciali nei pazienti con NCG

Filgrastim non deve essere somministrato a pazienti affetti da neutropenia congenita grave che sviluppano leucemia o che presentano evidenza di evoluzione leucemica.

Emocromo

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

Trasformazione in leucemia o sindrome mielodisplastica

Particolare attenzione deve essere prestata alla diagnosi differenziale tra NCG e altre emopatie quali anemia aplastica, mielodisplasia e leucemia mieloide. Prima dell'inizio del trattamento devono essere effettuati un emocromo completo con conta differenziale e conta piastrinica, nonché una valutazione della morfologia del midollo osseo e un cariotipo.

In un numero esiguo (circa 3%) di pazienti con NCG trattati con filgrastim in studi clinici sono state osservate sindromi mielodisplastiche (SMD) o leucemia. Ciò è stato osservato solo nei pazienti con neutropenia congenita. Le SMD e le leucemie sono complicanze naturali della malattia e non sono da porsi con certezza in relazione al trattamento con filgrastim. In circa il 12% dei pazienti con citogenetica nella norma al basale sono state successivamente riscontrate anomalie, compresa la monosomia 7, nel corso di ripetute analisi di routine. Attualmente non è noto se il trattamento a lungo termine dei pazienti con NCG possa predisporre i pazienti ad anomalie citogenetiche, SMD o trasformazione leucemica. Si raccomandano analisi morfologiche e citogenetiche del midollo osseo a intervalli regolari (approssimativamente ogni 12 mesi).

Altre precauzioni speciali

Devono essere escluse le cause di neutropenia transitoria, come le infezioni virali.

L'ematuria era comune e in un numero esiguo di pazienti si è verificata proteinuria. L'esame delle urine deve essere effettuato a intervalli regolari allo scopo di rilevare tali eventi.

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

Precauzioni speciali nei pazienti con infezione da HIV

Emocromo

L'ANC deve essere controllata frequentemente, in particolare nelle prime settimane di terapia con filgrastim. Alcuni pazienti possono rispondere molto rapidamente e con un considerevole incremento della conta dei neutrofili alla dose iniziale di filgrastim. Si raccomanda di determinare quotidianamente l'ANC nei primi 2-3 giorni di somministrazione di filgrastim. Successivamente, si raccomanda di determinare l'ANC almeno due volte alla settimana nelle prime due settimane e, successivamente, una volta alla settimana o a settimane alterne durante la terapia di mantenimento. In caso di somministrazione intermittente di 30 MU (300 microgrammi)/die di filgrastim si possono verificare ampie fluttuazioni nel tempo dell'ANC. Per determinare il valore minimo o nadir dell'ANC di un paziente, si raccomanda di prelevare i campioni di sangue destinati alla determinazione dell'ANC immediatamente prima della somministrazione prevista di filgrastim.

Rischi associati ad alte dosi di medicinali mielosoppressivi

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

Infezioni e neoplasie maligne che inducono mielosoppressione

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

Tutti i pazienti

Questo medicinale contiene 50 mg di sorbitolo. I pazienti affetti da intolleranza ereditaria al fruttosio (IEF) non devono assumere questo medicinale se non strettamente necessario.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

Il cappuccio dell'ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice), che può causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

La sicurezza e l'efficacia di filgrastim somministrato lo stesso giorno della chemioterapia citotossica mielosoppressiva non sono state stabilite in modo definitivo. Dal momento che le cellule mieloidi in rapida divisione sono sensibili alla chemioterapia citotossica mielosoppressiva, l'uso di filgrastim non è raccomandato nel periodo compreso tra le 24 ore precedenti e le 24 ore successive alla chemioterapia. Dati preliminari ottenuti in un piccolo numero di pazienti trattati congiuntamente con filgrastim e 5-fluorouracile indicano che la neutropenia può peggiorare.

Le possibili interazioni con altri fattori di crescita emopoietici e citochine non sono ancora state analizzate in studi clinici.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di filgrastim in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva. Nel coniglio è stato osservato un aumento dell'incidenza di perdita degli embrioni a livelli di esposizione molto più elevati di quelli clinici e in presenza di tossicità materna (vedere paragrafo 5.3). In letteratura sono descritti casi nei quali è stato dimostrato il passaggio transplacentare di filgrastim in donne in gravidanza.

Filgrastim non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

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

Fertilità

Filgrastim non ha avuto effetti sulle prestazioni riproduttive o sulla fertilità nei ratti maschi e femmine (vedere paragrafo 5.3). L'impatto di filgrastim sulla fertilità umana non è noto.

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

Filgrastim altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Dopo la somministrazione di filgrastim può manifestarsi capogiro (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più gravi che possono manifestarsi durante il trattamento con filgrastim comprendono: reazione anafilattica, gravi eventi avversi polmonari (tra cui polmonite interstiziale e ARDS), sindrome da aumentata permeabilità capillare, severa splenomegalia/rottura di milza, trasformazione in sindrome mielodisplastica o leucemia nei pazienti con NCG, GvHD nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di midollo osseo o trapianto di cellule progenitrici delle cellule del sangue periferico e crisi falcemica nei pazienti con anemia falciforme.

Le reazioni avverse segnalate più comunemente sono piressia, dolore muscoloscheletrico (comprendente dolore osseo, mal di schiena, artralgia, mialgia, dolore alle estremità, dolore muscoloscheletrico, dolore muscoloscheletrico toracico, dolore cervicale), anemia, vomito e nausea. Negli studi clinici su pazienti oncologici, il dolore muscoloscheletrico è stato lieve o moderato nel 10% dei pazienti e severo nel 3%.

Tabella delle reazioni avverse

I dati riportati nelle tabelle seguenti descrivono le reazioni avverse riportate negli studi clinici e segnalazioni spontanee. All'interno di ogni gruppo di frequenza gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse			
	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)
Infezioni ed infestazioni		Sepsi Bronchite Infezione delle vie respiratorie superiori Infezione delle vie urinarie		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia Anemia ^e	Splenomegalia ^a Riduzione dell'emoglobina ^e	Leucocitosi ^a	Rottura di milza ^a Anemia falciforme con crisi falcemica
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità Ipersensibilità a farmaci ^a Malattia del trapianto verso l'ospite ^b	Reazione anafilattica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Riduzione dell'appetito ^a Aumento della lattato deidrogenasi nel sangue	Iperuricemia Aumento dell'acido urico nel sangue	Riduzione della glicemia Pseudogotta ^a (Condrocalcinosi da pirofosfato) Disturbi del volume idrico
Disturbi psichiatrici		Insonnia		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea ^a	Capogiro Ipoestesia Parestesia		
Patologie vascolari		Ipertensione Ipotensione	Malattia veno-occlusiva ^d	Sindrome da aumentata permeabilità capillare ^a Aortite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Emottisi Dispnea Tosse ^a Dolore orofaringeo ^{a, e}	Sindrome da distress respiratorio acuto ^a Insufficienza respiratoria ^a	

Classificazione per	Reazioni avverse			
		Epistassi	Edema polmonare ^a Emorragia polmonare Pneumopatia interstiziale ^a Infiltrazione polmonare ^a Ipossia	
Patologie gastrointestinali	Diarrea ^{a, c} Vomito ^{a, c} Nausea ^a	Dolore orale Stitichezza ^c		
Patologie epatobiliari		Epatomegalia Aumento della fosfatasi alcalina nel sangue	Aumento dell'aspartato aminotransferasi Aumento della gammaglutamil transferasi	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia ^a	Eruzione cutanea ^a Eritema	Eruzione maculo-papulare	Vasculite cutanea ^a Sindrome di Sweet (dermatosi febbrile acuta neutrofila)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore muscoloscheletrico ^c	Spasmi muscolari	Osteoporosi	Riduzione della densità ossea Peggioramento dell'artrite reumatoide
Patologie renali e urinarie		Disuria Ematuria	Proteinuria	Glomerulonefrite Anomalia delle urine
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento ^a Infiammazione della mucosa ^a Piressia	Dolore toracico ^a Dolore ^a Astenia ^a Malessere ^c Edema periferico ^c	Reazione nella sede di iniezione	
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Reazione da trasfusione ^c		

^aVedere paragrafo Descrizione delle reazioni avverse selezionate

^bNei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di midollo osseo sono stati descritti casi di GvHD e decessi (vedere paragrafo Descrizione delle reazioni avverse selezionate)

^cComprende dolore osseo, dorsalgia, artralgia, mialgia, dolore alle estremità, dolore muscoloscheletrico, dolore muscoloscheletrico toracico, cervicalgia

^dSono stati osservati casi nell'esperienza *post-marketing* in pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo o mobilizzazione delle PBPC

^eEventi avversi con maggiore incidenza nei pazienti trattati con filgrastim in confronto al placebo e associati alle sequele della neoplasia maligna di base o della chemioterapia citotossica

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità comprese anafilassi, rash, orticaria, angioedema, dispnea e ipotensione, che si sono verificate nel trattamento iniziale o successivo, sono state segnalate in studi clinici e nell'esperienza *post-marketing*. Nel complesso, le segnalazioni sono state più comuni dopo somministrazione endovenosa. In alcuni casi, i sintomi si sono ripresentati alla ripresa del trattamento, il che suggerisce una relazione causale. Filgrastim deve essere interrotto definitivamente nei pazienti che manifestano una grave reazione allergica.

Reazioni avverse polmonari

Negli studi clinici e nell'esperienza *post-marketing* sono state segnalate reazioni avverse polmonari tra cui la malattia polmonare interstiziale, edema polmonare e l'infiltrazione polmonare, in alcuni casi, con esiti di insufficienza respiratoria o sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), che possono essere fatali (vedere paragrafo 4.4).

Splenomegalia e rottura di milza

In seguito alla somministrazione di filgrastim sono stati segnalati casi di splenomegalia e rottura di milza. Alcuni casi di rottura di milza hanno avuto esito letale (vedere paragrafo 4.4).

