

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Accofil 30 MU/0,5 ml solution injectable ou pour perfusion en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution contient 60 millions d'unité (MU) (équivalent à 600 microgrammes [μg]) de filgrastim.

Chaque seringue préremplie contient 30 MU (équivalent à 300 microgrammes) de filgrastim dans 0,5 ml de solution injectable ou pour perfusion.

Le filgrastim est un facteur recombinant méthionyl humain stimulant les colonies de granulocytes produite dans *Escherichia coli* (BL21) par la technologie de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire

Chaque ml de solution contient 50 mg de sorbitol (E420).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable ou pour perfusion

Solution claire et incolore.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Accofil est indiqué pour la réduction de la durée de la neutropénie et de l'incidence de la neutropénie fébrile chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception de la leucémie myéloïde chronique et des syndromes myélodysplasiques) et dans la réduction de la durée des neutropénies chez les patients recevant une thérapie myélosuppressive suivie d'une greffe de moelle osseuse et présentant un risque accru de neutropénie sévère prolongée. L'innocuité et l'efficacité d'Accofil sont similaires chez les adultes et les enfants recevant une chimiothérapie cytotoxique.

Accofil est indiqué pour la mobilisation des cellules souches progénitrices (CSP) dans le sang circulant.

Chez les patients, enfants ou adultes, atteints de neutropénie sévère congénitale, cyclique ou idiopathique, avec un taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) $\leq 0,5 \times 10^9/\text{L}$ et des antécédents d'infections sévères ou récurrentes, l'administration à long terme de Accofil est indiquée pour augmenter la numération des neutrophiles et pour réduire l'incidence et la durée des épisodes infectieux.

Accofil est indiqué dans le traitement de la neutropénie persistante (taux de PNN inférieur ou égal à $1,0 \times 10^9/\text{L}$) chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé, afin de réduire le risque d'infection bactérienne lorsque les autres options destinées à corriger la neutropénie sont inadéquates.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Accofil doit être administré exclusivement en collaboration avec un centre d'oncologie ayant de l'expérience dans le traitement avec le facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) et en matière d'hématologie et disposant des équipements diagnostiques nécessaires. Les procédures de mobilisation et d'aphérèse doivent être mises en œuvre en collaboration avec un centre d'oncologie-hématologie ayant une expérience acceptable dans ce domaine et étant capable d'assurer convenablement la surveillance des cellules progénitrices hématopoïétiques.

Posologie

Chimiothérapie cytotoxique standard

La dose recommandée de filgrastim est de 0,5 MU/kg/jour (5 microgrammes/kg/jour). La première dose d'Accofil doit être administrée au plus tôt 24 heures après la chimiothérapie cytotoxique. Lors des études cliniques randomisées, une dose sous-cutanée de 230 microgrammes/m²/jour (4,0 à 8,4 microgrammes/kg/jour) a été utilisée.

L'administration quotidienne de filgrastim doit être poursuivie jusqu'à ce que le nadir attendu du nombre de neutrophiles soit dépassé et que le nombre de neutrophiles soit revenu à la valeur normale. Suite à une chimiothérapie standard pour traiter des tumeurs solides, les lymphomes et les leucémies lymphoïdes, on peut s'attendre à ce que la durée du traitement pour atteindre ces critères s'étende jusqu'à 14 jours. Suite au traitement d'induction et de consolidation pour une leucémie myéloïde aiguë, la durée de traitement peut être significativement prolongée (jusqu'à 38 jours), selon le type, la dose et le schéma posologique de la chimiothérapie cytotoxique utilisée.

Chez les patients traités par chimiothérapie cytotoxique, il est habituel d'observer une augmentation transitoire du nombre de neutrophiles 1 à 2 jour(s) après l'instauration du traitement par le filgrastim. Cependant, afin d'obtenir une réponse thérapeutique durable, il faut continuer le traitement par le filgrastim jusqu'à ce que la date du nadir soit dépassée et que le nombre de neutrophiles se soit normalisé. Il n'est pas recommandé d'interrompre prématurément le traitement par le filgrastim, c'est-à-dire avant la date attendue du nadir pour les neutrophiles.

Chez les patients recevant un traitement myélo-ablatif suivi d'une greffe de moelle osseuse

La dose initiale recommandée de filgrastim est de 1,0 MU/kg/jour (10 microgrammes/kg/jour). La première dose de filgrastim doit être administrée au moins 24 heures après la chimiothérapie cytotoxique et au moins 24 heures après l'injection de moelle osseuse.

Une fois le nadir du nombre de neutrophiles dépassé, la dose quotidienne de filgrastim doit être titrée en fonction de la réponse des neutrophiles, selon le schéma suivant:

Taux de polynucléaires neutrophiles	Ajustement de la dose de filgrastim
> 1,0 x 10 ⁹ /L pendant 3 jours consécutifs	Réduire à 0,5 MU (5 µg)/kg/jour
Puis, si le taux de PNN reste > 1,0 x 10 ⁹ /L pendant 3 jours consécutifs supplémentaires	Arrêter le traitement par le filgrastim
Si le taux de PNN descend en dessous de 1,0 x 10 ⁹ /L au cours du traitement, la dose de filgrastim doit être à nouveau augmentée en suivant les étapes ci-dessus	

PNN = taux de polynucléaires neutrophiles

Pour la mobilisation des cellules souches progénitrices (CSP) dans le sang périphérique chez les patients recevant un traitement myélosuppresseur ou myélo-ablatif suivi d'une greffe de CSP autologues

La dose recommandée de filgrastim, utilisé en monothérapie, pour la mobilisation des CSP est de 1,0 MU (10 µg)/kg/jour administré pendant 5-7 jours consécutifs. Il est alors possible de procéder à 1 ou

2 cytophères(s) aux jours 5 et 6, ce qui est souvent suffisant. Dans d'autres circonstances, des cytophères supplémentaires peuvent être nécessaires. L'administration du filgrastim doit être poursuivie jusqu'à la dernière cytophère.

La dose recommandée de filgrastim pour la mobilisation des CSP suite à une chimiothérapie myélosuppressive est de 0,5 MU (5 µg) /kg/jour administrée quotidiennement à partir du premier jour suivant la fin de la chimiothérapie et jusqu'à ce que le nadir attendu du nombre de neutrophiles soit dépassé et que le taux de neutrophiles se soit normalisé. La cytophère doit être réalisée pendant la période où le taux de PNN augmente de $< 0,5 \times 10^9/L$ à $> 5,0 \times 10^9/L$. Chez les patients qui n'ont pas reçu une chimiothérapie intensive, une seule cytophère est souvent suffisante. Dans les autres cas, des cytophères supplémentaires sont recommandées.

Pour la mobilisation des CSP chez les donneurs sains avant une allogreffe de CSP

La dose recommandée de filgrastim pour la mobilisation des CSP chez les donneurs sains est de 1,0 MU (10 µg)/kg/jour pendant 4-5 jours consécutifs. La cytophère doit être débutée le 5^e jour et poursuivie si nécessaire jusqu'au 6^e jour de façon à recueillir 4×10^6 cellules CD34⁺/kg de masse corporelle (MC) du receveur.

Chez les patients atteints de neutropénie chronique sévère (NCS)

Neutropénie congénitale

La dose initiale recommandée est de 1,2 MU (12 µg)/kg/jour en une dose unique ou en plusieurs doses.

Neutropénie idiopathique ou cyclique

La dose initiale recommandée est de 0,5 MU (5 µg)/kg/jour en une dose unique ou en plusieurs doses.

Ajustement posologique : Le filgrastim doit être administré quotidiennement par injection sous-cutanée jusqu'à ce que le nombre de neutrophiles atteigne et puisse être maintenu au-dessus de $1,5 \times 10^9/L$. Une fois la réponse obtenue, la dose efficace minimale permettant de maintenir ce niveau doit être déterminé. Une administration quotidienne à long terme est nécessaire pour maintenir un nombre adéquat de neutrophiles. Au bout d'une ou deux semaine(s) de traitement, la dose initiale pourra être doublée ou réduite de moitié, selon la réponse du patient. Par la suite, la dose pourra être ajustée individuellement toutes les 1 à 2 semaine(s) afin de maintenir le nombre moyen de neutrophiles entre $1,5 \times 10^9/L$ et $10 \times 10^9/L$. Une augmentation plus rapide de la posologie peut être envisagée chez les patients présentant des infections sévères. Dans les études cliniques, 97% des patients ayant répondu au traitement ont présenté une réponse complète à des doses $\leq 24 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$. La sécurité à long terme de l'administration de filgrastim à des doses supérieures à $24 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ chez les patients atteints de NCS n'a pas été établie.

Chez les patients infectés par le VIH

Pour la correction de la neutropénie

La dose initiale recommandée de filgrastim est de 0,1 MU (1 µg)/kg/jour. Elle peut être augmentée par paliers jusqu'à un maximum de 0,4 MU (4 µg)/kg/jour, pour obtenir et maintenir un taux normal et stable de polynucléaires neutrophiles (PNN $> 2,0 \times 10^9/L$). Dans les études cliniques, plus de 90% des patients ont répondu à ces doses, avec une durée médiane de correction de 2 jours. Dans un petit nombre de patients ($< 10\%$), des doses allant jusqu'à 1,0 MU (10 µg)/kg/jour ont été nécessaires pour corriger la neutropénie.

Pour le maintien d'une numération normale des neutrophiles

Une fois la neutropénie corrigée, la dose minimale efficace permettant de maintenir le taux de neutrophiles doit être déterminée. Il est recommandé d'ajuster la dose initiale en passant à l'administration de 30 MU (300 µg)/jour un jour sur deux. Selon le taux de PNN du patient, un ajustement complémentaire de la dose peut être nécessaire de façon à maintenir le taux des neutrophiles à un niveau $> 2,0 \times 10^9/L$. Lors des essais cliniques, l'administration de 30 MU (300 µg)/jour 1 à 7 jour(s) par semaine a été nécessaire pour maintenir un taux de PNN $> 2,0 \times 10^9/L$, avec une fréquence médiane d'administration de 3 jours par semaine. Une administration à long terme peut être nécessaire pour maintenir le taux de PNN $> 2,0 \times 10^9/L$.

Population spéciales

Sujets âgés

Les essais cliniques avec le filgrastim ont inclus un nombre réduit de patients âgés mais aucune étude spécifique n'a été réalisée dans ce groupe et donc des recommandations posologiques spécifiques ne peuvent être établies.

Patients atteints d'insuffisance rénale

Les études sur l'utilisation du filgrastim chez les patients atteints d'une insuffisance rénale ou hépatique sévère démontrent que les profils pharmacocinétique et pharmacodynamique du produit sont similaires à ceux observés chez les individus sains. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire dans ces conditions.

Population pédiatrique souffrant de NCS et de cancer

Dans le programme d'essais portant sur la NCS, 65% des patients étudiés étaient âgés de moins de 18 ans. L'efficacité du traitement était clairement apparente pour ce groupe d'âge, qui incluait la plupart des patients atteints de neutropénie congénitale. Il n'y avait pas de différences au niveau des profils de tolérance pour les patients pédiatriques traités pour une NCS.

Les données issues des études cliniques chez les patients pédiatriques indiquent que la sécurité et l'efficacité du filgrastim sont similaires chez les adultes et les enfants recevant une chimiothérapie cytotoxique.

Les recommandations posologiques chez les patients pédiatriques sont les mêmes que celles préconisées pour les adultes recevant une chimiothérapie cytotoxique myélosuppressive.

Mode d'administration

Chimiothérapie cytotoxique standard

Le filgrastim peut être administré de façon quotidienne sous la forme d'une injection sous-cutanée ou de façon alternative dilué dans une solution de glucose à 50 mg/ml (5%), en perfusion intraveineuse quotidienne de 30 minutes. Pour de plus amples instructions concernant la dilution avant la perfusion, voir la rubrique 6.6. La voie sous-cutanée est préférée dans la plupart des cas. Des résultats issus d'une étude avec administration à dose unique suggèrent que l'administration par voie intraveineuse pourrait réduire la durée d'effet du traitement. La signification clinique de cette observation dans le cas d'une administration répétée n'est pas claire. Le choix de la voie d'administration dépend de l'état clinique individuel du patient.

Patients recevant un traitement myélo-ablatif suivi d'une greffe de moelle osseuse

Le filgrastim est administré en perfusion intraveineuse courte de 30 minutes, ou en perfusion sous-cutanée ou intraveineuse continue de 24 heures. Le filgrastim doit être dilué dans 20 ml de solution de glucose à 50 mg/ml (5%). Pour de plus amples instructions concernant la dilution de glucose à 50 mg/ml (5%) avant la perfusion, voir rubrique 6.6.

Chez les patients traités pour une mobilisation des CSP

Filgrastim utilisé en monothérapie pour la mobilisation des CSP :

Le filgrastim peut être administré en perfusion sous-cutanée continue de 24 heures ou par injection sous-cutanée.

Pour les perfusions, le filgrastim doit être dilué dans 20 ml d'une solution de glucose à 5 % (voir rubrique 6.6).

Filgrastim pour la mobilisation des CSP après une chimiothérapie immunosuppressive :

Le filgrastim doit être administré par injection sous-cutanée.

Filgrastim pour la mobilisation des CSP chez des donneurs normaux avant transplantation allogénique de CSP

Le filgrastim doit être administré par injection sous-cutanée.