Sindrome da aumentata permeabilità capillare

Sono stati riscontrati casi di sindrome da aumentata permeabilità capillare associati all'uso del fattore stimolante le colonie granulocitarie. Tali casi si sono verificati generalmente in pazienti affetti da patologie maligne avanzate, sepsi, trattati con più medicinali chemioterapici oppure sottoposti ad aferesi (vedere paragrafo 4.4).

Vasculite cutanea

È stata riportata vasculite cutanea in pazienti trattati con filgrastim. Il meccanismo della vasculite nei pazienti trattati con filgrastim è sconosciuto. Durante l'uso a lungo termine, nel 2% dei pazienti con NCG è stata segnalata vasculite cutanea.

Leucocitosi

Nel 41% dei donatori sani sono state osservate leucocitosi (leucociti $> 50 \times 10^9/L$) e trombocitopenia transitoria (piastrine $< 100 \times 10^9/L$) dopo trattamento con filgrastim e leucaferesi è stata segnalata nel 35% dei donatori (vedere paragrafo 4.4).

Sindrome di Sweet

Casi di sindrome di Sweet (dermatosi febbrile acuta neutrofila) sono stati riportati in pazienti trattati con filgrastim.

Pseudogotta (condrocalcinosi da pirofosfato)

Pseudogotta (condrocalcinosi da pirofosfato) è stata segnalata in pazienti con tumore trattati con filgrastim.

GvHD

Nei pazienti trattati con G-CSF dopo trapianto allogenico di midollo osseo sono stati descritti casi di GvHD) e decessi (vedere paragrafo 4.4 e 5.1).

Popolazione pediatrica

I dati provenienti da studi clinici condotti su pazienti pediatrici indicano che la sicurezza e l'efficacia di filgrastim sono simili sia negli adulti che nei bambini trattati con chemioterapia citotossica suggerendo che non vi siano differenze di farmacocinetica di filgrastim correlate all'età. L'unica reazione avversa costantemente segnalata è stata il dolore muscolo-scheletrico, che non è diverso dall'esperienza nella popolazione adulta.

Non ci sono dati sufficienti per valutare ulteriormente l'uso di filgrastim in soggetti pediatrici.

Altre popolazioni speciali

Anziani

Non sono state osservate differenze di sicurezza o di efficacia tra i soggetti di oltre 65 anni di età rispetto ai giovani adulti (> 18 anni) sottoposti a chemioterapia citotossica e l'esperienza clinica non ha identificato differenze nelle risposte tra pazienti adulti anziani e giovani. Non ci sono dati sufficienti per valutare l'uso di filgrastim in soggetti anziani per altre indicazioni approvate di Grastofil.

Pazienti pediatrici con NCG

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Gli effetti di un sovradosaggio di Grastofil non sono stati stabiliti. Con l'interruzione della terapia con filgrastim si ottiene generalmente una riduzione del 50% dei neutrofili circolanti entro 1-2 giorni, con ritorno ai livelli normali in 1-7 giorni.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Grastofil è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Effetti farmacodinamici

Il G-CSF umano è una glicoproteina che regola la produzione e il rilascio di neutrofili funzionali dal midollo osseo. Grastofil, che contiene r-metHuG-CSF (filgrastim), induce entro 24 ore un aumento marcato della conta dei neutrofili nel sangue periferico e un incremento meno marcato dei monociti. In alcuni pazienti affetti da NCG, filgrastim può indurre anche un lieve aumento del numero di eosinofili e basofili circolanti rispetto al basale; alcuni di questi pazienti possono presentare eosinofilia o basofilia già prima del trattamento. Alle dosi raccomandate, l'aumento del numero di neutrofili è dose-dipendente. Come dimostrato nelle analisi condotte, i neutrofili prodotti in risposta a filgrastim

mostrano proprietà chemiotattiche e fagocitiche normali o aumentate. Al termine della terapia con filgrastim, il numero di neutrofili circolanti diminuisce del 50% entro 1-2 giorni e raggiunge livelli normali entro 1-7 giorni.

L'uso di filgrastim in pazienti sottoposti a chemioterapia citotossica riduce in misura significativa l'incidenza, la gravità e la durata della neutropenia e della neutropenia febbrile. Il trattamento con filgrastim riduce in misura significativa la durata della neutropenia febbrile, l'uso di antibiotici e il ricovero ospedaliero dopo chemioterapia di induzione per leucemia mieloide acuta o terapia mieloablattiva seguita da trapianto di midollo osseo. In entrambi i casi, l'incidenza della febbre e delle infezioni documentate non è stata ridotta. La durata della febbre non è stata ridotta nei pazienti sottoposti a terapia mieloablattiva seguita da trapianto di midollo osseo.

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

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

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

Rischio relativo (IC 95%) di GvHD e TRM in seguito a trattamento con G-CSF dopo trapianto di midollo osseo					
Pubblicazione	Periodo di studio	N	GvHD acuta di grado II - IV	GvHD cronica	TRM
Meta-analisi (2003)	1986 - 2001 ^a	1.198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Studio retrospettivo europeo (2004)	1992 - 2002 ^b	1.789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Studio retrospettivo internazionale (2006)	1995 - 2000 ^b	2.110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

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

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

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

In donatori sani, una dose di 10 microgrammi/kg/die somministrata per via sottocutanea per 4-5 giorni consecutivi consente di raccogliere $\geq 4 \times 10^6$ cellule CD34⁺/kg p.c. del ricevente nella maggior parte dei donatori dopo due leucaferesi.

L'uso di filgrastim in pazienti, bambini o adulti con NCG (neutropenia congenita grave, ciclica e idiopatica) induce un incremento prolungato dell'ANC nel sangue periferico e una riduzione degli

episodi infettivi e degli eventi correlati.

L'uso di filgrastim in pazienti con infezione da HIV mantiene la conta dei neutrofilo a livelli normali e consente così di somministrare farmaci antivirali e/o altri mielosoppressivi secondo le modalità previste. Non esistono evidenze che la replicazione dell'HIV sia aumentata nei pazienti con infezione da HIV trattati con filgrastim.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione sottocutanea delle dosi raccomandate, le concentrazioni sieriche si sono mantenute a valori superiori a 10 ng/mL per 8-16 ore.

Distribuzione

Il volume di distribuzione nel sangue ammonta a circa 150 mL/kg.

Eliminazione

È stato dimostrato che la clearance di filgrastim segue una farmacocinetica di primo ordine dopo somministrazione sia sottocutanea, sia endovenosa. L'emivita sierica di eliminazione di filgrastim ammonta a circa 3,5 ore e la clearance è di circa 0,6 mL/min/kg. L'infusione continua di filgrastim per un periodo massimo di 28 giorni in pazienti recentemente sottoposti a trapianto di midollo osseo autologo non ha evidenziato alcun accumulo del medicinale; le emivite di eliminazione sono state paragonabili.

Linearità

Esiste una correlazione lineare positiva tra la dose e la concentrazione sierica di filgrastim, sia dopo somministrazione endovenosa, sia dopo somministrazione sottocutanea.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Filgrastim è stato esaminato in studi di tossicità a dosi ripetute della durata massima di 1 anno che hanno evidenziato variazioni attribuibili agli effetti farmacologici attesi, compresi gli incrementi dei leucociti, l'iperplasia mieloide del midollo osseo, la granulopoiesi extramidollare e l'ingrossamento della milza. Tutte le alterazioni sono risultate reversibili dopo l'interruzione del trattamento.

Gli effetti di filgrastim sullo sviluppo prenatale sono stati studiati nel ratto e nel coniglio. La somministrazione endovenosa di filgrastim (80 µg/kg/die) nei conigli durante l'organogenesi è risultata tossica per la madre e sono state osservate un incremento degli aborti spontanei e delle perdite post-impianto e una diminuzione della grandezza media della figliata viva e del peso fetale.

Sulla base dei dati riportati per un altro prodotto a base di filgrastim simile a Grastofil, sono stati osservati risultati simili con l'aggiunta di un incremento delle malformazioni fetali alla dose di 100 µg/kg/die, una dose tossica per le madri corrispondente a un'esposizione sistemica pari a circa 50-90 volte le esposizioni osservate nei pazienti trattati con la dose clinica di 5 µg/kg/die. In questo studio il livello di dose a cui non sono stati osservati eventi avversi in termini di tossicità embrionofetale è stato pari a 10 µg/kg/die, corrispondente a un'esposizione sistemica di circa 3-5 volte le esposizioni osservate nei pazienti trattati con la dose clinica.

Nelle ratte gravide non è stata osservata tossicità materna o fetale a dosi fino a 575 µg/kg/die. Nella prole delle ratte che avevano ricevuto filgrastim durante i periodi perinatale e di allattamento sono

stati osservati ritardi della differenziazione esterna e della crescita (≥ 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$) e una percentuale di sopravvivenza leggermente ridotta (100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$).

Non sono stati osservati effetti di filgrastim sulla fertilità dei ratti maschi o femmine.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido acetico glaciale
Sodio idrossido
Sorbitolo (E420)
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Dopo la diluizione, filgrastim può essere assorbito dal vetro e dai materiali plastici.

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

6.3 Periodo di validità

3 anni

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.
Conservare la siringa nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Una singola esposizione accidentale a temperatura di congelamento non ha effetti negativi sulla stabilità di Grastofil. Se l'esposizione ha avuto una durata superiore a 24 ore o se è stato congelato ripetutamente, Grastofil non deve essere usato.

Entro il periodo di validità e per l'impiego ambulatoriale, il paziente può rimuovere Grastofil dal frigorifero e conservarlo a temperatura ambiente (non al di sopra di 25°C) per una sola volta e fino a 15 giorni. Al termine di questo periodo, Grastofil non deve essere più messo in frigorifero e deve essere smaltito in conformità alla normativa locale vigente.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa preriempita in vetro tipo I con all'estremità un ago fisso in acciaio inossidabile e stampata sul corpo una scala graduata con 40 tacche da 0,1 mL a 1 mL. Il cappuccio dell'ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (latex, vedere paragrafo 4.4). Ogni siringa preriempita contiene 0,5 mL di soluzione.

Confezioni: scatole contenenti 1 o 5 siringhe preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Se necessario, Grastofil può essere diluito in glucosio al 5% di soluzione iniettabile/per infusione. In ogni caso non è raccomandata la diluizione a una concentrazione finale inferiore a 0,2 MU (2 µg) per mL.

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

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

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

Grastofil non contiene conservanti. Considerando un possibile rischio di contaminazione microbica, le siringhe pre-riempite di Grastofil sono solamente monouso.

Diluito con glucosio al 5%, Grastofil è compatibile con il vetro e con diversi materiali plastici come PVC, poliolefina (un copolimero di polipropilene e polietilene) e polipropilene.

Smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 ottobre 2013
Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE (I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

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

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Apotex Nederland B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Paesi Bassi

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Grastofil 30 MU/0,5 mL soluzione iniettabile/per infusione in siringa preriempita
filgrastim

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa da 0,5 mL di soluzione contiene 30 MU (300 microgrammi) di filgrastim
(600 microgrammi/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acido acetico glaciale, sodio idrossido, sorbitolo (E420), polisorbato 80 e acqua per preparazioni
iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile/per infusione
1 siringa preriempita (0,5 mL)
5 siringhe preriempite (0,5 mL)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Esclusivamente monouso.
Non agitare.
Uso sottocutaneo e uso endovenoso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

La soluzione diluita di Grastofil per infusione deve essere utilizzata entro 24 ore se conservata a
temperature comprese tra 2°C e 8°C.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.
Tenere la siringa nell'imballaggio esterno per tenerlo al riparo dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Paesi Bassi

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

EU/1/13/877/001 1 siringa preriempita
EU/1/13/877/002 5 siringhe preriempite

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Grastofil 30 MU/0,5 mL

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Grastofil 30 MU/0,5 mL soluzione iniettabile/per infusione in siringa preriempita
filgrastim
SC/EV

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,5 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Grastofil 48 MU/0,5 mL soluzione iniettabile/per infusione in siringa preriempita
filgrastim

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa da 0,5 mL di soluzione contiene 48 MU (480 microgrammi) di filgrastim
(960 microgrammi/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acido acetico glaciale, sodio idrossido, sorbitolo (E420), polisorbato 80 e acqua per preparazioni
iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile/per infusione
1 siringa preriempita (0,5 mL)
5 siringhe preriempite (0,5 mL)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Esclusivamente monouso.
Non agitare.
Uso sottocutaneo e uso endovenoso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.
Tenere la siringa nell'imballaggio esterno per tenerlo al riparo dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Paesi Bassi

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

EU/1/13/877/003 1 siringa preriempita
EU/1/13/877/004 5 siringhe preriempite

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Grastofil 48 MU/0,5 mL

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Grastofil 48 MU/0,5 mL soluzione iniettabile/per infusione in siringa preriempita
filgrastim
SC/EV

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,5 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Grastofil 30 MU/0,5 mL soluzione iniettabile/per infusione in siringa preriempita filgrastim

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, o al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, o al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Grastofil e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Grastofil
3. Come usare Grastofil
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Grastofil
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Grastofil e a cosa serve

Che cos'è Grastofil

Grastofil contiene il principio attivo filgrastim. Grastofil è un fattore di crescita dei globuli bianchi (fattore stimolante le colonie granulocitarie) e appartiene a un gruppo di medicinali denominati citochine. I fattori di crescita sono proteine sintetizzate naturalmente dall'organismo, ma possono anche essere prodotte con le biotecnologie e utilizzate come medicinale. Grastofil stimola il midollo osseo a produrre un numero maggiore di globuli bianchi.

Il numero dei globuli bianchi può diminuire (neutropenia) per diverse ragioni, rendendo meno efficaci le difese dell'organismo contro le infezioni. Filgrastim stimola il midollo osseo (il tessuto nel quale vengono prodotte nuove cellule del sangue) a produrre un numero maggiore di globuli bianchi, che aiutano a combattere le infezioni.

A cosa serve Grastofil

Il medico le ha prescritto Grastofil, utilizzato per trattare la neutropenia, una malattia in cui l'organismo produce un numero insufficiente di neutrofili. La neutropenia può essere una malattia di lunga durata, in cui il suo organismo non produce un numero sufficiente di neutrofili oppure che potrebbe essere causata da farmaci utilizzati per trattare il cancro. In alcuni casi, il suo organismo potrebbe produrre un numero sufficiente di neutrofili, ma nell'ambito del suo trattamento antitumorale, il suo medico potrebbe volere aumentare il numero di determinate cellule del sangue (cellule CD34) e raccoglierle. La raccolta avviene utilizzando un processo denominato aferesi. Le cellule prelevate vengono poi restituite al suo organismo nel caso lei sia sottoposto a trattamento antitumorale a dosi molto elevate, in modo da riportare più rapidamente la sua conta ematica a livelli normali. Il medico le spiegherà le ragioni del trattamento con Grastofil.

Grastofil può essere usato:

- per aumentare il numero di globuli bianchi dopo una chemioterapia e migliorare quindi la prevenzione delle infezioni;

- per aumentare il numero di globuli bianchi dopo un trapianto di midollo osseo e aiutare a prevenire le infezioni;
- per aumentare il numero di globuli bianchi in caso di neutropenia cronica grave e aiutare a prevenire le infezioni;
- nei pazienti con infezione da HIV in stadio avanzato per ridurre il rischio di infezioni;
- prima di una chemioterapia a dosi elevate per indurre il midollo osseo a produrre un numero maggiore di cellule staminali, che possono essere prelevate e somministrate nuovamente dopo il trattamento. Queste cellule possono essere prelevate a lei o a un donatore. Le cellule staminali raggiungono il midollo osseo e producono le cellule del sangue.

2. Cosa deve sapere prima di usare Grastofil

Non usi Grastofil

- se è allergico a filgrastim o a uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Grastofil.

Informi il medico prima di iniziare il trattamento **se soffre di**:

- osteoporosi (una malattia delle ossa),
- anemia falciforme, perché filgrastim può scatenare una crisi falcemica.

Si rivolga immediatamente al medico durante il trattamento con Grastofil se:

- sviluppa segni improvvisi di allergia come eruzione, prurito o orticaria sulla pelle, gonfiore del viso, delle labbra, della lingua o di altre parti del corpo, respiro corto, respiro sibilante o difficoltà a respirare, dal momento che possono essere i segni di una reazione allergica grave (ipersensibilità).
- compaiono gonfiore al viso o alle caviglie, sangue nelle urine o urine di colore marrone o se nota che urina meno del solito (glomerulonefrite).
- compare dolore alla parte superiore sinistra del ventre (addome), dolore sotto il lato sinistro delle costole o dolore all'apice della spalla (possono essere sintomi di ingrossamento della milza (splenomegalia) o di possibile rottura della milza).
- osserva sanguinamenti o lividi insoliti (possono essere sintomi di una riduzione delle piastrine del sangue (trombocitopenia) con riduzione della capacità del sangue a coagulare).

È stata segnalata raramente infiammazione dell'aorta (il grande vaso sanguigno che trasporta il sangue dal cuore al resto dell'organismo) in pazienti oncologici e persone sane. I sintomi possono includere febbre, dolore addominale, malessere, dolore alla schiena e aumento dei marcatori dell'infiammazione. Informi il medico se si presentano tali sintomi.

Perdita di risposta a filgrastim

Se con il trattamento con filgrastim riscontra una perdita di risposta o l'impossibilità di mantenere la risposta, il medico indagherà i motivi, compresa la possibilità che lei abbia sviluppato anticorpi che neutralizzano l'attività di filgrastim.

Il medico può volerla controllare attentamente, vedere paragrafo 4 del foglio illustrativo.

Se soffre di neutropenia cronica grave, può essere a rischio di sviluppare un tumore del sangue (leucemia, sindrome mielodisplastica (SMD)). Deve discutere con il medico del rischio di sviluppare tumori del sangue e di quali esami devono essere effettuati. Se sviluppa o è probabile che sviluppi tumori del sangue, non deve usare Grastofil, a meno che il medico non glielo abbia indicato. Se dona cellule staminali, deve avere un'età compresa tra 16 e 60 anni.

Faccia particolare attenzione con altri medicinali che stimolano i globuli bianchi

Grastofil appartiene al gruppo dei medicinali che stimolano la produzione di globuli bianchi. L'operatore sanitario deve registrare sempre il nome esatto del medicinale che sta usando.

Altri medicinali e Grastofil

Non deve ricevere Grastofil nelle 24 ore precedenti e le 24 ore dopo aver ricevuto la chemioterapia.

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Grastofil non è stato studiato nelle donne in gravidanza o che allattano.

È importante che informi il medico se:

- è in corso una gravidanza o sta allattando,
- se sospetta o
- sta pianificando una gravidanza.

Se entra in gravidanza durante il trattamento con Grastofil, informi il medico.

A meno che il medico non la consigli diversamente, se usa Grastofil deve interrompere l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Grastofil può lievemente avere un effetto minore sulla capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari. Questo medicinale può causare capogiro. Prima di guidare o usare macchinari, è opportuno attendere e vedere come si sente dopo avere assunto Grastofil.

Grastofil contiene sorbitolo

Grastofil contiene 50 mg di sorbitolo in ogni ml.

Il sorbitolo è una fonte di fruttosio. Se il medico ha diagnosticato a lei (o al bambino) l'intolleranza ereditaria al fruttosio, una rara malattia genetica, lei (o il bambino) non deve prendere questo medicinale. I pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non riescono a trasformare il fruttosio, il cui accumulo può causare gravi effetti indesiderati.

Deve informare il medico prima di ricevere questo medicinale se lei (o suo figlio) soffre di IEF o se suo figlio non può più assumere cibi o bevande dolci a causa della comparsa di nausea, vomito o effetti fastidiosi come meteorismo, crampi allo stomaco o diarrea.

Grastofil contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

La siringa preriempita di Grastofil contiene gomma naturale secca

Il cappuccio dell'ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice) che può causare reazioni allergiche.

3. Come usare Grastofil

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico, l'infermiere o il farmacista.