Chez les patients atteints de NCS

Neutropénie congénitale, idiopathique ou cyclique: le filgrastim doit être administré par injection sous-cutanée

Chez les patients infectés par le VIH

Pour la correction de la neutropénie et pour maintenir des taux normaux de neutrophiles chez les patients infectés par le VIH, le filgrastim est administré par voie sous-cutanée.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des facteurs de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSF), la marque déposée du produit administré doit être clairement enregistré dans le dossier du patient.

Mises en garde spéciales et précautions sur l'ensemble des indications

Le filgrastim ne doit pas être utilisé pour augmenter la dose de chimiothérapie cytotoxique au-delà des schémas posologiques établis.

Le filgrastim ne doit pas être administré aux patients atteints de neutropénie congénitale sévère qui développent une leucémie ou présentent des signes d'évolution vers une leucémie.

Hypersensibilité

Des cas d'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques, survenant lors du traitement initial ou d'un traitement consécutif, ont été rapportés chez des patients traités par filgrastim. Le traitement par filgrastim doit être définitivement arrêté chez les patients présentant une hypersensibilité cliniquement significative. Ne pas administrer le filgrastim aux patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité au filgrastim ou au pegfilgrastim.

Immunogénicité

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe une possibilité d'immunogénicité. Les taux de production d'anticorps contre le filgrastim sont généralement faibles. La présence d'anticorps liants correspond à ce qui est attendu avec tous les agents biologiques ; toutefois, à ce jour, ils n'ont

pas été associés à une activité neutralisante.

Précautions particulières chez les patients atteints de leucémie myéloïde aiguë (LAM)

Croissance de cellules malignes

Le G-CSF peut favoriser la croissance de cellules myéloïdes *in vitro* et des effets similaires peuvent être observés sur certaines cellules non-myéloïdes *in vitro*.

Syndrome myélodysplasique ou leucémie myéloïde chronique

La sécurité et l'efficacité du filgrastim n'ont pas été établies chez les patients atteints du syndrome myélodysplasique ou de leucémie myéloïde chronique. Par conséquent, l'utilisation du filgrastim n'est pas indiquée dans ces situations. Il est important de bien distinguer la transformation blastique de la leucémie myéloïde chronique de la leucémie myéloïde aiguë lors du diagnostic.

Leucémie aiguë myéloïde

Les données de sécurité et d'efficacité étant limitées chez les patients atteints de LAM secondaire, le filgrastim doit être administré avec précaution chez ces patients. La sécurité et l'efficacité du filgrastim n'ont pas été établies chez les patients atteints d'une LAM *de novo*, âgés de < 55 ans et présentant un profil cytogénétique favorable [t (8; 21), t (15; 17) et inv (16)].

Autres précautions particulières

Ostéoporose

Une surveillance de la densité osseuse peut être indiquée chez les patients atteints de maladies ostéoporotiques sous-jacentes et suivant un traitement continu par le filgrastim pendant plus de 6 mois.

Effets indésirables pulmonaires

Des effets indésirables pulmonaires, en particulier des pneumonies interstitielles, ont été signalées suite à l'administration de G-CSF. Le risque peut être majoré chez les patients ayant des antécédents récents d'infiltration pulmonaire ou de pneumonie. L'apparition de symptômes pulmonaires tels que toux, fièvre et dyspnée, associés à des signes radiologiques d'infiltration pulmonaire et à une détérioration de la fonction pulmonaire, peuvent être les signes préliminaires d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Dans ce cas, l'administration du filgrastim doit être interrompue et un traitement approprié doit être instauré.

Syndrome de fuite capillaire

Le syndrome de fuite capillaire, qui a été rapporté après l'administration de facteur de croissance granulocytaire, se manifeste par une hypotension, une hypoalbuminémie, un œdème et une hémococoncentration. Les patients présentant des symptômes du syndrome de fuite capillaire doivent être surveillés de près et recevoir un traitement symptomatique standard, ce qui peut requérir des soins intensifs (voir section 4.8).

Glomérulonéphrite

Des cas de glomérulonéphrite ont été rapportés chez des patients recevant du filgrastim et du pegfilgrastim. Généralement, ces glomérulonéphrites ont été résolues après réduction de la dose ou arrêt du traitement par filgrastim et pegfilgrastim. Il est recommandé de procéder à un suivi au moyen d'analyses d'urine.

Précautions particulières chez les patients atteints de cancer

Splénomégalie et rupture splénique

Des cas de splénomégalie et de rupture splénique ont été rapportés peu fréquemment après administration de filgrastim. Quelques cas de rupture splénique ont eu une issue fatale. Les personnes recevant le filgrastim qui font état d'une douleur au cadran supérieur gauche de l'abdomen et/ou au sommet de l'épaule doivent faire l'objet d'un examen visant à déceler une hypertrophie de la

rate ou une rupture splénique potentielle. Il a été constaté que des réductions de la posologie du filgrastim ralentissaient ou arrêtaient la progression de l'hypertrophie splénique chez des patients présentant une neutropénie chronique sévère, et chez 3 % de ces patients, une splénectomie s'est avérée nécessaire.

Leucocytose

Un taux de globules blancs égal ou supérieur à $100 \times 10^9/L$ a été observé chez moins de 5 % des patients ayant reçu le filgrastim à des doses supérieures à 0,3 million d'unités/kg/jour ($3 \mu g/kg/jour$). Aucun effet indésirable directement attribuable à ce niveau de leucocytose n'a été rapporté. Cependant, en raison des risques potentiels associés à une leucocytose sévère, le taux de globules blancs doit être contrôlé à intervalles réguliers au cours du traitement par le filgrastim. Si le taux de globules blancs dépasse $50 \times 10^9/L$ après le nadir attendu, l'administration du filgrastim doit être immédiatement interrompue. Toutefois, lors de l'administration de filgrastim pour la mobilisation des CSP, le traitement par le filgrastim doit être interrompu ou la posologie doit être réduite si le taux de globules blancs dépasse $70 \times 10^9/L$.

Risques associés à l'augmentation des doses de chimiothérapie

Une prudence particulière est de rigueur lors de l'utilisation du traitement chez des patients recevant une chimiothérapie à dose élevée étant donné qu'une amélioration de la réponse tumorale n'a pas été démontrée et une augmentation des doses d'agents chimiothérapeutiques peut entraîner une toxicité accrue y compris des effets cardiaques, pulmonaires, neurologiques et dermatologiques (se référer à l'information spécifique aux agents chimiothérapeutiques utilisés).

Effet de la chimiothérapie sur les érythrocytes et les thrombocytes

Le traitement par le filgrastim seul ne permet pas d'empêcher la thrombopénie et l'anémie dues à la chimiothérapie myélosuppressive. Les patients pouvant recevoir des doses de chimiothérapie plus élevées (par exemple, doses complètes sur le schéma posologique prescrit), le risque de thrombopénie et d'anémie peut être majoré. Une surveillance régulière du nombre de plaquettes et de l'hématocrite est recommandée. Une prudence particulière est requise lors de l'administration d'agents chimiothérapeutiques, seuls ou associés, connus pour induire des thrombopénies sévères.

Il a été montré que l'utilisation de CSP mobilisées par le filgrastim réduit le degré et la durée de la thrombopénie suite à une chimiothérapie myélosuppressive ou myélo-ablative.

Autres précautions particulières

Les effets du filgrastim chez les patients présentant une réduction importante des précurseurs myéloïdes n'ont pas été étudiés. Le filgrastim agit principalement sur les précurseurs des neutrophiles induisant ainsi l'augmentation du nombre de neutrophiles. Par conséquent, la réponse neutrophile peut être réduite chez les patients présentant une diminution des précurseurs (par exemple, en cas de radiothérapie ou de chimiothérapie extensive ou en cas d'infiltration de la tumeur dans la moelle osseuse).

Des troubles vasculaires, y compris maladie veino-occlusive et troubles des volumes liquidiens, ont été rapportés de façon occasionnelle chez des patients recevant une chimiothérapie à haute dose suivie d'une greffe.

Des cas de réaction du greffon contre l'hôte (GVHD) et de décès ont été signalés chez des patients ayant reçu du G-CSF après une greffe allogénique de moelle osseuse (voir rubriques 4.8 et 5.1).

L'augmentation de l'activité hématopoïétique de la moelle osseuse en réponse au traitement par le facteur de croissance a été associée à des anomalies transitoires des scanners osseux. Ceci doit être pris en compte lors de l'interprétation des résultats de l'imagerie osseuse.

Précautions particulières chez les patients faisant l'objet d'une mobilisation des CSP

Mobilisation des CSP

On ne dispose pas de comparaisons randomisées prospectives des deux méthodes de mobilisation recommandées (filgrastim seul ou en association avec une chimiothérapie myélosuppressive) au sein d'une même population de patients. Le degré de variation des taux de cellules CD34⁺ observé entre les patients individuels et entre les tests de laboratoire, rendent difficiles la comparaison directe entre les différentes études. Il est donc difficile de recommander une méthode de mobilisation optimale. Le choix de la méthode de mobilisation doit prendre en compte l'objectif thérapeutique global pour chaque patient.

Exposition préalable à des agents cytotoxiques

Chez les patients ayant reçu préalablement un traitement myélosuppresseur très intensif, la mobilisation des CSP peut ne pas être suffisante pour parvenir au rendement minimal recommandé ($2,0 \times 10^6$ cellules CD34⁺/kg) ou à une accélération de la normalisation du taux de plaquettes de même niveau.

Certains agents cytotoxiques sont particulièrement toxiques pour les cellules souches hématopoïétiques et peuvent nuire à leur mobilisation. Les produits tels que le melphalan, la carmustine (BICNU) et le carboplatine peuvent réduire la récolte de cellules souches lorsqu'ils sont administrés pendant des périodes prolongées préalablement aux tentatives de mobilisation. Cependant, il a été montré que l'administration de melphalan, de carboplatine ou de carmustine (BICNU) en association avec le filgrastim était efficace pour la mobilisation des cellules souches. Lorsqu'une greffe de cellules souches progénitrices est envisagée, il peut être conseillé de planifier la procédure de mobilisation des cellules souches à un stade suffisamment précoce du traitement chez le patient. Une attention particulière sera prêtée au nombre de cellules souches mobilisées chez ces patients avant l'administration d'une chimiothérapie à haute dose. Si, les récoltes sont insuffisantes (selon les critères indiqués ci-dessus), d'autres formes de traitement, ne nécessitant pas de soutien par cellules souches, doivent être envisagées.

Évaluation des rendements en cellules souches

Une attention particulière doit être prêtée à la méthode de quantification pour l'évaluation du nombre de cellules souches collectées chez les patients traités par le filgrastim. Les résultats d'analyse par cytométrie de flux du nombre de cellules CD34⁺ varient en fonction de la méthodologie précise utilisée et dès lors, les recommandations quantitatives basées sur les études d'autres laboratoires doivent donc être interprétées avec précaution.

L'analyse statistique indique qu'il existe une relation complexe mais continue entre le nombre de cellules CD34⁺ réinjectées sous forme de perfusion et le rythme de récupération plaquettaire suite à une chimiothérapie à haute dose.

La recommandation d'un rendement minimum de $\geq 2,0 \times 10^6$ cellules CD34⁺/kg est fondée sur l'expérience publiée, dans laquelle ce rendement a abouti à une reconstitution hématologique adéquate. Les rendements supérieurs à ce minimum semblent corrélés à une récupération plus rapide et les rendements inférieurs à une récupération plus lente.

Précautions particulières chez les donneurs sains faisant l'objet d'une mobilisation des cellules souches progénitrices

La mobilisation des CSP n'apporte aucun bénéfice clinique direct aux donneurs sains et ne doit être envisagée que dans le cadre d'une allogreffe de cellules souches.

La mobilisation des CSP doit être envisagée uniquement si le donneur répond aux critères cliniques et biologiques normalement fixés pour le don de cellules souches. Une attention particulière doit être

portée aux paramètres hématologiques et aux maladies infectieuses. La sécurité et l'efficacité du filgrastim n'ont pas été évaluées chez les donneurs sains âgés de moins de 16 ans ou de plus de 60 ans.

Thrombopénie

Une thrombopénie a été rapportée très fréquemment chez les patients recevant le filgrastim. Les nombres de plaquettes doivent par conséquent faire l'objet d'une surveillance très attentive.

Une thrombopénie transitoire (numération plaquettaire $< 100 \times 10^9/L$), suite à l'administration de filgrastim et à la cytophérèse, a été observée chez 35% des sujets étudiés. Des taux de plaquettes $< 50 \times 10^9/L$ ont été signalés chez deux de ces sujets, ceux-ci ayant été attribués à la procédure de cytophérèse. Si plusieurs cytophères sont nécessaires, une attention particulière doit être portée aux donneurs dont les taux de plaquettes sont $< 100 \times 10^9/L$ avant la cytophère ; de façon générale, la cytophère ne doit pas être réalisée si les taux de plaquettes sont $< 75 \times 10^9/L$.

La cytophère ne doit pas être réalisée chez des donneurs sous anticoagulants ou présentant des troubles connus de l'hémostase. L'administration du filgrastim doit être interrompue ou la dose doit être réduite si le taux de leucocytes dépasse $70 \times 10^9/L$. Les donneurs recevant des G-CSF pour la mobilisation des CSP doivent être suivis jusqu'à ce que les paramètres hématologiques reviennent à la normale.