La dose abituale di Grastofil varia in base alla malattia di cui soffre e al peso corporeo. Il medico le dirà quanto Grastofil deve prendere.

Dose

Grastofil e neutropenia (basso numero di un particolare tipo di globuli bianchi) associata a chemioterapia

La dose abituale è di 0,5 milioni di unità (5 microgrammi) per chilogrammo di peso corporeo al giorno. Ad esempio, se lei pesa 60 chilogrammi la sua dose giornaliera è di 30 milioni di unità (300 microgrammi). Il trattamento con Grastofil dura in genere circa 14 giorni. Per alcune malattie, tuttavia, può essere necessario un trattamento più lungo, della durata massima di circa un mese.

Grastofil e trapianto di midollo osseo

La dose iniziale abituale è 1 milione di unità (10 microgrammi) per chilogrammo di peso corporeo al giorno, somministrato per infusione. Ad esempio, se pesa 60 chili, la sua dose giornaliera è di 60 milioni di unità (600 microgrammi). Normalmente si riceverà la prima dose di Grastofil almeno 24 ore dopo la chemioterapia e almeno 24 ore dopo aver ricevuto il trapianto di midollo osseo. Il medico potrà effettuare determinate analisi del sangue per verificare l'effetto del trattamento e stabilirne la durata.

Grastofil e neutropenia cronica grave (basso numero di un particolare tipo di globuli bianchi)

La dose iniziale abituale è compresa tra 0,5 milioni di unità (5 microgrammi) e 1,2 milioni di unità (12 microgrammi) per chilogrammo di peso corporeo al giorno, in dose singola o in dose frazionata. Il medico potrà effettuare determinate analisi del sangue per verificare l'effetto del trattamento con Grastofil e stabilire la dose più indicata per lei. In caso di neutropenia è necessario un trattamento prolungato con Grastofil.

Grastofil e neutropenia (basso numero di un particolare tipo di globuli bianchi) in pazienti con infezione da HIV

La dose iniziale abituale è compresa tra 0,1 milioni di unità (1 microgrammo) e 0,4 milioni di unità (4 microgrammi) per chilogrammo di peso corporeo al giorno. Il medico potrà effettuare determinate analisi del sangue per verificare l'effetto del trattamento con Grastofil. Una volta che il numero di globuli bianchi nel sangue è tornato a valori normali, è possibile ridurre la frequenza di somministrazione a meno di una volta al giorno. Per mantenere il numero di globuli bianchi nel sangue su valori normali può essere necessario un trattamento prolungato con Grastofil.

Grastofil e trapianto di cellule staminali del sangue periferico (cellule staminali prelevate dal sangue per utilizzarle nel trapianto di midollo osseo)

Se dona le cellule staminali per sé stesso, la dose abituale è compresa tra 0,5 milioni di unità (5 microgrammi) e 1 milione di unità (10 microgrammi) per chilogrammo di peso corporeo al giorno. Il trattamento con Grastofil durerà fino a 2 settimane. Il medico analizzerà regolarmente il sangue per stabilire il momento più opportuno per il prelievo delle cellule staminali.

Se dona cellule staminali per un'altra persona, la dose abituale è 1 milione di unità (10 microgrammi) per chilogrammo di peso corporeo al giorno. Il trattamento con Grastofil durerà da 4 a 5 giorni. Il medico effettuerà analisi del sangue a intervalli regolari per stabilire il momento più opportuno per il prelievo delle cellule staminali.

Come somministrare Grastofil

Grastofil viene in genere somministrato tramite iniezione quotidiana nel tessuto situato direttamente sotto la pelle (cioè tramite iniezione sottocutanea). Può essere somministrato anche tramite iniezione lenta quotidiana in una vena (cioè tramite infusione endovenosa).

Se riceve il medicinale tramite iniezione sottocutanea, il medico può suggerirle di imparare a iniettarsi

il medicinale da solo. Il medico o l'infermiere le mostreranno come fare (vedere le informazioni sull'autoiniezione al termine del foglio illustrativo). Non cerchi di iniettarsi da solo il medicinale senza essere stato addestrato. Alcune informazioni necessarie sono riportate al termine di questo foglio illustrativo, ma il trattamento corretto della malattia di cui soffre richiede una stretta e costante cooperazione con il proprio medico.

Per quanto tempo devo prendere Grastofil?

Deve prendere Grastofil finché la conta dei globuli bianchi non si sia normalizzata. A intervalli regolari verranno effettuate analisi del sangue per controllare il numero dei globuli bianchi. Il medico le dirà per quanto tempo dovrà prendere Grastofil.

Uso nei bambini e negli adolescenti

Grastofil viene usato per il trattamento dei bambini e degli adolescenti sottoposti a chemioterapia o che soffrono di una grave riduzione della conta dei globuli bianchi (neutropenia). La dose da utilizzare nei bambini e negli adolescenti sottoposti a chemioterapia è identica a quella degli adulti.

Istruzioni per l'iniezione di Grastofil

Questo paragrafo contiene informazioni su come iniettarsi da solo Grastofil.

Importante: non cerchi di iniettarsi il medicinale da solo senza essere stato addestrato dal medico o dall'infermiere.

Grastofil viene iniettato nel tessuto situato direttamente sotto la pelle. Questa tecnica è denominata iniezione sottocutanea.

Materiali necessari

Per effettuare l'iniezione sottocutanea ha bisogno di:

- una nuova siringa preriempita di Grastofil; e
- batuffoli imbevuti di alcool o simili.

Cosa devo fare prima di effettuare l'autoiniezione sottocutanea di Grastofil?

1. Prelevare la siringa dal frigorifero. Lasciar riposare la siringa a temperatura ambiente (da 15°C a 25°C) per circa 30 minuti o tenere delicatamente in mano la siringa preriempita per alcuni minuti. Così facendo, l'iniezione sarà più confortevole. Non riscaldi Grastofil in altro modo (ad esempio, non lo riscaldi nel forno a microonde o in acqua calda).
2. Non agiti la siringa preriempita.
3. Non tolga il cappuccio dell'ago finché non è pronto per l'iniezione.
4. Si lavi le mani con cura.
5. Cerchi una superficie comoda, ben illuminata e pulita e riponga tutto l'occorrente a portata di mano.

Come preparare l'iniezione di Grastofil?

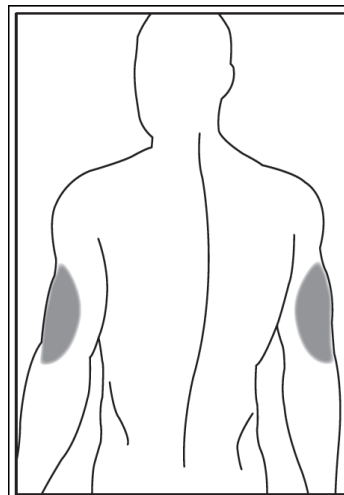
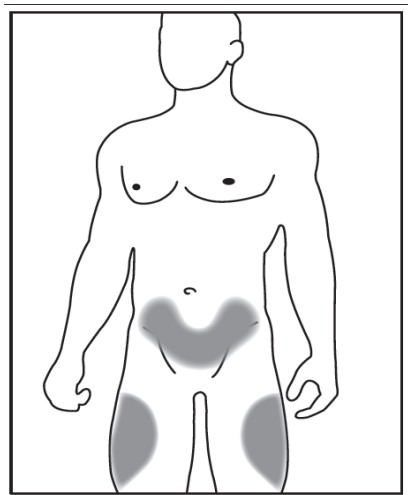
Prima di iniettare Grastofil deve procedere come segue:

1. Per evitare di piegare l'ago, rimuova delicatamente il cappuccio dall'ago senza ruotarlo.
2. Non tocchi l'ago e non spinga lo stantuffo.
3. Può notare una piccola bolla d'aria nella siringa preriempita. Non deve rimuovere la bolla d'aria prima dell'iniezione. L'iniezione della soluzione contenente la bolla d'aria è innocua.
4. La siringa di Grastofil ha una scala graduata sul corpo stesso della siringa. Tenga la siringa con l'ago rivolto verso l'alto. Spinga lentamente lo stantuffo fino al numero (espresso in mL) corrispondente alla dose di Grastofil che il medico le ha prescritto.
5. Ora può utilizzare la siringa preriempita.

Dove effettuare l'iniezione?

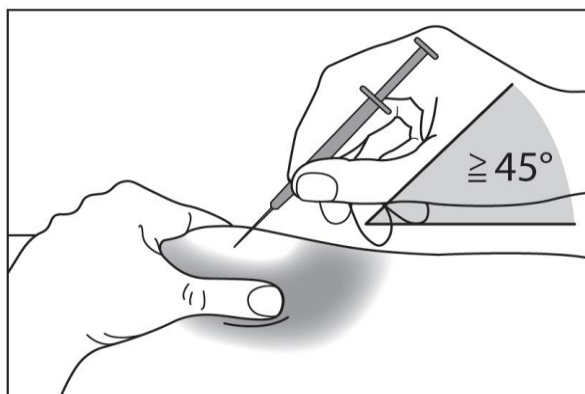
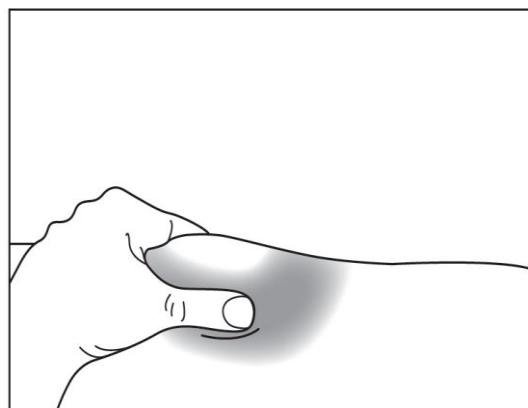
Le sedi più adatte per l'iniezione sono la parte superiore della coscia e l'addome. Se qualcun altro effettua l'iniezione, può essere utilizzata anche la parte posteriore del braccio.

Può cambiare la sede di iniezione se nota che l'area è arrossata o ferita.