Des anomalies cytogénétiques transitoires ont été observées chez des donneurs sains suite à l'utilisation de G-CSF. L'importance de ces altérations n'est pas connue. Néanmoins, le risque que le développement d'un clone myéloïde malin soit favorisé ne peut être exclu. Il est recommandé aux centres de cytophère de procéder systématiquement à l'enregistrement et au suivi des donneurs de cellules souches pendant au moins 10 ans pour permettre une surveillance de la sécurité à long terme.

Des cas fréquents mais généralement asymptomatiques de splénomégalie et des cas peu fréquents de rupture splénique ont été signalés chez des donneurs sains et des patients suite à l'administration de G-CSF. Dans certains cas, les ruptures spléniques ont été fatales. Le volume de la rate doit donc être étroitement surveillé (examen clinique, échographie, p. ex.). Le diagnostic de rupture splénique doit être envisagé chez les donneurs et/ou les patients signalant une douleur au niveau de l'hypochondre gauche ou au sommet de l'épaule.

Chez des donneurs sains, une dyspnée a été rapportée fréquemment et d'autres effets indésirables pulmonaires (hémoptysie, hémorragie pulmonaire, infiltration pulmonaire et hypoxie) ont été signalés peu fréquemment. Si des effets indésirables pulmonaires sont suspectés ou confirmés, l'arrêt du traitement avec le filgrastim doit être envisagé et les soins médicaux appropriés doivent être dispensés.

Précautions particulières chez les receveurs de CSP allogéniques mobilisées par le filgrastim

Les données actuelles indiquent que les interactions immunologiques entre le greffon de CSP allogénique et le receveur peuvent être associées à un risque accru de réaction GvHD aiguë ou chronique en comparaison avec une greffe de moelle osseuse.

Précautions particulières chez les patients atteints de NCS

Numérations sanguines

Une thrombopénie a été fréquemment rapportée chez les patients recevant le filgrastim. Le nombre de plaquettes doit être étroitement surveillé, en particulier pendant les premières semaines du traitement par le filgrastim. Un arrêt intermittent du traitement ou une réduction de la dose de filgrastim doivent être envisagés chez les patients développant une thrombopénie, c.-à-d. un nombre de plaquettes régulièrement $< 100\ 000/mm^3$.

D'autres altérations hématologiques, notamment une anémie et une augmentation transitoire des précurseurs myéloïdes, peuvent se produire et une étroite surveillance de la numération sanguine est

donc nécessaire.

Transformation en leucémie ou en syndrome myélodysplasique

Lors du diagnostic des NCS, il convient de bien distinguer ces affections des autres troubles hématopoïétiques tels que l'aplasie anémique, la myélodysplasie et la leucémie myéloïde. Un contrôle exhaustif des hémogrammes, avec différenciation et numération des plaquettes ainsi qu'une évaluation de la morphologie de la moelle osseuse et du caryotype doivent être pratiqués avant le traitement.

Dans les essais cliniques, des cas de syndrome myélodysplasique (SMD) ou de leucémie ont été observés à une faible fréquence (environ 3%) chez des patients atteints de NCS et traités par le filgrastim. Ceci a été observé uniquement chez des patients atteints de neutropénie congénitale. Les SMD et la leucémie sont des complications naturelles de la maladie et leur relation avec le traitement par le filgrastim est incertaine. Un sous-ensemble d'environ 12% des patients, qui présentaient un profil cytogénétique normal en début d'étude, a par la suite développé des anomalies, notamment une monosomie 7, au cours des évaluations régulières ultérieures. Lorsque des anomalies cytogénétiques apparaissent chez des patients atteints de NCS, les risques et bénéfices de la poursuite du traitement par le filgrastim doivent être soigneusement évalués ; le filgrastim doit être arrêté si un SMD ou une leucémie survient. Pour l'heure, il n'a pas été établi clairement si le traitement à long terme des patients atteints de NCS peut prédisposer ces patients aux anomalies cytogénétiques ou à l'évolution vers un SMD ou une leucémie. Il est recommandé de procéder à intervalles réguliers (environ tous les 12 mois) à des examens morphologiques et cytogénétiques de la moelle osseuse des patients.

Autres précautions particulières

Les causes de neutropénies transitoires, comme les infections virales, doivent être exclues. Des cas de splénomégalie ont été rapportés très fréquemment et des cas de rupture splénique ont été fréquemment rapportés après administration de filgrastim. Les personnes recevant le filgrastim qui font état d'une douleur au cadran supérieur gauche de l'abdomen et/ou à la pointe de l'épaule doivent faire l'objet d'un examen visant à déceler une hypertrophie de la rate ou une rupture splénique potentielle.

La splénomégalie est un effet direct du traitement par le filgrastim. Une splénomégalie palpable a été notée dans les études cliniques chez 31% des patients. Les augmentations de volume, mesurées par radiographie, se sont produites précocement au cours du traitement par le filgrastim et ont tendu à se stabiliser lors de la suite du traitement. Les réductions de la dose ont ralenti ou arrêté la progression de la splénomégalie et, chez 3% des patients, une splénectomie a été nécessaire. La taille de la rate doit être régulièrement contrôlée. La palpation abdominale devrait être suffisante pour détecter les augmentations anormales du volume splénique.

L'hématurie était fréquente et une protéinurie s'est produite chez un faible nombre de patients. Des analyses d'urine régulières doivent être réalisées pour contrôler ces paramètres.

La sécurité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez les nouveau-nés et chez les patients atteints de neutropénie auto-immune.

Précautions particulières chez les patients infectés par le VIH

Des cas de splénomégalie ont été fréquemment rapportés après administration de filgrastim. Les personnes recevant le filgrastim qui font état d'une douleur au cadran supérieur gauche de l'abdomen et/ou à la pointe de l'épaule doivent faire l'objet d'un examen visant à déceler une hypertrophie de la rate ou une rupture splénique potentielle.

Numérations sanguines

Le taux de PNN doit être étroitement surveillé, en particulier pendant les premières semaines du

traitement par le filgrastim. Certains patients peuvent répondre très rapidement au traitement, avec une très forte augmentation du nombre de neutrophiles dès la première dose de filgrastim. Il est recommandé de mesurer quotidiennement le taux de PNN pendant les 2 ou 3 premiers jours d'administration du filgrastim. Il est ensuite recommandé de mesurer le taux de PNN au moins deux fois par semaine pendant les deux premières semaines, puis une fois par semaine ou une semaine sur deux pendant le traitement d'entretien. Lors de l'administration intermittente de 30 MU (300 microgrammes)/jour de filgrastim, le taux de PNN du patient peut fluctuer dans le temps de façon importante. Afin de déterminer le taux minimum (nadir) de PNN du patient, il est recommandé d'effectuer des prises de sang pour mesurer le taux de PNN immédiatement avant chaque administration prévue de filgrastim.

Risques associés à l'administration de doses plus élevées de médicaments myélosuppresseurs

Le traitement par le filgrastim seul ne permet pas d'empêcher la thrombopénie et l'anémie dues aux médicaments myélosuppresseurs. Le patient pouvant recevoir des doses plus élevées ou plus nombreuses de ces médicaments avec le traitement par le filgrastim, le risque d'apparition d'une thrombopénie et d'une anémie peut être accru. Une surveillance régulière des numérations sanguines est recommandée (voir ci-dessus).

Infections et affections malignes provoquant une myélosuppression

La neutropénie peut être provoquée par des infections opportunistes touchant la moelle osseuse, comme l'infection à *Mycobacterium avium*, ou par des affections malignes comme le lymphome. Chez les patients présentant des infections documentées au niveau de la moelle osseuse ou des affections malignes, un traitement adéquat pour l'affection sous-jacente doit être envisagé en complément du filgrastim pour corriger la neutropénie. Les effets du filgrastim sur la neutropénie due aux infections ou affections malignes infiltrant la moelle osseuse n'ont pas été clairement établis.

Précautions particulières en cas de drépanocytose chez les patients porteurs du trait drépanocytaire

Des crises drépanocytaires, fatales dans certains cas, ont été signalées lors de l'utilisation de filgrastim chez des sujets porteurs du trait drépanocytaire ou atteints de drépanocytose. Les médecins devront être prudents avant de décider d'utiliser du filgrastim chez les patients porteurs du trait drépanocytaire ou souffrant de drépanocytose et devront au préalable évaluer attentivement les potentiels risques et bénéfices d'un tel traitement.

Tous patients

Accofil contient du sorbitol (E420) parmi ses excipients, à une concentration de 50 mg/ml. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

Le capuchon couvrant l'aiguille de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel sec (dérivé du latex), lequel peut provoquer des réactions allergiques.

Des cas d'aortite ont été signalés après administration de G-CSF chez des sujets sains et des patients atteints d'un cancer. Les symptômes expérimentés comprenaient : fièvre, douleurs abdominales, malaise, douleurs dorsales et augmentation des marqueurs inflammatoires (p. ex. protéine C-réactive et globules blancs). Dans la plupart des cas, l'aortite a été diagnostiquée par Tomodensitométrie (TDM) et a été résolue après l'arrêt du traitement par G-CSF. Voir également rubrique 4.8.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La sécurité et l'efficacité du filgrastim administré le même jour que la chimiothérapie cytotoxique myélosuppressive n'ont pas été définitivement établies. Étant donnée la sensibilité des cellules myéloïdes en division rapide à la chimiothérapie cytotoxique myélosuppressive, l'utilisation du filgrastim n'est pas recommandée dans les 24 heures précédant et les 24 heures suivant la

chimiothérapie. Les données préliminaires issues d'un nombre limité de patients traités de façon concomitante par le filgrastim et par le 5-fluorouracile indiquent que la sévérité de la neutropénie pourrait être exacerbée.

Les interactions éventuelles avec les autres facteurs de croissance hématopoïétiques et les cytokines n'ont pas encore été étudiées dans des essais cliniques.

Dans la mesure où le lithium favorise la libération des neutrophiles, il est probable qu'il potentialise les effets du filgrastim. Bien que cette interaction n'ait pas été formellement étudiée, rien n'indique qu'elle puisse être délétère.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du filgrastim chez la femme enceinte.

Les études menées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la fonction de reproduction. Une incidence accrue de perte embryonnaire a été observée chez des lapines à des doses plusieurs fois supérieures à l'exposition clinique et en présence d'une toxicité maternelle (voir rubrique 5.3). La littérature décrit des cas où un passage transplacentaire du filgrastim a été démontré chez la femme enceinte.

Le filgrastim n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si le filgrastim ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. La décision d'interrompre l'allaitement ou d'arrêter/ de s'abstenir de recevoir le traitement par filgrastim doit être prise en prenant en compte les bénéfices de l'allaitement pour l'enfant et les bénéfices du traitement pour la mère.

Fertilité

Le filgrastim n'a pas altéré la fonction de reproduction ou la fertilité de rats mâles ou femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Accofil est susceptible d'avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Un étourdissement peut être ressenti après l'administration d'Accofil (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus graves pouvant survenir pendant le traitement par filgrastim comprennent : réaction anaphylactique, effets indésirables pulmonaires graves (y compris pneumonie interstitielle et SDRA), syndrome de fuite capillaire, splénomégalie sévère / rupture splénique, transformation en syndrome myélodysplasique ou en leucémie chez les patients atteints de neutropénie congénitale sévère, GvHD chez des patients recevant une greffe de moelle osseuse allogénique ou une greffe de cellules souches du sang périphérique, et crise drépanocytaire chez les patients atteints de drépanocytose.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : fièvre, douleurs musculo-squelettiques (dont : douleurs osseuses, maux de dos, arthralgie, myalgie, douleurs dans les extrémités, douleurs

musculo-squelettiques, douleurs thoraciques musculo-squelettiques, douleurs cervicales), anémie, vomissements et nausées. Lors d'études cliniques menées chez des patients atteints de cancer, les douleurs musculo-squelettiques étaient légères ou modérées chez 10 % des patients, et sévères chez 3 % des patients.

Tableaux listant les effets indésirables

Les données figurant dans les tableaux ci-dessous sont les effets indésirables qui ont été rapportés lors des essais cliniques et dans le cadre de notifications spontanées. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

L'évaluation des effets indésirables est basée sur les données de fréquences suivantes:

Très fréquent: $\geq 1/10$

Fréquent: $\geq 1/100$ à $< 1/10$

Peu fréquent: $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$

Rare: $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$

Très rare: $< 1/10\ 000$

Fréquence indéterminée: ne peut être estimée à partir des données disponibles.