Come effettuare l'autoiniezione?

1. Disinfetti la pelle con un batuffolo di alcool e prenda una piega cutanea tra pollice e indice (senza stringere la pelle).
2. Inserisca l'ago a fondo nella pelle, come le è stato mostrato dall'infermiere o dal medico.
3. Tiri leggermente lo stantuffo per controllare che non sia stato punto un vaso sanguigno. Se vede sangue nella siringa, estraiga l'ago e lo inserisca in un altro punto.
4. Prema sullo stantuffo esercitando una pressione lenta e costante, sempre con la piega cutanea tra le dita, finché la siringa è vuota.
5. Estraiga l'ago e lasci andare la pelle. Non rimetta il cappuccio sugli aghi usati, potrebbe pungersi accidentalmente.
6. Se nota una goccia di sangue, può rimuoverla delicatamente con un batuffolo o un tampone di cotone. Non sfregi la sede di iniezione. Se necessario, può coprire la sede di iniezione con un cerotto.
7. Ogni siringa deve essere utilizzata per una sola iniezione. Non usi i residui di Grastofil eventualmente rimasti nella siringa.



Ricordi: per qualsiasi problema, non esiti a chiedere aiuto e consiglio al medico o all'infermiere.

Se usa più Grastofil di quanto deve

Se usa più Grastofil di quanto deve, contatti al più presto il medico o il farmacista.

Se dimentica di usare Grastofil

Se ha dimenticato un'iniezione, contatti il medico il prima possibile.

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza di un'iniezione. Contatti il medico per informarsi sul momento di iniettare la dose successiva.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi immediatamente il medico durante il trattamento se

- compare una reazione allergica comprendente debolezza, calo della pressione del sangue, difficoltà a respirare, gonfiore del viso (anafilassi), eruzione cutanea, eruzione con prurito (orticaria), gonfiore del viso, delle labbra, della bocca, della lingua o della gola (angioedema) e respiro corto (dispnea).
- compaiono tosse, febbre e difficoltà a respirare (dispnea), perché può essere un segno di sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS).
- compare un danno ai reni (glomerulonefrite). Nei pazienti che ricevevano filgrastim sono stati osservati danni ai reni. Si rivolga immediatamente al medico se compaiono gonfiore al viso o alle caviglie, sangue nelle urine o urine di colore marrone o se nota che urina meno del solito.
- compaiono uno o una combinazione dei seguenti effetti indesiderati:
 - gonfiore o rigonfiamento, che possono essere associati a ritenzione idrica, difficoltà respiratorie, gonfiore addominale e senso di pienezza, generale senso di stanchezza.Questi sintomi generalmente si sviluppano rapidamente.

Può trattarsi di una condizione chiamata "Sindrome da Aumentata Permeabilità Capillare" che provoca la fuoriuscita di sangue dai piccoli vasi sanguigni nel suo corpo e che necessita di cure mediche urgenti.

- ha una qualsiasi combinazione dei seguenti sintomi:
 - febbre, o brividi, o intensa sensazione di freddo, alta frequenza cardiaca, confusione o disorientamento, affanno, dolore o fastidio estremo e pelle umida o sudata.Questi possono essere sintomi di una condizione chiamata "sepsi" (o "avvelenamento del sangue"), un'infezione severa con risposta infiammatoria in tutto il corpo che può essere potenzialmente fatale e richiede un intervento medico urgente.
- compare dolore alla parte superiore sinistra del ventre (addome), dolore sotto il lato sinistro delle costole o dolore all'apice della spalla, perché può esserci un problema a carico della milza (ingrossamento della milza (splenomegalia) o rottura della milza).
- viene trattato per neutropenia cronica grave e ha sangue nelle urine (ematuria). Se manifesta questo effetto indesiderato o se ha proteine nelle urine (proteinuria), il medico potrà effettuare l'esame delle urine a intervalli regolari.

Un effetto indesiderato comune di Grastofil è il dolore ai muscoli o alle ossa (dolore muscoloscheletrico), che può essere alleviato con l'assunzione di normali antidolorifici (analgesici). Nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali o di midollo osseo può verificarsi la malattia del trapianto verso l'ospite (GvHD), cioè una reazione delle cellule del donatore nei confronti del paziente che riceve il trapianto; i segni e sintomi comprendono eruzione cutanea sul palmo delle mani o sulla pianta dei piedi e ulcere e lesioni nella bocca, nell'intestino, nel fegato, sulla pelle o negli occhi, nei polmoni, nella vagina e nelle articolazioni.

Nei donatori sani di cellule staminali si può osservare un aumento dei globuli bianchi (leucocitosi) e una riduzione della piastrine, che riduce la capacità del sangue a coagulare (trombocitopenia); il medico controllerà questa reazione.

Effetti indesiderati molto comuni (che possono colpire più di 1 soggetto su 10)

- riduzione delle piastrine che riduce la capacità del sangue a coagulare (trombocitopenia)
- bassa conta di globuli rossi (anemia)
- mal di testa
- diarrea
- vomito
- nausea
- inusuale caduta o assottigliamento dei capelli (alopecia)
- stanchezza (affaticamento)
- lesioni e gonfiore del rivestimento del tratto digerente compreso tra la bocca e l'ano (infiammazione della mucosa)
- febbre (piressia)

Effetti indesiderati comuni (che possono colpire fino a 1 soggetto su 10)

- infiammazione dei polmoni (bronchite)
- infezione delle vie respiratorie superiori
- infezione delle vie urinarie
- riduzione dell'appetito
- difficoltà a dormire (insonnia)
- capogiro
- sensibilità ridotta, in particolare sulla pelle (ipoestesia)
- formicolio o intorpidimento alle mani o ai piedi (parestesia)
- bassa pressione del sangue (ipotensione)
- alta pressione del sangue (ipertensione)
- tosse
- emissione di sangue con la tosse (emottisi)
- dolore in bocca e in gola (dolore orofaringeo)
- sanguinamento dal naso (epistassi)
- stitichezza
- dolore orale
- ingrossamento del fegato (epatomegalia)
- eruzione cutanea
- arrossamento della pelle (eritema)
- spasmo muscolare
- dolore alla minzione (disuria)
- dolore al torace
- dolore
- debolezza generalizzata (astenia)
- sensazione generale di malessere (malore)
- gonfiore alle mani e ai piedi (edema periferico)
- aumento di determinati enzimi nel sangue
- alterazioni della composizione chimica del sangue
- reazione da trasfusione

Effetti indesiderati non comuni (che possono colpire fino a 1 soggetto su 100)

- aumento dei globuli bianchi (leucocitosi)
- reazione allergica (ipersensibilità)
- rigetto del trapianto di midollo osseo (malattia del trapianto verso l'ospite)
- livelli elevati di acido urico nel sangue, che possono causare la gotta (iperuricemia) (aumento dell'acido urico nel sangue)

- danno al fegato causato dal blocco delle piccole vene del fegato (malattia veno-occlusiva)
- funzione insufficiente dei polmoni, che causa affanno (insufficienza respiratoria)
- gonfiore e/o accumulo di liquido nei polmoni (edema polmonare)
- infiammazione dei polmoni (pneumopatia interstiziale)
- anomalia alla radiografia dei polmoni (infiltrazione polmonare)
- sanguinamento dal polmone (emorragia polmonare)
- difetto dell'assorbimento di ossigeno nel polmone (ipossia)
- eruzione cutanea con pomfi (eruzione cutanea maculo-papulare)
- malattia che rende le ossa meno dense e quindi più deboli, più fragili e soggette alle fratture (osteoporosi)
- reazione nella sede di iniezione

Effetti indesiderati rari (che possono colpire fino a 1 soggetto su 1.000)

- dolore grave alle ossa, al torace, all'intestino o alle articolazioni (anemia falciforme con crisi falcemica)
- improvvisa reazione allergica potenzialmente fatale (reazione anafilattica)
- dolore e gonfiore alle articolazioni, simile alla gotta (pseudogotta)
- alterazione della regolazione dei liquidi nell'organismo, che può causare gonfiori (disturbi del volume idrico)
- infiammazione dei vasi sanguigni nella pelle (vasculite cutanea)
- lesioni rilevate violacee e dolorose agli arti e talvolta al viso e al collo, con febbre (sindrome di Sweet)
- peggioramento dell'artrite reumatoide
- alterazioni inusuali delle urine
- riduzione della densità ossea
- Infiammazione dell'aorta (il grande vaso sanguigno che trasporta il sangue dal cuore al resto dell'organismo), vedere paragrafo 2.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Grastofil

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone esterno e sulla siringa preriempita dopo l'abbreviazione SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

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

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

Grastofil può essere tenuto fuori dal frigorifero e lasciato a temperatura ambiente (tuttavia, non al di sopra di 25°C) per un singolo periodo massimo di 15 giorni che termina entro la data di scadenza indicata in etichetta. Quando Grastofil è stato lasciato a temperatura ambiente non deve essere rimesso in frigorifero. Le siringhe di Grastofil che sono rimaste fuori dal frigorifero per più di 15 giorni non devono essere usate e devono essere smaltite in conformità alla normativa locale vigente.

Non usare Grastofil se si nota che è torbido, o c'è cambiamento di colore o se contiene particelle.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Grastofil

- Il principio attivo è il filgrastim. Ogni mL di soluzione contiene 60 milioni di unità (MU) (equivalenti a 600 microgrammi [μg]) di filgrastim. Ogni siringa preriempita contiene 30 MU (300 μg) di filgrastim in 0,5 mL di soluzione.
- Gli altri componenti sono acido acetico glaciale, idrossido di sodio, sorbitolo (E420), polisorbato 80 e acqua per preparazioni iniettabili. Vedere paragrafo 2 “Cosa deve sapere prima di usare Grastofil”.

Descrizione dell'aspetto di Grastofil e contenuto della confezione

Grastofil è una soluzione limpida e incolore iniettabile o per infusione. Viene fornita in siringa preriempita contrassegnata da una scala graduata con 40 tacche da 0,1 mL a 1 mL, con un ago per iniezione. Ogni siringa preriempita contiene 0,5 mL di soluzione.

Grastofil è disponibile in confezioni da 1 e 5 siringhe preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Apotex Nederland B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione.:

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

Lietuva
STADA Arzneimittel AG
Tel +49/6101.603.0

България
STADA Arzneimittel AG
Тел.: +49/6101.603.0

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

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

Magyarország
STADA Arzneimittel AG
Tel.: +49/6101.603.0

Danmark

Malta

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

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il: MM/AAAA

Altre fonti d'informazioni

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

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici o agli operatori sanitari:

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

Se necessario, Grastofil può essere diluito in 5% di glucosio. Diluizione a una concentrazione finale inferiore a 0,2 MU (2 mg) per mL non è raccomandato in qualsiasi momento.

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

Per i pazienti trattati con filgrastim diluito a concentrazioni inferiori a 1,5 MU (15 mcg) per mL, dovrebbe essere aggiunta albumina sierica umana (HSA) ad una concentrazione finale di 2 mg/mL. Esempio: in un volume finale da iniettare pari a 20 mL, dosi totali di filgrastim inferiori a 30 MU (300 mcg) devono essere somministrati con 0,2 mL di 200 mg/mL (20%) soluzione di albumina umana. Quando diluito in 5% glucosio, Grastofil è compatibile con il vetro e materie plastiche compresi PVC, poliolefina (un copolimero di polipropilene e polietilene) e polipropilene.

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Grastofil 48 MU/0,5 mL soluzione iniettabile/per infusione in siringa preriempita filgrastim

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, o al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Grastofil e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Grastofil
3. Come usare Grastofil
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Grastofil
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Grastofil e a cosa serve

Che cos'è Grastofil

Grastofil contiene il principio attivo filgrastim. Grastofil è un fattore di crescita dei globuli bianchi (fattore stimolante le colonie granulocitarie) e appartiene a un gruppo di medicinali denominati citochine. I fattori di crescita sono proteine sintetizzate naturalmente dall'organismo, ma possono anche essere prodotte con le biotecnologie e utilizzate come medicinale. Grastofil stimola il midollo osseo a produrre un numero maggiore di globuli bianchi.

Il numero dei globuli bianchi può diminuire (neutropenia) per diverse ragioni, rendendo meno efficaci le difese dell'organismo contro le infezioni. Filgrastim stimola il midollo osseo (il tessuto nel quale vengono prodotte nuove cellule del sangue) a produrre un numero maggiore di globuli bianchi, che aiutano a combattere le infezioni.

A cosa serve Grastofil

Il medico le ha prescritto Grastofil utilizzato per trattare la neutropenia, una malattia in cui l'organismo produce un numero insufficiente di neutrofili. La neutropenia può essere una malattia di lunga durata, in cui il suo organismo non produce un numero sufficiente di neutrofili oppure che potrebbe essere causata da farmaci utilizzati per trattare il cancro. In alcuni casi, il suo organismo potrebbe produrre un numero sufficiente di neutrofili, ma nell'ambito del suo trattamento antitumorale, il suo medico potrebbe volere aumentare il numero di determinate cellule del sangue (cellule CD34) e raccoglierle. La raccolta avviene utilizzando un processo denominato aferesi. Le cellule prelevate vengono poi restituite al suo organismo nel caso lei sia sottoposta a trattamento antitumorale a dosi molto elevate, in modo da riportare più rapidamente la sua conta ematica a livelli normali. Il medico le spiegherà le ragioni del trattamento con Grastofil.

Grastofil può essere usato:

- per aumentare il numero di globuli bianchi dopo una chemioterapia e migliorare quindi la prevenzione delle infezioni;
- per aumentare il numero di globuli bianchi dopo un trapianto di midollo osseo e aiutare a

- prevenire le infezioni ;
- per aumentare il numero di globuli bianchi in caso di neutropenia cronica grave e aiutare a prevenire le infezioni;
- nei pazienti con infezione da HIV in stadio avanzato per ridurre il rischio di infezioni;
- prima di una chemioterapia a dosi elevate per indurre il midollo osseo a produrre un numero maggiore di cellule staminali, che possono essere prelevate e somministrate nuovamente dopo il trattamento. Queste cellule possono essere prelevate a lei o a un donatore. Le cellule staminali raggiungono il midollo osseo e producono le cellule del sangue.

2. Cosa deve sapere prima di usare Grastofil

Non usi Grastofil

- se è allergico a filgrastim o a uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Grastofil.

Informi il medico prima di iniziare il trattamento **se soffre di**:

- osteoporosi (una malattia delle ossa),
- anemia falciforme, perché filgrastim può scatenare una crisi falcemica.

Si rivolga immediatamente al medico durante il trattamento con Grastofil se:

- sviluppa segni improvvisi di allergia come eruzione, prurito o orticaria sulla pelle, gonfiore del viso, delle labbra, della lingua o di altre parti del corpo, respiro corto, respiro sibilante o difficoltà a respirare, dal momento che possono essere i segni di una reazione allergica grave (ipersensibilità).
- compaiono gonfiore al viso o alle caviglie, sangue nelle urine o urine di colore marrone o se nota che urina meno del solito (glomerulonefrite).
- compare dolore alla parte superiore sinistra del ventre (addome), dolore sotto il lato sinistro delle costole o dolore all'apice della spalla (possono essere sintomi di ingrossamento della milza (splenomegalia) o di possibile rottura della milza).
- osserva sanguinamenti o lividi insoliti (possono essere sintomi di una riduzione delle piastrine del sangue (trombocitopenia) con riduzione della capacità del sangue a coagulare).

È stata segnalata raramente infiammazione dell'aorta (il grande vaso sanguigno che trasporta il sangue dal cuore al resto dell'organismo) in pazienti oncologici e persone sane. I sintomi possono includere febbre, dolore addominale, malessere, dolore alla schiena e aumento dei marcatori dell'infiammazione. Informi il medico se si presentano tali sintomi.

Perdita di risposta a filgrastim

Se con il trattamento con filgrastim riscontra una perdita di risposta o l'impossibilità di mantenere la risposta, il medico indagherà i motivi, compresa la possibilità che lei abbia sviluppato anticorpi che neutralizzano l'attività di filgrastim.

Il medico può volerla controllare attentamente, vedere paragrafo 4 del foglio illustrativo.

Se soffre di neutropenia cronica grave, può essere a rischio di sviluppare un tumore del sangue (leucemia, sindrome mielodisplastica (SMD)). Deve discutere con il medico del rischio di sviluppare tumori del sangue e di quali esami devono essere effettuati. Se sviluppa o è probabile che sviluppi tumori del sangue, non deve usare Grastofil, a meno che il medico non glielo abbia indicato.

Se dona cellule staminali, deve avere un'età compresa tra 16 e 60 anni.

Faccia particolare attenzione con altri medicinali che stimolano i globuli bianchi

Grastofil appartiene al gruppo dei medicinali che stimolano la produzione di globuli bianchi. L'operatore sanitario deve registrare sempre il nome esatto del medicinale che sta usando.

Altri medicinali e Grastofil

Non deve ricevere Grastofil nelle 24 ore precedenti e le 24 ore dopo aver ricevuto la chemioterapia.

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Grastofil non è stato studiato nelle donne in gravidanza o che allattano.

È importante che informi il medico se:

- è in corso una gravidanza o sta allattando,
- se sospetta o
- sta pianificando una gravidanza.

Se entra in gravidanza durante il trattamento con Grastofil, informi il medico.

A meno che il medico non la consigli diversamente, se usa Grastofil deve interrompere l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Grastofil può lievemente avere un effetto minore sulla capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari. Questo medicinale può causare capogiro. Prima di guidare o usare macchinari, è opportuno attendere e vedere come si sente dopo avere assunto Grastofil.

Grastofil contiene sorbitolo

Grastofil contiene 50 mg di sorbitolo in ogni ml. Il sorbitolo è una fonte di fruttosio. Se il medico ha diagnosticato a lei (o al bambino) l'intolleranza ereditaria al fruttosio, una rara malattia genetica, lei (o il bambino) non deve prendere questo medicinale. I pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non riescono a trasformare il fruttosio, il cui accumulo può causare gravi effetti indesiderati.

Deve informare il medico prima di ricevere questo medicinale se lei (o suo figlio) soffre di IEF o se suo figlio non può più assumere cibi o bevande dolci a causa della comparsa di nausea, vomito o effetti fastidiosi come meteorismo, crampi allo stomaco o diarrea.

Grastofil contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

La siringa preriempita di Grastofil contiene gomma naturale secca

Il cappuccio dell'ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice) che può causare reazioni allergiche.

3. Come usare Grastofil

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico, l'infermiere o il farmacista.

La dose abituale di Grastofil varia in base alla malattia di cui soffre e al peso corporeo. Il medico le dirà quanto Grastofil deve prendere.

Dose

Grastofil e neutropenia (basso numero di un particolare tipo di globuli bianchi) associata a

chemioterapia

La dose abituale è di 0,5 milioni di unità (5 microgrammi) per chilogrammo di peso corporeo al giorno. Ad esempio, se lei pesa 60 chilogrammi la sua dose giornaliera è di 30 milioni di unità (300 microgrammi). Il trattamento con Grastofil dura in genere circa 14 giorni. Per alcune malattie, tuttavia, può essere necessario un trattamento più lungo, della durata massima di circa un mese

Grastofil e trapianto di midollo osseo

La dose iniziale abituale è 1 milione di unità (10 microgrammi) per chilogrammo di peso corporeo al giorno, somministrato per infusione. Ad esempio, se pesa 60 chili, la sua dose giornaliera è di 60 milioni di unità (600 microgrammi). Normalmente si riceverà la prima dose di Grastofil almeno 24 ore dopo la chemioterapia e almeno 24 ore dopo aver ricevuto il trapianto di midollo osseo. Il medico potrà effettuare determinate analisi del sangue per verificare l'effetto del trattamento e stabilirne la durata.