Classe de système d'organe MedDRA	Effets indésirables					
	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents	Rares	Très rares	Fréquence indéterminée
Infections et infestations		Septicémie Bronchite Infection des voies respiratoires supérieures Infection urinaire				
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombopénie Anémie ^e	Splénomégalie ^a Diminution de l'hémoglobine ^e	Leucocytose ^a	Rupture splénique ^a Drépanocytose avec crise		
Affections du système immunitaire			Réaction du greffon contre l'hôte ^b Hypersensibilité médicamenteuse ^a Hypersensibilité	Réaction anaphylactique		
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diminution de l'appétit ^a Augmentation de la lactate déshydrogén	Hyperuricémie Élévation de l'acide urique sanguin	Diminution de la glycémie Pseudogoutte ^b (Chondrocalcinose pyrophosphat		

Classe de système d'organe MedDRA	Effets indésirables					
	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents	Rares	Très rares	Fréquence indéterminée
		ase sanguine		e) Troubles des volumes hydriques		
Affections psychiatriques		Insomnie				
Affections du système nerveux	Céphalées ^a	Étourdissements Hypoesthésie Paresthésie				
Affections vasculaires		Hypotension Hypertension	Maladie veino-occlusive ^d	Syndrome de fuite capillaire ^a Aortite		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Hémoptysie Dyspnée Toux ^a Douleur oropharyngée ^{a,e} Épistaxis	Syndrome de détresse respiratoire aiguë ^a Insuffisance respiratoire ^a Œdème pulmonaire ^a Affection pulmonaire interstitielle ^a Infiltration pulmonaire ^a Hémorragie pulmonaire Hypoxie			
Affections gastro-intestinales	Diarrhée ^{a,e} Vomissements ^{a,e} Nausées ^a	Constipation ^e Douleur buccale				
Affections hépatobiliaires		Élévation de la phosphatase alcaline sanguine Hépatomégalie	Élévation des gamma-GT Élévation de l'aspartate aminotransférase			
Affections		Éruption	Éruption	Syndrome de		

Classe de système d'organe MedDRA	Effets indésirables					
	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents	Rares	Très rares	Fréquence indéterminée
de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie ^a	cutanée ^a Érythème	maculopapuleuse	Sweet (dermatose neutrophilique fébrile aiguë) Vascularite cutanée ^a		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleurs musculo-squelettiques ^c	Spasmes musculaires	Ostéoporose	Diminution de la densité osseuse Exacerbation de la polyarthrite rhumatoïde		
Affections du rein et des voies urinaires		Dysurie Hématurie	Protéinurie	Anomalie urinaire Glomérulonéphrite		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue ^a Inflammation des muqueuses ^a Fièvre	Douleurs thoraciques ^a Asthénie ^a Douleurs ^a Malaise ^e Œdème périphérique ^e	Réaction au point d'injection			
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Réaction à la transfusion ^e				

^aVoir rubrique 4.8, Description de certains effets indésirables.

^bDes cas de réaction du greffon contre l'hôte (GvHD) et de décès ont été signalés chez des patients à la suite d'une allogreffe de moelle osseuse (voir section 4.8, Description de certains effets indésirables)

^cComprend douleurs osseuses, douleurs dorsales, arthralgie, myalgie, douleurs dans les extrémités, douleurs musculo-squelettiques, douleurs thoraciques musculo-squelettiques, douleurs cervicales

^dDes cas ont été observés, dans le cadre de la pharmacovigilance du filgrastim, chez des patients recevant une greffe de moelle osseuse ou traités pour la mobilisation des CSP

^eEffets indésirables de fréquence plus élevée chez les patients traités par filgrastim que chez les patients sous placebo et liés aux séquelles de la maladie cancéreuse sous-jacente ou à la chimiothérapie cytotoxique

Description d'effets indésirables sélectionnés

GvHD

Des cas de réaction du greffon contre l'hôte (GvHD) et de décès ont été signalés chez des patients ayant reçu du G-CSF après une greffe allogénique de moelle osseuse (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Syndrome de fuite capillaire

Des cas de syndrome de fuite capillaire consécutifs à l'emploi du facteur de croissance granulocytaire ont été signalés après la commercialisation du produit. Ceux-ci concernaient généralement des patients présentant des tumeurs malignes à un stade avancé, une septicémie, recevant plusieurs agents chimiothérapeutiques ou subissant une aphérèse (voir section 4.4).

Dans les études cliniques randomisées, contrôlées par placebo, le filgrastim n'a pas augmenté l'incidence des effets indésirables associés à la chimiothérapie cytotoxique. Dans ces essais cliniques, les effets indésirables signalés à une fréquence égale chez les patients atteints de cancer traités par filgrastim/chimiothérapie et ceux traités par placebo/chimiothérapie ont été les suivants : nausées et vomissements, alopecie, diarrhée, fatigue, anorexie, mucosite, céphalées, toux, éruption cutanée, douleurs thoraciques, faiblesse généralisée, maux de gorge, constipation et douleurs.

Après commercialisation, des cas de vascularites cutanées ont été signalés chez des patients traités par le filgrastim. Le mécanisme de survenue de la vascularite chez les patients recevant filgrastim n'est pas connu. D'après les données des essais cliniques, il est estimé que leur survenue est peu fréquente.

Syndrome de Sweet

Des cas de syndrome de Sweet (dermatose fébrile aiguë) ont été signalés après commercialisation. D'après les données des essais cliniques, il est estimé que leur survenue est peu fréquente.

Effets indésirables pulmonaires

Au cours des études cliniques et après commercialisation, des effets indésirables pulmonaires, notamment des pneumopathies interstitielles, des œdèmes pulmonaires et des infiltrations pulmonaires, ont été décrits, dont certains ont abouti à une insuffisance respiratoire ou un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), pouvant être fatal (voir rubrique 4.4).

Splénomégalie et rupture splénique

Des cas de splénomégalie et de rupture splénique ont été rapportés peu fréquemment après administration de filgrastim. Quelques cas de rupture splénique ont eu une issue fatale (voir rubrique 4.4).

Hypersensibilité

Des réactions de type hypersensibilité avec notamment anaphylaxie, éruption cutanée, urticaire, angio-œdème, dyspnée et hypotension se sont produites lors du traitement initial ou ultérieur, ont été rapportées dans les études cliniques et de l'expérience post-commercialisation. Globalement, les cas ont été plus fréquents suite à une administration intraveineuse. Dans certains cas, les symptômes sont réapparus lors d'une nouvelle exposition au produit, ce qui suggère l'existence d'un lien de causalité. Le traitement par le filgrastim doit être définitivement interrompu chez les patients connaissant une réaction allergique grave.

Après commercialisation, des cas isolés de crises drépanocytaires ont été signalés chez des patients atteints de drépanocytose (voir rubrique 4.4). D'après les données des essais cliniques, il est estimé que leur survenue est peu fréquente.

Vascularite cutanée

Des cas de vascularite cutanée ont été rapportés chez des patients traités par filgrastim. Le mécanisme de la vascularite chez les patients recevant du filgrastim n'est pas connu. Au cours de l'utilisation à long terme, des cas de vascularite cutanée ont été rapportés chez 2 % des patients atteints de neutropénie congénitale sévère.

Pseudogoutte (chondrocalcinose pyrophosphate)

Des cas de pseudo-goutte ont été signalés chez des patients atteints de cancer et traités par le filgrastim. D'après les données des essais cliniques, il est estimé que leur survenue est peu fréquente.

Leucocytose

Une leucocytose (leucocytes $> 50 \times 10^9/l$) a été observée chez 41 % des donneurs, et une thrombopénie transitoire (numération plaquettaire $< 100 \times 10^9/l$) a été observée chez 35 % des donneurs, suite au traitement par le filgrastim et aux cytophères.

Population pédiatrique

Les données issues des études cliniques menées avec le filgrastim chez les patients pédiatriques indiquent que la sécurité et l'efficacité du filgrastim sont similaires chez les adultes et les enfants recevant une chimiothérapie cytotoxique et ne laissent apparaître aucune différence liée à l'âge au niveau des propriétés pharmacocinétiques du filgrastim. Les seuls effets indésirables systématiquement signalés ont été les douleurs musculo-squelettiques, ce qui n'est pas différent de l'expérience acquise dans la population adulte.

Les données justifiant l'évaluation plus approfondie de l'utilisation du filgrastim chez les patients pédiatriques sont insuffisantes.

Autres populations particulières

Gériatrie

Aucune différence globale dans la sécurité ou l'efficacité n'a été observée entre les sujets de plus de 65 ans par rapport aux jeunes adultes (> 18 ans) recevant des chimiothérapies cytotoxiques et l'expérience clinique n'a pas identifié de différences de réponse entre les patients adultes âgés et les jeunes adultes. Les données sont insuffisantes pour évaluer l'utilisation d'Accofil dans la population gériatrique pour d'autres indications approuvées d'Accofil.

Patients atteints de NCS pédiatriques

Des cas de densité osseuse réduite et d'ostéoporose ont été rapportés chez des patients pédiatriques atteints de neutropénie chronique sévère sous traitement chronique par le filgrastim.

Déclaration des effets indésirables suspectés

Notification des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Il permet une surveillance continue de la balance bénéfique / risque du médicament. Les professionnels de santé comme priés de signaler tout effet indésirable soupçonné par le système national de déclaration figurant à [l'annexe V](#).

4.9 Surdosage

Les effets du surdosage d'Accofil n'ont pas été établis. L'arrêt du traitement par le filgrastim entraîne habituellement une réduction de 50% des neutrophiles circulants en 1 à 2 jour(s) avec un retour à des taux normaux en 1 à 7 jour(s).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Immunostimulants, facteur de croissance Code ATC : L03AA02
Accofil est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Effets pharmacodynamiques

Le G-CSF humain est une glycoprotéine qui régule la production et la libération des neutrophiles fonctionnels à partir de la moelle osseuse. Accofil, contenant du r-metHuG-CSF (filgrastim), entraîne dans les 24 heures, une augmentation marquée du nombre de neutrophiles dans le sang périphérique, ainsi qu'une augmentation mineure des monocytes. Chez certains patients atteints de NCS, le filgrastim peut également entraîner une augmentation mineure du nombre des éosinophiles et des basophiles circulants par rapport aux valeurs initiales ; certains de ces patients peuvent déjà présenter une éosinophilie ou une basophilie avant le traitement. Aux doses recommandées, l'élévation du nombre de neutrophiles est dose-dépendante. Les neutrophiles produits en réponse au filgrastim possèdent des fonctions normales ou renforcées, comme démontrent les tests de chimiotactisme et de phagocytose. Suite à l'arrêt du traitement par le filgrastim, le nombre de neutrophiles circulants diminue de 50% en l'espace de 1 à 2 jour(s) et revient à la normale en 1 à 7 jour(s).

L'utilisation du filgrastim chez les patients recevant une chimiothérapie cytotoxique entraîne une réduction significative de l'incidence, de la sévérité et de la durée de la neutropénie et de la neutropénie fébrile. Le traitement par le filgrastim réduit significativement la durée de la neutropénie fébrile, de l'utilisation d'antibiotiques et des hospitalisations après une chimiothérapie d'induction pour une leucémie myéloïde aiguë ou après un traitement myélo-ablatif suivi d'une greffe de moelle osseuse. L'incidence de la fièvre et des infections documentées n'a pas été réduite dans ces contextes. La durée de la fièvre n'a pas été réduite chez les patients recevant un traitement myélo-ablatif suivi d'une greffe de moelle osseuse.

L'utilisation du filgrastim, soit seul, soit après une chimiothérapie, entraîne une mobilisation des cellules souches hématopoïétiques vers le sang périphérique. Ces CSP autologues peuvent être recollectées et réinjectées suite à un traitement cytotoxique à haute dose, soit en remplacement ou en complément à une greffe de moelle osseuse. L'injection des CSP accélère la récupération hématopoïétique, réduisant ainsi la durée du risque de complications hémorragiques et les besoins en transfusions plaquettaires. Les receveurs de CSP allogéniques mobilisées par le filgrastim ont présenté une récupération hématologique significativement plus rapide, aboutissant à une réduction significative du délai de récupération plaquettaire sans adjuvant, par rapport à la greffe de moelle osseuse allogénique.

Une étude rétrospective européenne, qui a évalué l'utilisation de G-CSF suite à une greffe allogénique de moelle osseuse chez des patients atteints de leucémies aiguës, a suggéré une augmentation du risque de réaction GvHD, de la mortalité liée au traitement (TRM) et de la mortalité en général lors de l'administration de G-CSF.

Dans une étude rétrospective internationale distincte, menée chez des patients atteints de leucémies myéloïdes aiguës et chroniques, aucun effet sur le risque de réaction GvHD, la mortalité liée au traitement et la mortalité en général n'a été observé.

Une méta-analyse d'études sur les allogreffes, incluant les résultats de neuf essais randomisés prospectifs, dont 8 études rétrospectives et 1 étude cas-témoins, n'a pas détecté d'effet sur le risque de réaction GvHD aiguë, de réaction GvHD chronique ou de mortalité précoce liée au traitement.

Risque relatif (IC à 95%) de réaction GvHD et de mortalité suite au traitement par G-CSF après greffe de moelle osseuse					
Publication	Période d'étude	N	GvHD aiguë Grade II-IV	GvHD chronique	TRM
Méta-analyse (2003)	1986 - 2001 ^a	1 198	1,08 (0,87-1,33)	1,02 (0,82-1,26)	0,70 (0,38-1,31)
Étude rétrospective européenne (2004)	1992 - 2002 ^b	1 789	1,33 (1,08-1,64)	1,29 (1,02-1,61)	1,73 (1,30-2,32)

Étude rétrospective internationale (2006)	1995 - 2000 ^b	2 110	1,11 (0,86–1,42)	1,10 (0,86–1,39)	1,26 (0,95–1,67)
---	--------------------------	-------	---------------------	---------------------	---------------------

^a L'analyse comprend les études ayant impliqué des greffes de moelle osseuse pendant cette période; dans certaines études, du GM-CSF a été utilisé.

^b L'analyse comprend les patients ayant reçu une greffe de moelle osseuse pendant cette période.

Utilisation du filgrastim pour la mobilisation des CSP chez des donneurs sains en vue d'une greffe de CSP allogénique

Chez les donneurs sains, une dose de 10 microgrammes/kg/jour administrée par voie sous-cutanée pendant 4 à 5 jours consécutifs permet, chez la majorité des donneurs après deux cytophèreses, de collecter $\geq 4 \times 10^6$ cellules CD34⁺/kg de poids corporel du receveur.