Grastofil e neutropenia cronica grave (basso numero di un particolare tipo di globuli bianchi)

La dose iniziale abituale è compresa tra 0,5 milioni di unità (5 microgrammi) e 1,2 milioni di unità (12 microgrammi) per chilogrammo di peso corporeo al giorno, in dose singola o in dose frazionata. Il medico potrà effettuare determinate analisi del sangue per verificare l'effetto del trattamento con Grastofil e stabilire la dose più indicata per lei. In caso di neutropenia è necessario un trattamento prolungato con Grastofil.

Grastofil e neutropenia (basso numero di un particolare tipo di globuli bianchi) in pazienti con infezione da HIV

La dose iniziale abituale è compresa tra 0,1 milioni di unità (1 microgrammo) e 0,4 milioni di unità (4 microgrammi) per chilogrammo di peso corporeo al giorno. Il medico potrà effettuare determinate analisi del sangue per verificare l'effetto del trattamento con Grastofil. Una volta che il numero di globuli bianchi nel sangue è tornato a valori normali, è possibile ridurre la frequenza di somministrazione a meno di una volta al giorno. Per mantenere il numero di globuli bianchi nel sangue su valori normali può essere necessario un trattamento prolungato con Grastofil.

Grastofil e trapianto di cellule staminali del sangue periferico (cellule staminali prelevate dal sangue per utilizzarle nel trapianto di midollo osseo)

Se dona le cellule staminali per sé stesso, la dose abituale è compresa tra 0,5 milioni di unità (5 microgrammi) e 1 milione di unità (10 microgrammi) per chilogrammo di peso corporeo al giorno. Il trattamento con Grastofil durerà fino a 2 settimane. Il medico analizzerà regolarmente il sangue per stabilire il momento più opportuno per il prelievo delle cellule staminali.

Se dona cellule staminali per un'altra persona, la dose abituale è 1 milione di unità (10 microgrammi) per chilogrammo di peso corporeo al giorno. Il trattamento con Grastofil durerà da 4 a 5 giorni. Il medico effettuerà analisi del sangue a intervalli regolari per stabilire il momento più opportuno per il prelievo delle cellule staminali.

Come somministrare Grastofil

Grastofil viene in genere somministrato tramite iniezione quotidiana nel tessuto situato direttamente sotto la pelle (cioè tramite iniezione sottocutanea). Può essere somministrato anche tramite iniezione lenta quotidiana in una vena (cioè tramite infusione endovenosa).

Se riceve il medicinale tramite iniezione sottocutanea, il medico può suggerirle di imparare a iniettarsi il medicinale da solo. Il medico o l'infermiere le mostreranno come fare (vedere le informazioni sull'autoiniezione al termine del foglio illustrativo). Non cerchi di iniettarsi da solo il medicinale senza essere stato addestrato. Alcune informazioni necessarie sono riportate al termine di questo foglio

illustrativo, ma il trattamento corretto della malattia di cui soffre richiede una stretta e costante cooperazione con il proprio medico.

Per quanto tempo devo prendere Grastofil?

Deve prendere Grastofil finché la conta dei globuli bianchi non si sia normalizzata. A intervalli regolari verranno effettuate analisi del sangue per controllare il numero dei globuli bianchi. Il medico le dirà per quanto tempo dovrà prendere Grastofil.

Uso nei bambini e negli adolescenti

Grastofil viene usato per il trattamento dei bambini e degli adolescenti sottoposti a chemioterapia o che soffrono di una grave riduzione della conta dei globuli bianchi (neutropenia). La dose da utilizzare nei bambini e negli adolescenti sottoposti a chemioterapia è identica a quella degli adulti.

Istruzioni per l'iniezione di Grastofil

Questo paragrafo contiene informazioni su come iniettarsi da solo Grastofil.

Importante: non cerchi di iniettarsi il medicinale da solo senza essere stato addestrato dal medico o dall'infermiere.

Grastofil viene iniettato nel tessuto situato direttamente sotto la pelle. Questa tecnica è denominata iniezione sottocutanea.

Materiali necessari

Per effettuare l'iniezione sottocutanea ha bisogno di:

- una nuova siringa preriempita di Grastofil; e
- batuffoli imbevuti di alcool o simili.

Cosa devo fare prima di effettuare l'autoiniezione sottocutanea di Grastofil?

1. Prelevare la siringa dal frigorifero. Lasciar riposare la siringa a temperatura ambiente (da 15°C a 25°C) per circa 30 minuti o tenere delicatamente in mano la siringa preriempita per alcuni minuti. Così facendo, l'iniezione sarà più confortevole. Non riscaldi Grastofil in altro modo (ad esempio, non lo riscaldi nel forno a microonde o in acqua calda).
2. Non agiti la siringa preriempita.
3. Non tolga il cappuccio dell'ago finché non è pronto per l'iniezione.
4. Si lavi le mani con cura.
5. Cerchi una superficie comoda, ben illuminata e pulita e riponga tutto l'occorrente a portata di mano.

Come preparare l'iniezione di Grastofil?

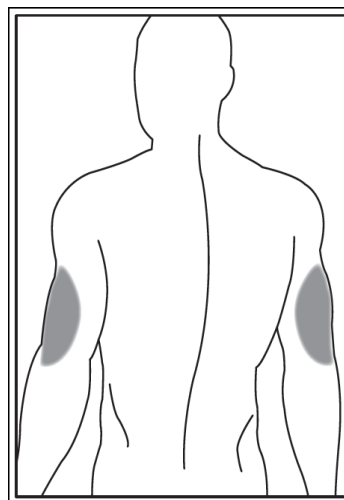
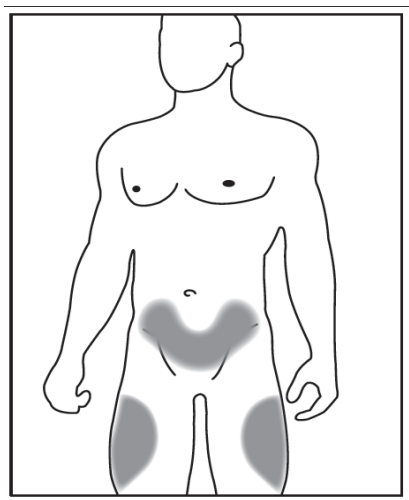
Prima di iniettare Grastofil deve procedere come segue:

1. Per evitare di piegare l'ago, rimuova delicatamente il cappuccio dall'ago senza ruotarlo.
2. Non tocchi l'ago e non spinga lo stantuffo.
3. Può notare una piccola bolla d'aria nella siringa preriempita. Non deve rimuovere la bolla d'aria prima dell'iniezione. L'iniezione della soluzione contenente la bolla d'aria è innocua.
4. La siringa di Grastofil ha una scala graduata sul corpo stesso della siringa. Tenga la siringa con l'ago rivolto verso l'alto. Spinga lentamente lo stantuffo fino al numero (espresso in mL) corrispondente alla dose di Grastofil che il medico le ha prescritto.
5. Ora può utilizzare la siringa preriempita.

Dove effettuare l'iniezione?

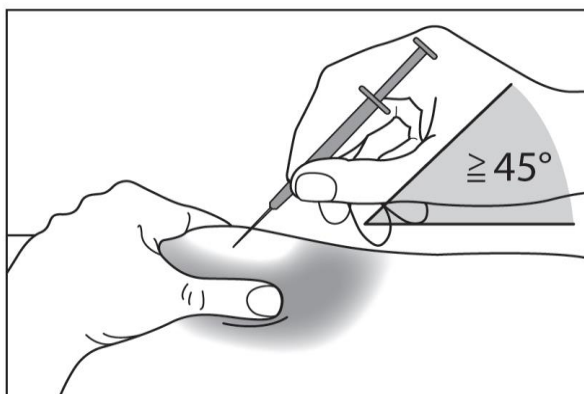
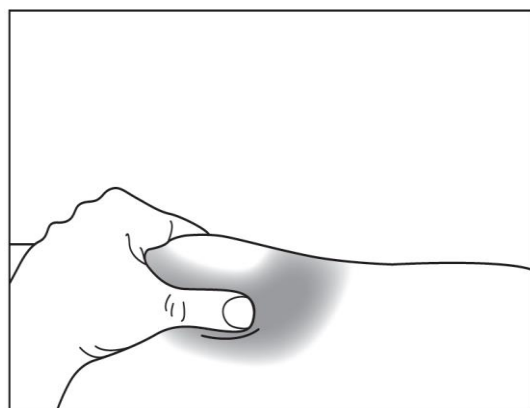
Le sedi più adatte per l'iniezione sono la parte superiore della coscia e l'addome. Se qualcun altro effettua l'iniezione, può essere utilizzata anche la parte posteriore del braccio.

Può cambiare la sede di iniezione se nota che l'area è arrossata o ferita.



Come effettuare l'autoiniezione?

1. Disinfetti la pelle con un batuffolo di alcool e prenda una piega cutanea tra pollice e indice (senza stringere la pelle).
2. Inserisca l'ago a fondo nella pelle, come le è stato mostrato dall'infermiere o dal medico.
3. Tiri leggermente lo stantuffo per controllare che non sia stato punto un vaso sanguigno. Se vede sangue nella siringa, estraiga l'ago e lo inserisca in un altro punto.
4. Prema sullo stantuffo esercitando una pressione lenta e costante, sempre con la piega cutanea tra le dita, finché la siringa è vuota.
5. Estraiga l'ago e lasci andare la pelle. Non rimetta il cappuccio sugli aghi usati, potrebbe pungersi accidentalmente.
6. Se nota una goccia di sangue, può rimuoverla delicatamente con un batuffolo o un tampone di cotone. Non sfregi la sede di iniezione. Se necessario, può coprire la sede di iniezione con un cerotto.
7. Ogni siringa deve essere utilizzata per una sola iniezione. Non usi i residui di Grastofil eventualmente rimasti nella siringa.



Ricordi: per qualsiasi problema, non esiti a chiedere aiuto e consiglio al medico o all'infermiere.

Se usa più Grastofil di quanto deve

Se usa più Grastofil di quanto deve, contatti al più presto il medico o il farmacista.