L'utilisation du filgrastim chez les adultes atteints de NCS (neutropénie sévère congénitale, cyclique ou idiopathique) induit une augmentation prolongée du taux de PNN dans la circulation périphérique et une réduction des infections et événements liés.

L'utilisation du filgrastim chez les patients infectés par le VIH maintient le nombre de neutrophiles à un niveau normal, permettant ainsi l'administration des antiviraux et/ou autres médicaments myélosuppresseurs. Aucune augmentation de la réplication du VIH n'a été mise en évidence chez les patients infectés par le VIH et traités par le filgrastim.

Comme c'est le cas des autres facteurs de croissance hématopoïétique, le G-CSF a montré *in vitro* des propriétés stimulantes des cellules endothéliales humaines.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Suite à l'administration des doses recommandées par voie sous-cutanée, les concentrations sériques se sont maintenues au-dessus de 10 ng/ml pendant 8-16 heures.

Distribution

Le volume de distribution dans le sang est d'environ 150 ml/kg.

Élimination

Il a été montré que la clairance du filgrastim suit une cinétique de premier ordre après administration sous-cutanée ou intraveineuse. La demi-vie d'élimination sérique du filgrastim est d'environ 3,5 heures, avec un taux de clairance d'environ 0,6 ml/min/kg. Lors de l'administration de Accofil en perfusion continue sur une période allant jusqu'à 28 jours, chez des patients en phase de récupération suite à une greffe de moelle osseuse autologue, aucun signe d'accumulation du médicament n'a été observé et les demi-vies ont été comparables.

Linéarité

Il existe une corrélation linéaire positive entre la dose et la concentration sérique du filgrastim après administration par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Après administration sous-cutanée des doses recommandées, les concentrations sériques se sont maintenues au-dessus de 10 ng/ml pendant 8 à 16 heures. Le volume de distribution dans le sang est d'environ 150 ml/kg.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le filgrastim a été étudié dans le cadre d'études de toxicité en doses répétées pendant des périodes pouvant aller jusqu'à 1 an. Ces études ont révélé des modifications attribuables aux actions pharmacologiques attendues, dont des augmentations des nombres de leucocytes, une hyperplasie myéloïde dans la moelle osseuse, une granulopoïèse extramédullaire et une hypertrophie splénique. Ces modifications ont toutes disparu après l'arrêt du traitement.

Les effets du filgrastim sur le développement prénatal ont été étudiés chez le rat et le lapin.

L'administration intraveineuse (80 µg/kg/jour) de filgrastim à des lapines pendant la période de l'organogenèse a eu des effets toxiques pour les mères et a augmenté le taux de fausses-couches, de perte du fœtus après l'implantation, et une diminution de la taille moyenne des portées et du poids des fœtus a été observée.

Selon les données rapportées pour un autre produit à base de filgrastim semblable à Accofil, des résultats comparables plus une augmentation du taux de malformations fœtales ont été observés à 100 µg/kg/jour. Il s'agissait d'une dose toxique pour les mères, qui correspondait à une exposition systémique d'environ 50 à 90 fois les expositions observées chez des patients traités à la dose clinique de 5 µg/kg/jour. Pour cette étude, la valeur NOAEL (dose sans effet nocif observé) pour la toxicité embryo-fœtale était de 10 µg/kg/jour, ce qui correspond à une exposition systémique de 3 à 5 fois les expositions observées chez les patients traités à la dose clinique.

Chez des rates gestantes, aucune toxicité maternelle ou fœtale n'a été observée à des doses allant jusqu'à 575 µg/kg/jour. La progéniture de rates auxquelles le filgrastim avait été administré durant les périodes périnatales et de lactation a affiché un retard de différenciation externe et un retard de croissance (≥ 20 µg/kg/jour), ainsi qu'un taux de survie légèrement plus bas (100 µg/kg/jour). Aucun effet du filgrastim n'a été observé sur la fertilité de rats mâles ou femelles.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide acétique
Hydroxyde de sodium
Sorbitol (E420)
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Accofil ne doit pas être dilué dans des solutions de chlorure de sodium.

Le filgrastim dilué peut s'adsorber sur les matériaux en verre ou en plastique

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

La stabilité physico-chimique de la solution pour perfusion diluée a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C. Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, la durée et les conditions de conservation après dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf en cas de dilution réalisée en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Une exposition accidentelle unique du produit à des températures de congélation n'a pas d'effet délétère sur la stabilité d'Accofil. Si l'exposition a duré plus de 24 heures ou si une congélation a eu lieu à plusieurs reprises, alors Accofil NE doit PAS être utilisé.

Pendant sa durée de vie et pour l'usage ambulatoire, le patient peut sortir le produit du réfrigérateur et le conserver à température ambiante (ne dépassant pas 25°C) durant une période unique pouvant aller jusqu'à 15 jours. À l'issue de cette période, le produit ne doit plus être remis au réfrigérateur et doit être jeté.

Conserver la seringue dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringues préremplies en verre de Type I et équipées d'une aiguille en acier inoxydable inamovible fixée à l'extrémité et des impressions 1/40 pour les graduations allant de 0.1 ml jusqu'à 1 ml sur le réservoir seringue. Le capuchon couvrant l'aiguille de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel sec (voir rubrique 4.4). Chaque seringue préremplie contient 0,5 ml de solution.

Chaque boîte contient une, trois, cinq, sept ou dix seringue(s) préremplie(s), avec ou sans dispositif de sécurité et des compresses imprégnées d'alcool. Les emballages sans blister contiennent des seringues non munies d'un dispositif de sécurité. Les emballages avec blister contiennent des seringues individuelles avec dispositif de sécurité préfixé.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Si nécessaire, Accofil peut être dilué dans une solution de glucose à 5%. Il est recommandé que la concentration finale ne soit en aucun cas inférieure à 0,2 MU (2 µg) par ml.

La solution doit être inspectée visuellement avant utilisation. La solution doit être utilisée uniquement si elle est claire et sans particules. Ne pas secouer.

Pour les patients traités par le filgrastim dilué à des concentrations inférieures à 1,5 MU (15 µg) par ml, de la sérum-albumine humaine (SAH) doit être ajoutée de façon à obtenir une concentration finale de 2 mg/ml. Exemple : dans un volume injectable final de 20 ml, les doses totales de filgrastim inférieures à 30 MU (300 µg) doivent être administrées avec ajout de 0,2 ml de solution d'albumine humaine à 200 mg/ml (20 %).

Accofil ne contient aucun agent de conservation. À cause du risque de contamination microbienne, les seringues préremplies d'Accofil sont destinées à un usage unique.

Une fois dilué dans une solution de glucose à 5 %, Accofil est compatible avec le verre et diverses matières plastiques, notamment le PVC, la polyoléfine (copolymère de polypropylène et de polyéthylène) et le polypropylène.

Utilisation de la seringue préremplie munie d'un protège aiguille de sécurité

Le protège aiguille de sécurité couvre l'aiguille après l'injection pour prévenir toute blessure par l'aiguille. Cela n'affecte pas le fonctionnement normal de la seringue. Appuyer doucement et régulièrement sur le piston jusqu'à ce que la dose entière ait été administrée et qu'il ne soit plus possible d'appuyer sur le piston. En maintenant une certaine pression sur le piston, retirer l'aiguille

du patient. Le protège aiguille de sécurité couvrira l'aiguille dès que le piston sera relâché.

Utilisation de la seringue préremplie sans protège aiguille de sécurité

Administrer la dose selon le protocole standard.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/946/001
EU/1/14/946/002
EU/1/14/946/005
EU/1/14/946/006
EU/1/14/946/007
EU/1/14/946/008
EU/1/14/946/009
EU/1/14/946/010
EU/1/14/946/017

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 18.09.2014
Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Accofil 48 MU/0,5 ml solution injectable ou pour perfusion en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution contient 96 millions d'unité (MU) (équivalent à 960 microgrammes [μg]) de filgrastim.

Chaque seringue préremplie contient 48 MU (équivalent à 480 microgrammes) de filgrastim dans 0,5 ml de solution injectable ou pour perfusion.

Le filgrastim est un facteur recombinant méthionyl humain stimulant les colonies de granulocytes produite dans *Escherichia coli* (BL21) par la technologie de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire

Chaque ml de solution contient 50 mg de sorbitol (E420).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable ou pour perfusion

Solution claire et incolore.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Accofil est indiqué pour la réduction de la durée de la neutropénie et de l'incidence de la neutropénie fébrile chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception de la leucémie myéloïde chronique et des syndromes myélodysplasiques) et dans la réduction de la durée des neutropénies chez les patients recevant une thérapie myélosuppressive suivie d'une greffe de moelle osseuse et présentant un risque accru de neutropénie sévère prolongée. L'innocuité et l'efficacité d'Accofil sont similaires chez les adultes et les enfants recevant une chimiothérapie cytotoxique.

Accofil est indiqué pour la mobilisation des cellules souches progénitrices (CSP) dans le sang circulant.

Chez les patients, enfants ou adultes, atteints de neutropénie sévère congénitale, cyclique ou idiopathique, avec un taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) $\leq 0,5 \times 10^9/\text{L}$ et des antécédents d'infections sévères ou récurrentes, l'administration à long terme de Accofil est indiquée pour augmenter la numération des neutrophiles et pour réduire l'incidence et la durée des épisodes infectieux.

Accofil est indiqué dans le traitement de la neutropénie persistante (taux de PNN inférieur ou égal à $1,0 \times 10^9/\text{L}$) chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé, afin de réduire le risque d'infection bactérienne lorsque les autres options destinées à corriger la neutropénie sont inadéquates.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Accofil doit être administré exclusivement en collaboration avec un centre d'oncologie ayant de l'expérience dans le traitement avec le facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) et en matière d'hématologie et disposant des équipements diagnostiques nécessaires. Les procédures de mobilisation et d'aphérèse doivent être mises en œuvre en collaboration avec un centre d'oncologie-hématologie ayant une expérience acceptable dans ce domaine et étant capable d'assurer convenablement la surveillance des cellules progénitrices hématopoïétiques.

Posologie

Chimiothérapie cytotoxique standard

La dose recommandée de filgrastim est de 0,5 MU/kg/jour (5 microgrammes/kg/jour). La première dose d'Accofil doit être administrée au plus tôt 24 heures après la chimiothérapie cytotoxique. Lors des études cliniques randomisées, une dose sous-cutanée de 230 microgrammes/m²/jour (4,0 à 8,4 microgrammes/kg/jour) a été utilisée.

L'administration quotidienne de filgrastim doit être poursuivie jusqu'à ce que le nadir attendu du nombre de neutrophiles soit dépassé et que le nombre de neutrophiles soit revenu à la valeur normale. Suite à une chimiothérapie standard pour traiter des tumeurs solides, les lymphomes et les leucémies lymphoïdes, on peut s'attendre à ce que la durée du traitement pour atteindre ces critères s'étende jusqu'à 14 jours. Suite au traitement d'induction et de consolidation pour une leucémie myéloïde aiguë, la durée de traitement peut être significativement prolongée (jusqu'à 38 jours), selon le type, la dose et le schéma posologique de la chimiothérapie cytotoxique utilisée.

Chez les patients traités par chimiothérapie cytotoxique, il est habituel d'observer une augmentation transitoire du nombre de neutrophiles 1 à 2 jour(s) après l'instauration du traitement par le filgrastim. Cependant, afin d'obtenir une réponse thérapeutique durable, il faut continuer le traitement par le filgrastim jusqu'à ce que la date du nadir soit dépassée et que le nombre de neutrophiles se soit normalisé. Il n'est pas recommandé d'interrompre prématurément le traitement par le filgrastim, c'est-à-dire avant la date attendue du nadir pour les neutrophiles.

Chez les patients recevant un traitement myélo-ablatif suivi d'une greffe de moelle osseuse

La dose initiale recommandée de filgrastim est de 1,0 MU/kg/jour (10 microgrammes/kg/jour). La première dose de filgrastim doit être administrée au moins 24 heures après la chimiothérapie cytotoxique et au moins 24 heures après l'injection de moelle osseuse.

Une fois le nadir du nombre de neutrophiles dépassé, la dose quotidienne de filgrastim doit être titrée en fonction de la réponse des neutrophiles, selon le schéma suivant:

Taux de polynucléaires neutrophiles	Ajustement de la dose de filgrastim
> 1,0 x 10 ⁹ /L pendant 3 jours consécutifs	Réduire à 0,5 MU (5 µg)/kg/jour
Puis, si le taux de PNN reste > 1,0 x 10 ⁹ /L pendant 3 jours consécutifs supplémentaires	Arrêter le traitement par le filgrastim
Si le taux de PNN descend en dessous de 1,0 x 10 ⁹ /L au cours du traitement, la dose de filgrastim doit être à nouveau augmentée en suivant les étapes ci-dessus	

PNN = taux de polynucléaires neutrophiles

Pour la mobilisation des cellules souches progénitrices (CSP) dans le sang périphérique chez les patients recevant un traitement myélosuppresseur ou myélo-ablatif suivi d'une greffe de CSP autologues

La dose recommandée de filgrastim, utilisé en monothérapie, pour la mobilisation des CSP est de 1,0 MU (10 µg)/kg/jour administré pendant 5-7 jours consécutifs. Il est alors possible de procéder à 1 ou 2 cytophères(s) aux jours 5 et 6, ce qui est souvent suffisant. Dans d'autres circonstances, des cytophères supplémentaires peuvent être nécessaires. L'administration du filgrastim doit être poursuivie jusqu'à la dernière cytophère.

La dose recommandée de filgrastim pour la mobilisation des CSP suite à une chimiothérapie myélosuppressive est de 0,5 MU (5 µg)/kg/jour administrée quotidiennement à partir du premier jour suivant la fin de la chimiothérapie et jusqu'à ce que le nadir attendu du nombre de neutrophiles soit dépassé et que le taux de neutrophiles se soit normalisé. La cytophère doit être réalisée pendant la période où le taux de PNN augmente de $< 0,5 \times 10^9/L$ à $> 5,0 \times 10^9/L$. Chez les patients qui n'ont pas reçu une chimiothérapie intensive, une seule cytophère est souvent suffisante. Dans les autres cas, des cytophères supplémentaires sont recommandées.

Pour la mobilisation des CSP chez les donneurs sains avant une allogreffe de CSP

La dose recommandée de filgrastim pour la mobilisation des CSP chez les donneurs sains est de 1,0 MU (10 µg)/kg/jour pendant 4-5 jours consécutifs. La cytophère doit être débutée le 5^e jour et poursuivie si nécessaire jusqu'au 6^e jour de façon à recueillir 4×10^6 cellules CD34⁺/kg de masse corporelle (MC) du receveur.

Chez les patients atteints de neutropénie chronique sévère (NCS)

Neutropénie congénitale

La dose initiale recommandée est de 1,2 MU (12 µg)/kg/jour en une dose unique ou en plusieurs doses.

Neutropénie idiopathique ou cyclique

La dose initiale recommandée est de 0,5 MU (5 µg)/kg/jour en une dose unique ou en plusieurs doses.

Ajustement posologique: Le filgrastim doit être administré quotidiennement par injection sous-cutanée jusqu'à ce que le nombre de neutrophiles atteigne et puisse être maintenu au-dessus de $1,5 \times 10^9/L$. Une fois la réponse obtenue, la dose efficace minimale permettant de maintenir ce niveau doit être déterminé. Une administration quotidienne à long terme est nécessaire pour maintenir un nombre adéquat de neutrophiles. Au bout d'une ou deux semaine(s) de traitement, la dose initiale pourra être doublée ou réduite de moitié, selon la réponse du patient. Par la suite, la dose pourra être ajustée individuellement toutes les 1 à 2 semaine(s) afin de maintenir le nombre moyen de neutrophiles entre $1,5 \times 10^9/L$ et $10 \times 10^9/L$. Une augmentation plus rapide de la posologie peut être envisagée chez les patients présentant des infections sévères. Dans les études cliniques, 97% des patients ayant répondu au traitement ont présenté une réponse complète à des doses $\leq 24 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$. La sécurité à long terme de l'administration de filgrastim à des doses supérieures à $24 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ chez les patients atteints de NCS n'a pas été établie.

Chez les patients infectés par le VIH

Pour la correction de la neutropénie

La dose initiale recommandée de filgrastim est de 0,1 MU (1 µg)/kg/jour administrée quotidiennement. Elle peut être augmentée par paliers jusqu'à un maximum de 0,4 (4 µg)/kg/jour, pour obtenir et maintenir un taux normal et stable de polynucléaires neutrophiles (PNN $> 2,0 \times 10^9/L$). Dans les études cliniques, plus de 90% des patients ont répondu à ces doses, avec une durée médiane de correction de 2 jours. Dans un petit nombre de patients ($< 10\%$), des doses allant jusqu'à 1,0 MU (10 µg)/kg/jour ont été nécessaires pour corriger la neutropénie.

Pour le maintien d'une numération normale des neutrophiles

Une fois la neutropénie corrigée, la dose minimale efficace permettant de maintenir le taux de neutrophiles doit être déterminée. Il est recommandé d'ajuster la dose initiale en passant à l'administration de 30 MU (300 µg)/jour un jour sur deux. Selon le taux de PNN du patient, un ajustement complémentaire de la dose peut être nécessaire de façon à maintenir le taux des neutrophiles à un niveau $> 2,0 \times 10^9/L$. Lors des essais cliniques, l'administration de 30 MU (300 µg) /jour 1 à 7 jour(s) par semaine a été nécessaire pour maintenir un taux de PNN $> 2,0 \times 10^9/L$, avec une fréquence médiane d'administration de 3 jours par semaine. Une administration à long terme peut être nécessaire pour maintenir le taux de PNN $> 2,0 \times 10^9/L$.

Population spéciales

Sujets âgés

Les essais cliniques avec le filgrastim ont inclus un nombre réduit de patients âgés mais aucune étude spécifique n'a été réalisée dans ce groupe et donc des recommandations posologiques spécifiques ne peuvent être établies.

Patients atteints d'insuffisance rénale

Les études sur l'utilisation du filgrastim chez les patients atteints d'une insuffisance rénale ou hépatique sévère démontrent que les profils pharmacocinétique et pharmacodynamique du produit sont similaires à ceux observés chez les individus sains. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire dans ces conditions.

Population pédiatrique souffrant de NCS et de cancer

Dans le programme d'essais portant sur la NCS, 65% des patients étudiés étaient âgés de moins de 18 ans. L'efficacité du traitement était clairement apparente pour ce groupe d'âge, qui incluait la plupart des patients atteints de neutropénie congénitale. Il n'y avait pas de différences au niveau des profils de tolérance pour les patients pédiatriques traités pour une NCS.

Les données issues des études cliniques chez les patients pédiatriques indiquent que la sécurité et l'efficacité du filgrastim sont similaires chez les adultes et les enfants recevant une chimiothérapie cytotoxique.

Les recommandations posologiques chez les patients pédiatriques sont les mêmes que celles préconisées pour les adultes recevant une chimiothérapie cytotoxique myélosuppressive.

Mode d'administration

Chimiothérapie cytotoxique standard

Le filgrastim peut être administré de façon quotidienne sous la forme d'une injection sous-cutanée ou de façon alternative dilué dans une solution de glucose à 50 mg/ml (5%), en perfusion intraveineuse quotidienne de 30 minutes. Pour de plus amples instructions concernant la dilution avant la perfusion, voir la rubrique 6.6. La voie sous-cutanée est préférée dans la plupart des cas. Des résultats issus d'une étude avec administration à dose unique suggèrent que l'administration par voie intraveineuse pourrait réduire la durée d'effet du traitement. La signification clinique de cette observation dans le cas d'une administration répétée n'est pas claire. Le choix de la voie d'administration dépend de l'état clinique individuel du patient.

Patients recevant un traitement myélo-ablatif suivi d'une greffe de moelle osseuse

Le filgrastim est administré en perfusion intraveineuse courte de 30 minutes, ou en perfusion sous-cutanée ou intraveineuse continue de 24 heures. Le filgrastim doit être dilué dans 20 ml de solution de glucose à 50 mg/ml (5 %). Pour de plus amples instructions concernant la dilution de glucose à 50 mg / ml (5%) avant la perfusion, voir rubrique 6.6.

Chez les patients traités pour une mobilisation des CSP

Filgrastim utilisé en monothérapie pour la mobilisation des CSP :

Le filgrastim peut être administré en perfusion sous-cutanée continue de 24 heures ou par injection sous-cutanée.

Pour les perfusions, le filgrastim doit être dilué dans 20 ml d'une solution de glucose à 5 % (voir rubrique 6.6).

Filgrastim pour la mobilisation des CSP après une chimiothérapie immunosuppressive :

Le filgrastim doit être administré par injection sous-cutanée.

Filgrastim pour la mobilisation des CSP chez des donneurs normaux avant transplantation allogénique de CSP

Le filgrastim doit être administré par injection sous-cutanée.

Chez les patients atteints de NCS

Neutropénie congénitale, idiopathique ou cyclique: le filgrastim doit être administré par injection sous-cutanée

Chez les patients infectés par le VIH

Pour la correction de la neutropénie et pour maintenir des taux normaux de neutrophiles chez les patients infectés par le VIH, le filgrastim est administré par voie sous-cutanée.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des facteurs de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSF), la marque déposée du produit administré doit être clairement enregistré dans le dossier du patient.

Mises en garde spéciales et précautions sur l'ensemble des indications

Le filgrastim ne doit pas être utilisé pour augmenter la dose de chimiothérapie cytotoxique au-delà des schémas posologiques établis.

Le filgrastim ne doit pas être administré aux patients atteints de neutropénie congénitale sévère qui développent une leucémie ou présentent des signes d'évolution vers une leucémie.

Hypersensibilité

Des cas d'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques, survenant lors du traitement initial ou d'un traitement consécutif, ont été rapportés chez des patients traités par filgrastim. Le traitement par filgrastim doit être définitivement arrêté chez les patients présentant une hypersensibilité cliniquement significative. Ne pas administrer le filgrastim aux patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité au filgrastim ou au pegfilgrastim.

Immunogénicité

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe une possibilité d'immunogénicité. Les taux de production d'anticorps contre le filgrastim sont généralement faibles. La présence d'anticorps liants correspond à ce qui est attendu avec tous les agents biologiques ; toutefois, à ce jour, ils n'ont pas été associés à une activité neutralisante.

Précautions particulières chez les patients atteints de leucémie myéloïde aiguë (LAM)

Croissance de cellules malignes

Le G-CSF peut favoriser la croissance de cellules myéloïdes *in vitro* et des effets similaires peuvent être observés sur certaines cellules non-myéloïdes *in vitro*.

Syndrome myélodysplasique ou leucémie myéloïde chronique

La sécurité et l'efficacité du filgrastim n'ont pas été établies chez les patients atteints du syndrome myélodysplasique ou de leucémie myéloïde chronique. Par conséquent, l'utilisation du filgrastim n'est pas indiquée dans ces situations. Il est important de bien distinguer la transformation blastique de la leucémie myéloïde chronique de la leucémie myéloïde aiguë lors du diagnostic.

Leucémie aiguë myéloïde

Les données de sécurité et d'efficacité étant limitées chez les patients atteints de LAM secondaire, le filgrastim doit être administré avec précaution chez ces patients. La sécurité et l'efficacité du filgrastim n'ont pas été établies chez les patients atteints d'une LAM *de novo*, âgés de < 55 ans et présentant un profil cytogénétique favorable [t (8; 21), t (15; 17) et inv (16)].

Autres précautions particulières

Ostéoporose

Une surveillance de la densité osseuse peut être indiquée chez les patients atteints de maladies ostéoporotiques sous-jacentes et suivant un traitement continu par le filgrastim pendant plus de 6 mois.

Effets indésirables pulmonaires

Des effets indésirables pulmonaires, en particulier des pneumonies interstitielles, ont été signalées suite à l'administration de G-CSF. Le risque peut être majoré chez les patients ayant des antécédents récents d'infiltration pulmonaire ou de pneumonie. L'apparition de symptômes pulmonaires tels que toux, fièvre et dyspnée, associés à des signes radiologiques d'infiltration pulmonaire et à une détérioration de la fonction pulmonaire, peuvent être les signes préliminaires d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Dans ce cas, l'administration du filgrastim doit être interrompue et un traitement approprié doit être instauré.

Syndrome de fuite capillaire

Le syndrome de fuite capillaire, qui a été rapporté après l'administration de facteur de croissance granulocytaire, se manifeste par une hypotension, une hypoalbuminémie, un œdème et une hémococoncentration. Les patients présentant des symptômes du syndrome de fuite capillaire doivent être surveillés de près et recevoir un traitement symptomatique standard, ce qui peut requérir des soins intensifs (voir rubrique 4.8).

Glomérulonéphrite

Des cas de glomérulonéphrite ont été rapportés chez des patients recevant du filgrastim et du pegfilgrastim. Généralement, ces glomérulonéphrites ont été résolues après réduction de la dose ou arrêt du traitement par filgrastim et pegfilgrastim. Il est recommandé de procéder à un suivi au moyen d'analyses d'urine.

Précautions particulières chez les patients atteints de cancer

Splénomégalie et rupture splénique

Des cas de splénomégalie et de rupture splénique ont été rapportés peu fréquemment après administration de filgrastim. Quelques cas de rupture splénique ont eu une issue fatale. Les personnes recevant le filgrastim qui font état d'une douleur au cadran supérieur gauche de l'abdomen

et/ou au sommet de l'épaule doivent faire l'objet d'un examen visant à déceler une hypertrophie de la rate ou une rupture splénique potentielle. Il a été constaté que des réductions de la posologie du filgrastim ralentissaient ou arrêtaient la progression de l'hypertrophie splénique chez des patients présentant une neutropénie chronique sévère, et chez 3 % de ces patients, une splénectomie s'est avérée nécessaire.

Leucocytose

Un taux de globules blancs égal ou supérieur à $100 \times 10^9/L$ a été observé chez moins de 5 % des patients ayant reçu le filgrastim à des doses supérieures à 0,3 million d'unités/kg/jour ($3 \mu\text{g/kg/jour}$). Aucun effet indésirable directement attribuable à ce niveau de leucocytose n'a été rapporté. Cependant, en raison des risques potentiels associés à une leucocytose sévère, le taux de globules blancs doit être contrôlé à intervalles réguliers au cours du traitement par le filgrastim. Si le taux de globules blancs dépasse $50 \times 10^9/L$ après le nadir attendu, l'administration du filgrastim doit être immédiatement interrompue. Toutefois, lors de l'administration de filgrastim pour la mobilisation des CSP, le traitement par le filgrastim doit être interrompu ou la posologie doit être réduite si le taux de globules blancs dépasse $70 \times 10^9/L$.