Se dimentica di usare Grastofil

Se ha dimenticato un'iniezione, contatti il medico il prima possibile.

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza di un'iniezione. Contatti il medico per informarsi sul momento di iniettare la dose successiva.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi immediatamente il medico durante il trattamento se:

- compare una reazione allergica comprendente debolezza, calo della pressione del sangue, difficoltà a respirare, gonfiore del viso (anafilassi), eruzione cutanea, eruzione con prurito (orticaria), gonfiore del viso, delle labbra, della bocca, della lingua o della gola (angioedema) e respiro corto (dispnea).
- compaiono tosse, febbre e difficoltà a respirare (dispnea), perché può essere un segno di sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS).
- compare un danno ai reni (glomerulonefrite). Nei pazienti che ricevevano filgrastim sono stati osservati danni ai reni. Si rivolga immediatamente al medico se compaiono gonfiore al viso o alle caviglie, sangue nelle urine o urine di colore marrone o se nota che urina meno del solito.
- compaiono uno o una combinazione dei seguenti effetti indesiderati:
 - gonfiore o rigonfiamento, che possono essere associati a ritenzione idrica, difficoltà respiratorie, gonfiore addominale e senso di pienezza, generale senso di stanchezza.Questi sintomi generalmente si sviluppano rapidamente.

Può trattarsi di una condizione chiamata "Sindrome da Aumentata Permeabilità Capillare" che provoca la fuoriuscita di sangue dai piccoli vasi sanguigni nel suo corpo e che necessita di cure mediche urgenti.

- ha una qualsiasi combinazione dei seguenti sintomi:
 - febbre, o brividi, o intensa sensazione di freddo, alta frequenza cardiaca, confusione o disorientamento, affanno, dolore o fastidio estremo e pelle umida o sudata.Questi possono essere sintomi di una condizione chiamata "sepsi" (o "avvelenamento del sangue"), un'infezione severa con risposta infiammatoria in tutto il corpo che può essere potenzialmente fatale e richiede un intervento medico urgente.
- compare dolore alla parte superiore sinistra del ventre (addome), dolore sotto il lato sinistro delle costole o dolore all'apice della spalla, perché può esserci un problema a carico della milza (ingrossamento della milza (splenomegalia) o rottura della milza).
- viene trattato per neutropenia cronica grave e ha sangue nelle urine (ematuria). Se manifesta questo effetto indesiderato o se ha proteine nelle urine (proteinuria), il medico potrà effettuare l'esame delle urine a intervalli regolari.

Un effetto indesiderato comune di Grastofil è il dolore ai muscoli o alle ossa (dolore muscoloscheletrico), che può essere alleviato con l'assunzione di normali antidolorifici (analgesici). Nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali o di midollo osseo può verificarsi la malattia del trapianto verso l'ospite (GvHD), cioè una reazione delle cellule del donatore nei confronti del paziente che riceve il trapianto; i segni e sintomi comprendono eruzione cutanea sul palmo delle mani o sulla pianta dei piedi e ulcere e lesioni nella bocca, nell'intestino, nel fegato, sulla pelle o negli occhi, nei polmoni, nella vagina e nelle articolazioni.

Nei donatori sani di cellule staminali si può osservare un aumento dei globuli bianchi (leucocitosi) e una riduzione della piastrine, che riduce la capacità del sangue a coagulare (trombocitopenia); il medico controllerà questa reazione.

Effetti indesiderati molto comuni (che possono colpire più di 1 soggetto su 10)

- riduzione delle piastrine che riduce la capacità del sangue a coagulare (trombocitopenia)
- bassa conta di globuli rossi (anemia)
- mal di testa
- diarrea
- vomito
- nausea
- inusuale caduta o assottigliamento dei capelli (alopecia)
- stanchezza (affaticamento)
- lesioni e gonfiore del rivestimento del tratto digerente compreso tra la bocca e l'ano (infiammazione della mucosa)
- febbre (piressia)

Effetti indesiderati comuni (che possono colpire fino a 1 soggetto su 10)

- infiammazione dei polmoni (bronchite)
- infezione delle vie respiratorie superiori
- infezione delle vie urinarie
- riduzione dell'appetito
- difficoltà a dormire (insonnia)
- capogiro
- sensibilità ridotta, in particolare sulla pelle (ipoestesia)
- formicolio o intorpidimento alle mani o ai piedi (parestesia)
- bassa pressione del sangue (ipotensione)
- alta pressione del sangue (ipertensione)
- tosse
- emissione di sangue con la tosse (emottisi)
- dolore in bocca e in gola (dolore orofaringeo)
- sanguinamento dal naso (epistassi)
- stitichezza
- dolore orale
- ingrossamento del fegato (epatomegalia)
- eruzione cutanea
- arrossamento della pelle (eritema)
- spasmo muscolare
- dolore alla minzione (disuria)
- dolore al torace
- dolore
- debolezza generalizzata (astenia)
- sensazione generale di malessere (malore)
- gonfiore alle mani e ai piedi (edema periferico)
- aumento di determinati enzimi nel sangue
- alterazioni della composizione chimica del sangue
- reazione da trasfusione

Effetti indesiderati non comuni (che possono colpire fino a 1 soggetto su 100)

- aumento dei globuli bianchi (leucocitosi)
- reazione allergica (ipersensibilità)
- rigetto del trapianto di midollo osseo (malattia del trapianto verso l'ospite)
- livelli elevati di acido urico nel sangue, che possono causare la gotta (iperuricemia) (aumento dell'acido urico nel sangue)

- danno al fegato causato dal blocco delle piccole vene del fegato (malattia veno-occlusiva)
- funzione insufficiente dei polmoni, che causa affanno (insufficienza respiratoria)
- gonfiore e/o accumulo di liquido nei polmoni (edema polmonare)
- infiammazione dei polmoni (pneumopatia interstiziale)
- anomalia alla radiografia dei polmoni (infiltrazione polmonare)
- sanguinamento dal polmone (emorragia polmonare)
- difetto dell'assorbimento di ossigeno nel polmone (ipossia)
- eruzione cutanea con pomfi (eruzione cutanea maculo-papulare)
- malattia che rende le ossa meno dense e quindi più deboli, più fragili e soggette alle fratture (osteoporosi)
- reazione nella sede di iniezione

Effetti indesiderati rari (che possono colpire fino a 1 soggetto su 1.000)

- dolore grave alle ossa, al torace, all'intestino o alle articolazioni (anemia falciforme con crisi falcemica)
- improvvisa reazione allergica potenzialmente fatale (reazione anafilattica)
- dolore e gonfiore alle articolazioni, simile alla gotta (pseudogotta)
- alterazione della regolazione dei liquidi nell'organismo, che può causare gonfiore (disturbi del volume idrico)
- infiammazione dei vasi sanguigni nella pelle (vasculite cutanea)
- lesioni rilevate violacee e dolorose agli arti e talvolta al viso e al collo, con febbre (sindrome di Sweet)
- peggioramento dell'artrite reumatoide
- alterazioni inusuali delle urine
- riduzione della densità ossea
- Infiammazione dell'aorta (il grande vaso sanguigno che trasporta il sangue dal cuore al resto dell'organismo), vedere paragrafo 2.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Grastofil

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone esterno e sulla siringa preriempita dopo l'abbreviazione SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

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

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

Grastofil può essere tenuto fuori dal frigorifero e lasciato a temperatura ambiente (tuttavia, non al di sopra di 25°C) per un singolo periodo massimo di 15 giorni che termina entro la data di scadenza indicata in etichetta. Quando Grastofil è stato lasciato a temperatura ambiente non deve essere rimesso in frigorifero. Le siringhe di Grastofil che sono rimaste fuori dal frigorifero per più di 15 giorni non devono essere usate e devono essere smaltite in conformità alla normativa locale vigente.

Non usare Grastofil se si nota che è torbido, o c'è cambiamento di colore o se contiene particelle.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Grastofil

- Il principio attivo è il filgrastim. Ogni mL di soluzione contiene 60 milioni di unità (MU) (equivalenti a 600 microgrammi [μg]) di filgrastim. Ogni siringa preriempita contiene 48 MU (480 μg) di filgrastim in 0,5 mL di soluzione
- Gli altri componenti sono acido acetico glaciale, idrossido di sodio, sorbitolo (E420), polisorbato 80 e acqua per preparazioni iniettabili. Vedere paragrafo 2 “Cosa deve sapere prima di usare Grastofil”.

Descrizione dell'aspetto di Grastofil e contenuto della confezione

Grastofil è una soluzione limpida e incolore iniettabile o per infusione. Viene fornita in siringa preriempita contrassegnata da una scala graduata con 40 tacche da 0,1 mL a 1 mL, con un ago per iniezione. Ogni siringa preriempita contiene 0,5 mL di soluzione.

Grastofil è disponibile in confezioni da 1 e 5 siringhe preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Apotex Nederland B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione.:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

STADA Arzneimittel AG
Tel +49/6101.603.0

България

STADA Arzneimittel AG
Тел.: +49/6101.603.0

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

STADA Arzneimittel AG
Tel.: +49/6101.603.0

Danmark

Malta

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

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il: MM/AAAA

Altre fonti d'informazioni

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

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici o agli operatori sanitari:

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

Se necessario, Grastofil può essere diluito in 5% di glucosio. Diluizione a una concentrazione finale inferiore a 0,2 MU (2 mg) per mL non è raccomandato in qualsiasi momento.

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

Per i pazienti trattati con filgrastim diluito a concentrazioni inferiori a 1,5 MU (15 mcg) per mL, dovrebbe essere aggiunta albumina sierica umana (HSA) ad una concentrazione finale di 2 mg/mL. Esempio: in un volume finale da iniettare pari a 20 mL, dosi totali di filgrastim inferiori a 30 MU (300 mcg) devono essere somministrati con 0,2 mL di 200 mg/mL (20%) soluzione di albumina umana. Quando diluito in 5% glucosio, Grastofil è compatibile con il vetro e materie plastiche compresi PVC, poliolefina (un copolimero di polipropilene e polietilene) e polipropilene.