Risques associés à l'augmentation des doses de chimiothérapie

Une prudence particulière est de rigueur lors de l'utilisation du traitement chez des patients recevant une chimiothérapie à dose élevée étant donné qu'une amélioration de la réponse tumorale n'a pas été démontrée et une augmentation des doses d'agents chimiothérapeutiques peut entraîner une toxicité accrue y compris des effets cardiaques, pulmonaires, neurologiques et dermatologiques (se référer à l'information spécifique aux agents chimiothérapeutiques utilisés).

Effet de la chimiothérapie sur les érythrocytes et les thrombocytes

Le traitement par le filgrastim seul ne permet pas d'empêcher la thrombopénie et l'anémie dues à la chimiothérapie myélosuppressive. Les patients pouvant recevoir des doses de chimiothérapie plus élevées (par exemple, doses complètes sur le schéma posologique prescrit), le risque de thrombopénie et d'anémie peut être majoré. Une surveillance régulière du nombre de plaquettes et de l'hématocrite est recommandée. Une prudence particulière est requise lors de l'administration d'agents chimiothérapeutiques, seuls ou associés, connus pour induire des thrombopénies sévères.

Il a été montré que l'utilisation de CSP mobilisées par le filgrastim réduit le degré et la durée de la thrombopénie suite à une chimiothérapie myélosuppressive ou myélo-ablative.

Autres précautions particulières

Les effets du filgrastim chez les patients présentant une réduction importante des précurseurs myéloïdes n'ont pas été étudiés. Le filgrastim agit principalement sur les précurseurs des neutrophiles induisant ainsi l'augmentation du nombre de neutrophiles. Par conséquent, la réponse neutrophile peut être réduite chez les patients présentant une diminution des précurseurs (par exemple, en cas de radiothérapie ou de chimiothérapie extensive ou en cas d'infiltration de la tumeur dans la moelle osseuse).

Des troubles vasculaires, y compris maladie veino-occlusive et troubles des volumes liquidiens, ont été rapportés de façon occasionnelle chez des patients recevant une chimiothérapie à haute dose suivie d'une greffe.

Des cas de réaction du greffon contre l'hôte (GVHD) et de décès ont été signalés chez des patients ayant reçu du G-CSF après une greffe allogénique de moelle osseuse (voir rubriques 4.8 et 5.1).

L'augmentation de l'activité hématopoïétique de la moelle osseuse en réponse au traitement par le facteur de croissance a été associée à des anomalies transitoires des scanners osseux. Ceci doit être pris en compte lors de l'interprétation des résultats de l'imagerie osseuse.

Précautions particulières chez les patients faisant l'objet d'une mobilisation des CSP

Mobilisation des CSP

On ne dispose pas de comparaisons randomisées prospectives des deux méthodes de mobilisation recommandées (filgrastim seul ou en association avec une chimiothérapie myélosuppressive) au sein d'une même population de patients. Le degré de variation des taux de cellules CD34⁺ observé entre les patients individuels et entre les tests de laboratoire, rendent difficiles la comparaison directe entre les différentes études. Il est donc difficile de recommander une méthode de mobilisation optimale. Le choix de la méthode de mobilisation doit prendre en compte l'objectif thérapeutique global pour chaque patient.

Exposition préalable à des agents cytotoxiques

Chez les patients ayant reçu préalablement un traitement myélosuppresseur très intensif, la mobilisation des CSP peut ne pas être suffisante pour parvenir au rendement minimal recommandé ($2,0 \times 10^6$ cellules CD34⁺/kg) ou à une accélération de la normalisation du taux de plaquettes de même niveau.

Certains agents cytotoxiques sont particulièrement toxiques pour les cellules souches hématopoïétiques et peuvent nuire à leur mobilisation. Les produits tels que le melphalan, la carmustine (BICNU) et le carboplatine peuvent réduire la récolte de cellules souches lorsqu'ils sont administrés pendant des périodes prolongées préalablement aux tentatives de mobilisation. Cependant, il a été montré que l'administration de melphalan, de carboplatine ou de carmustine (BICNU) en association avec le filgrastim était efficace pour la mobilisation des cellules souches. Lorsqu'une greffe de cellules souches progénitrices est envisagée, il peut être conseillé de planifier la procédure de mobilisation des cellules souches à un stade suffisamment précoce du traitement chez le patient. Une attention particulière sera prêtée au nombre de cellules souches mobilisées chez ces patients avant l'administration d'une chimiothérapie à haute dose. Si, les récoltes sont insuffisantes (selon les critères indiqués ci-dessus), d'autres formes de traitement, ne nécessitant pas de soutien par cellules souches, doivent être envisagées.

Évaluation des rendements en cellules souches

Une attention particulière doit être prêtée à la méthode de quantification pour l'évaluation du nombre de cellules souches collectées chez les patients traités par le filgrastim. Les résultats d'analyse par cytométrie de flux du nombre de cellules CD34⁺ varient en fonction de la méthodologie précise utilisée et dès lors, les recommandations quantitatives basées sur les études d'autres laboratoires doivent donc être interprétées avec précaution.

L'analyse statistique indique qu'il existe une relation complexe mais continue entre le nombre de cellules CD34⁺ réinjectées sous forme de perfusion et le rythme de récupération plaquettaire suite à une chimiothérapie à haute dose.

La recommandation d'un rendement minimum de $\geq 2,0 \times 10^6$ cellules CD34⁺/kg est fondée sur l'expérience publiée, dans laquelle ce rendement a abouti à une reconstitution hématologique adéquate. Les rendements supérieurs à ce minimum semblent corrélés à une récupération plus rapide et les rendements inférieurs à une récupération plus lente.

Précautions particulières chez les donneurs sains faisant l'objet d'une mobilisation des cellules souches progénitrices

La mobilisation des CSP n'apporte aucun bénéfice clinique direct aux donneurs sains et ne doit être envisagée que dans le cadre d'une allogreffe de cellules souches.

La mobilisation des CSP doit être envisagée uniquement si le donneur répond aux critères cliniques et biologiques normalement fixés pour le don de cellules souches. Une attention particulière doit être

portée aux paramètres hématologiques et aux maladies infectieuses. La sécurité et l'efficacité du filgrastim n'ont pas été évaluées chez les donneurs sains âgés de moins de 16 ans ou de plus de 60 ans.

Thrombocytopénie

Une thrombopénie a été rapportée très fréquemment chez les patients recevant le filgrastim. Les nombres de plaquettes doivent par conséquent faire l'objet d'une surveillance très attentive.

Une thrombopénie transitoire (numération plaquettaire $< 100 \times 10^9/L$), suite à l'administration de filgrastim et à la cytophérèse, a été observée chez 35 % des sujets étudiés. Des taux de plaquettes $< 50 \times 10^9/L$ ont été signalés chez deux de ces sujets, ceux-ci ayant été attribués à la procédure de cytophérèse. Si plusieurs cytophères sont nécessaires, une attention particulière doit être portée aux donneurs dont les taux de plaquettes sont $< 100 \times 10^9/L$ avant la cytophère ; de façon générale, la cytophère ne doit pas être réalisée si les taux de plaquettes sont $< 75 \times 10^9/L$.

La cytophère ne doit pas être réalisée chez des donneurs sous anticoagulants ou présentant des troubles connus de l'hémostase. L'administration du filgrastim doit être interrompue ou la dose doit être réduite si le taux de leucocytes dépasse $70 \times 10^9/L$. Les donneurs recevant des G-CSF pour la mobilisation des CSP doivent être suivis jusqu'à ce que les paramètres hématologiques reviennent à la normale.

Des anomalies cytogénétiques transitoires ont été observées chez des donneurs sains suite à l'utilisation de G-CSF. L'importance de ces altérations n'est pas connue. Néanmoins, le risque que le développement d'un clone myéloïde malin soit favorisé ne peut être exclu. Il est recommandé aux centres de cytophère de procéder systématiquement à l'enregistrement et au suivi des donneurs de cellules souches pendant au moins 10 ans pour permettre une surveillance de la sécurité à long terme.

Des cas fréquents mais généralement asymptomatiques de splénomégalie et des cas peu fréquents de rupture splénique ont été signalés chez des donneurs sains et des patients suite à l'administration de G-CSF. Dans certains cas, les ruptures spléniques ont été fatales. Le volume de la rate doit donc être étroitement surveillé (examen clinique, échographie, p. ex.). Le diagnostic de rupture splénique doit être envisagé chez les donneurs et/ou les patients signalant une douleur au niveau de l'hypochondre gauche ou au sommet de l'épaule.

Chez des donneurs sains, une dyspnée a été rapportée fréquemment et d'autres effets indésirables pulmonaires (hémoptysie, hémorragie pulmonaire, infiltration pulmonaire et hypoxie) ont été signalés peu fréquemment. Si des effets indésirables pulmonaires sont suspectés ou confirmés, l'arrêt du traitement avec le filgrastim doit être envisagé et les soins médicaux appropriés doivent être dispensés.

Précautions particulières chez les receveurs de CSP allogéniques mobilisées par le filgrastim

Les données actuelles indiquent que les interactions immunologiques entre le greffon de CSP allogénique et le receveur peuvent être associées à un risque accru de réaction GvHD aiguë ou chronique en comparaison avec une greffe de moelle osseuse.

Précautions particulières chez les patients atteints de NCS

Numérations sanguines

Une thrombopénie a été fréquemment rapportée chez les patients recevant le filgrastim. Le nombre de plaquettes doit être étroitement surveillé, en particulier pendant les premières semaines du traitement par le filgrastim. Un arrêt intermittent du traitement ou une réduction de la dose de filgrastim doivent être envisagés chez les patients développant une thrombopénie, c.-à-d. un nombre de plaquettes régulièrement $< 100\ 000/mm^3$.

D'autres altérations hématologiques, notamment une anémie et une augmentation transitoire des précurseurs myéloïdes, peuvent se produire et une étroite surveillance de la numération sanguine est

donc nécessaire.

Transformation en leucémie ou en syndrome myélodysplasique

Lors du diagnostic des NCS, il convient de bien distinguer ces affections des autres troubles hématopoïétiques tels que l'aplasie anémique, la myélodysplasie et la leucémie myéloïde. Un contrôle exhaustif des hémogrammes, avec différenciation et numération des plaquettes ainsi qu'une évaluation de la morphologie de la moelle osseuse et du caryotype doivent être pratiqués avant le traitement.

Dans les essais cliniques, des cas de syndrome myélodysplasique (SMD) ou de leucémie ont été observés à une faible fréquence (environ 3%) chez des patients atteints de NCS et traités par le filgrastim. Ceci a été observé uniquement chez des patients atteints de neutropénie congénitale. Les SMD et la leucémie sont des complications naturelles de la maladie et leur relation avec le traitement par le filgrastim est incertaine. Un sous-ensemble d'environ 12% des patients, qui présentaient un profil cytogénétique normal en début d'étude, a par la suite développé des anomalies, notamment une monosomie 7, au cours des évaluations régulières ultérieures. Lorsque des anomalies cytogénétiques apparaissent chez des patients atteints de NCS, les risques et bénéfices de la poursuite du traitement par le filgrastim doivent être soigneusement évalués ; le filgrastim doit être arrêté si un SMD ou une leucémie survient. Pour l'heure, il n'a pas été établi clairement si le traitement à long terme des patients atteints de NCS peut prédisposer ces patients aux anomalies cytogénétiques ou à l'évolution vers un SMD ou une leucémie. Il est recommandé de procéder à intervalles réguliers (environ tous les 12 mois) à des examens morphologiques et cytogénétiques de la moelle osseuse des patients.

Autres précautions particulières

Les causes de neutropénies transitoires, comme les infections virales, doivent être exclues.

Des cas de splénomégalie ont été rapportés très fréquemment et des cas de rupture splénique ont été fréquemment rapportés après administration de filgrastim. Les personnes recevant le filgrastim qui font état d'une douleur au cadran supérieur gauche de l'abdomen et/ou à la pointe de l'épaule doivent faire l'objet d'un examen visant à déceler une hypertrophie de la rate ou une rupture splénique potentielle.

La splénomégalie est un effet direct du traitement par le filgrastim. Une splénomégalie palpable a été notée dans les études cliniques chez 31% des patients. Les augmentations de volume, mesurées par radiographie, se sont produites précocement au cours du traitement par le filgrastim et ont tendu à se stabiliser lors de la suite du traitement. Les réductions de la dose ont ralenti ou arrêté la progression de la splénomégalie et, chez 3% des patients, une splénectomie a été nécessaire. La taille de la rate doit être régulièrement contrôlée. La palpation abdominale devrait être suffisante pour détecter les augmentations anormales du volume splénique.

L'hématurie était fréquente et une protéinurie s'est produite chez un faible nombre de patients. Des analyses d'urine régulières doivent être réalisées pour contrôler ces paramètres.

La sécurité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez les nouveau-nés et chez les patients atteints de neutropénie auto-immune.

Précautions particulières chez les patients infectés par le VIH

Des cas de splénomégalie ont été fréquemment rapportés après administration de filgrastim. Les personnes recevant le filgrastim qui font état d'une douleur au cadran supérieur gauche de l'abdomen et/ou à la pointe de l'épaule doivent faire l'objet d'un examen visant à déceler une hypertrophie de la rate ou une rupture splénique potentielle.

Numérations sanguines

Le taux de PNN doit être étroitement surveillé, en particulier pendant les premières semaines du

traitement par le filgrastim. Certains patients peuvent répondre très rapidement au traitement, avec une très forte augmentation du nombre de neutrophiles dès la première dose de filgrastim. Il est recommandé de mesurer quotidiennement le taux de PNN pendant les 2 ou 3 premiers jours d'administration du filgrastim. Il est ensuite recommandé de mesurer le taux de PNN au moins deux fois par semaine pendant les deux premières semaines, puis une fois par semaine ou une semaine sur deux pendant le traitement d'entretien. Lors de l'administration intermittente de 30 MU (300 microgrammes)/jour de filgrastim, le taux de PNN du patient peut fluctuer dans le temps de façon importante. Afin de déterminer le taux minimum (nadir) de PNN du patient, il est recommandé d'effectuer des prises de sang pour mesurer le taux de PNN immédiatement avant chaque administration prévue de filgrastim.

Risques associés à l'administration de doses plus élevées de médicaments myélosuppresseurs

Le traitement par le filgrastim seul ne permet pas d'empêcher la thrombopénie et l'anémie dues aux médicaments myélosuppresseurs. Le patient pouvant recevoir des doses plus élevées ou plus nombreuses de ces médicaments avec le traitement par le filgrastim, le risque d'apparition d'une thrombopénie et d'une anémie peut être accru. Une surveillance régulière des numérations sanguines est recommandée (voir ci-dessus).

Infections et affections malignes provoquant une myélosuppression

La neutropénie peut être provoquée par des infections opportunistes touchant la moelle osseuse, comme l'infection à *Mycobacterium avium*, ou par des affections malignes comme le lymphome. Chez les patients présentant des infections documentées au niveau de la moelle osseuse ou des affections malignes, un traitement adéquat pour l'affection sous-jacente doit être envisagé en complément du filgrastim pour corriger la neutropénie. Les effets du filgrastim sur la neutropénie due aux infections ou affections malignes infiltrant la moelle osseuse n'ont pas été clairement établis.

Précautions particulières en cas de drépanocytose ou chez les porteurs du trait drépanocytaire

Des crises drépanocytaires, fatales dans certains cas, ont été signalées lors de l'utilisation de filgrastim chez des sujets atteints de drépanocytose ou porteurs du trait drépanocytaire. Les médecins devront être prudents avant de décider d'utiliser du filgrastim chez les patients souffrant de drépanocytose ou porteurs du trait drépanocytaire et devront au préalable évaluer attentivement les potentiels risques et bénéfices d'un tel traitement.

Tous patients

Accofil contient du sorbitol (E420) parmi ses excipients, à une concentration de 50 mg/ml. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

Le capuchon couvrant l'aiguille de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel sec (dérivé du latex), lequel peut provoquer des réactions allergiques.

Des cas d'aortite ont été signalés après administration de G-CSF chez des sujets sains et des patients atteints d'un cancer. Les symptômes expérimentés comprenaient : fièvre, douleurs abdominales, malaise, douleurs dorsales et augmentation des marqueurs inflammatoires (p. ex. protéine C-réactive et globules blancs). Dans la plupart des cas, l'aortite a été diagnostiquée par Tomodensitométrie (TDM) et a été résolue après l'arrêt du traitement par G-CSF. Voir également rubrique 4.8.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La sécurité et l'efficacité du filgrastim administré le même jour que la chimiothérapie cytotoxique myélosuppressive n'ont pas été définitivement établies. Étant donnée la sensibilité des cellules myéloïdes en division rapide à la chimiothérapie cytotoxique myélosuppressive, l'utilisation du

filgrastim n'est pas recommandée dans les 24 heures précédant et les 24 heures suivant la chimiothérapie. Les données préliminaires issues d'un nombre limité de patients traités de façon concomitante par le filgrastim et par le 5-fluorouracile indiquent que la sévérité de la neutropénie pourrait être exacerbée.

Les interactions éventuelles avec les autres facteurs de croissance hématopoïétiques et les cytokines n'ont pas encore été étudiées dans des essais cliniques.

Dans la mesure où le lithium favorise la libération des neutrophiles, il est probable qu'il potentialise les effets du filgrastim. Bien que cette interaction n'ait pas été formellement étudiée, rien n'indique qu'elle puisse être délétère.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du filgrastim chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la fonction de reproduction. Une incidence accrue de perte embryonnaire a été observée chez des lapines à des doses plusieurs fois supérieures à l'exposition clinique et en présence d'une toxicité maternelle (voir rubrique 5.3). La littérature décrit des cas où un passage transplacentaire du filgrastim a été démontré chez la femme enceinte.

Le filgrastim n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si le filgrastim ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité peut être exclu. La décision d'interrompre l'allaitement ou d'arrêter/ de s'abstenir de recevoir le traitement par filgrastim doit être prise en prenant en compte les bénéfices de l'allaitement pour l'enfant et les bénéfices du traitement pour la mère.

Fertilité

Le filgrastim n'a pas altéré la fonction de reproduction ou la fertilité de rats mâles ou femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Accofil est susceptible d'avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Un étourdissement peut être ressenti après l'administration d'Accofil (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus graves pouvant survenir pendant le traitement par filgrastim comprennent : réaction anaphylactique, effets indésirables pulmonaires graves (y compris pneumonie interstitielle et SDRA), syndrome de fuite capillaire, splénomégalie sévère / rupture splénique, transformation en syndrome myélodysplasique ou en leucémie chez les patients atteints de neutropénie congénitale sévère, GvHD chez des patients recevant une greffe de moelle osseuse allogénique ou une greffe de cellules souches du sang périphérique, et crise drépanocytaire chez les patients atteints de drépanocytose.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : fièvre, douleurs musculo-squelettiques (dont : douleurs osseuses, maux de dos, arthralgie, myalgie, douleurs dans les extrémités, douleurs musculo-squelettiques, douleurs thoraciques musculo-squelettiques, douleurs cervicales), anémie,

vomissements et nausées. Lors d'études cliniques menées chez des patients atteints de cancer, les douleurs musculo-squelettiques étaient légères ou modérées chez 10 % des patients, et sévères chez 3 % des patients.

Tableaux listant les effets indésirables

Les données figurant dans les tableaux ci-dessous sont les effets indésirables qui ont été rapportés lors des essais cliniques et dans le cadre de notifications spontanées. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

L'évaluation des effets indésirables est basée sur les données de fréquences suivantes:

Très fréquent: $\geq 1/10$

Fréquent: $\geq 1/100$ à $< 1/10$

Peu fréquent: $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$

Rare: $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$

Très rare: $< 1/10\ 000$

Fréquence indéterminée: ne peut être estimée à partir des données disponibles.

Classe de système d'organe MedDRA	Effets indésirables					
	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents	Rares	Très rares	Fréquence indéterminée
Infections et infestations		Septicémie Bronchite Infection des voies respiratoires supérieures Infection urinaire				
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombopénie Anémie ^e	Splénomégalie ^a Diminution de l'hémoglobine ^e	Leucocytose ^a	Rupture splénique ^a Drépanocytose avec crise		
Affections du système immunitaire			Réaction du greffon contre l'hôte ^b Hypersensibilité médicamenteuse ^a Hypersensibilité	Réaction anaphylactique		
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diminution de l'appétit ^a Augmentation	Hyperuricémie Élévation de l'acide urique	Diminution de la glycémie Pseudogoutte ^b (Chondrocalcin		

Classe de système d'organe MedDRA	Effets indésirables					
	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents	Rares	Très rares	Fréquence indéterminée
		Augmentation de la lactate déshydrogénase sanguine	Sanguin	Hyperphosphatémie (hyperphosphatémie) Troubles des volumes hydriques		
Affections psychiatriques		Insomnie				
Affections du système nerveux	Céphalées ^a	Étourdissements Hypoesthésie Paresthésie				
Affections vasculaires		Hypotension Hypertension	Maladie veino-occlusive ^d	Syndrome de fuite capillaire ^a , Aortite		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Hémoptysie Dyspnée Toux ^a Douleur oropharyngée ^{a,c} Épistaxis	Syndrome de détresse respiratoire aiguë ^a Insuffisance respiratoire ^a Œdème pulmonaire ^a Affection pulmonaire interstitielle ^a Infiltration pulmonaire ^a Hémorragie pulmonaire Hypoxie			
Affections gastro-intestinales	Diarrhée ^{a,c} Vomissements ^{a,c} Nausées ^a	Constipation ^e Douleur buccale				
Affections hépatobiliaires		Élévation de la phosphatase alcaline sanguine	Élévation des gamma-GT Élévation de l'aspartate			

Classe de système d'organe MedDRA	Effets indésirables					
	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents	Rares	Très rares	Fréquence indéterminée
		Hépatomégalie	aminotransférase			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie ^a	Éruption cutanée ^a Érythème	Éruption maculopapuleuse	Syndrome de Sweet (dermatose neutrophilique fébrile aiguë) Vascularite cutanée ^a		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleurs musculo-squelettiques ^c	Spasmes musculaires	Ostéoporose	Diminution de la densité osseuse Exacerbation de la polyarthrite rhumatoïde		
Affections du rein et des voies urinaires		Dysurie Hématurie	Protéinurie	Anomalie urinaire Glomérulonéphrite		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue ^a Inflammation des muqueuses ^a Pyrexie	Douleurs thoraciques ^a Asthénie ^a Douleurs ^a Malaise ^c Œdème périphérique ^c	Réaction au point d'injection			
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Réaction à la transfusion ^e				
Infections et infestations		Septicémie Bronchite Infection des voies respiratoires supérieures Infection urinaire				

^aVoir section 4.8, Description de certains effets indésirables.

^bDes cas de réaction du greffon contre l'hôte (GvHD) et de décès ont été signalés chez des patients à la suite d'une allogreffe de moelle osseuse (voir section 4.8, Description de certains effets indésirables)

^cComprend douleurs osseuses, douleurs dorsales, arthralgie, myalgie, douleurs dans les extrémités, douleurs musculo-squelettiques, douleurs thoraciques musculo-squelettiques, douleurs cervicales

^dDes cas ont été observés, dans le cadre de la pharmacovigilance du filgrastim, chez des patients recevant une greffe de moelle osseuse ou traités pour la mobilisation des CSP

^eEffets indésirables de fréquence plus élevée chez les patients traités par filgrastim que chez les patients sous placebo et liés aux séquelles de la maladie cancéreuse sous-jacente ou à la chimiothérapie cytotoxique

Description d'effets indésirables sélectionnés

GvHD

Des cas de réaction du greffon contre l'hôte (GvHD) et de décès ont été signalés chez des patients ayant reçu du G-CSF après une greffe allogénique de moelle osseuse (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Syndrome de fuite capillaire

Des cas de syndrome de fuite capillaire consécutifs à l'emploi du facteur de croissance granulocytaire ont été signalés après la commercialisation du produit. Ceux-ci concernaient généralement des patients présentant des tumeurs malignes à un stade avancé, une septicémie, recevant plusieurs agents chimiothérapeutiques ou subissant une aphérèse (voir section 4.4).

Dans les études cliniques randomisées, contrôlées par placebo, le filgrastim n'a pas augmenté l'incidence des effets indésirables associés à la chimiothérapie cytotoxique. Dans ces essais cliniques, les effets indésirables signalés à une fréquence égale chez les patients atteints de cancer traités par filgrastim/chimiothérapie et ceux traités par placebo/chimiothérapie ont été les suivants : nausées et vomissements, alopécie, diarrhée, fatigue, anorexie, mucosite, céphalées, toux, éruption cutanée, douleurs thoraciques, faiblesse généralisée, maux de gorge, constipation et douleurs.

Après commercialisation, des cas de vascularites cutanées ont été signalés chez des patients traités par le filgrastim. Le mécanisme de survenue de la vascularite chez les patients recevant filgrastim n'est pas connu. D'après les données des essais cliniques, il est estimé que leur survenue est peu fréquente.

Syndrome de Sweet

Des cas de syndrome de Sweet (dermatose fébrile aiguë) ont été signalés après commercialisation. D'après les données des essais cliniques, il est estimé que leur survenue est peu fréquente.

Effets indésirables pulmonaires

Au cours des études cliniques et après commercialisation, des effets indésirables pulmonaires, notamment des pneumopathies interstitielles, des œdèmes pulmonaires et des infiltrations pulmonaires, ont été décrits, dont certains ont abouti à une insuffisance respiratoire ou un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), pouvant être fatal (voir rubrique 4.4).

Splénomégalie et rupture splénique

Des cas de splénomégalie et de rupture splénique ont été rapportés après administration de filgrastim. Quelques cas de rupture splénique ont eu une issue fatale (voir rubrique 4.4).

Hypersensibilité

Des réactions de type hypersensibilité avec notamment anaphylaxie, éruption cutanée, urticaire, angio-œdème, dyspnée et hypotension se sont produites lors du traitement initial ou ultérieur, ont été rapportées dans les études cliniques et de l'expérience post-commercialisation. Globalement, les cas ont été plus fréquents suite à une administration intraveineuse. Dans certains cas, les symptômes sont réapparus lors d'une nouvelle exposition au produit, ce qui suggère l'existence d'un lien de causalité.

Le traitement par le filgrastim doit être définitivement interrompu chez les patients connaissant une réaction allergique grave.

Après commercialisation, des cas isolés de crises drépanocytaires ont été signalés chez des patients atteints de drépanocytose (voir rubrique 4.4). D'après les données des essais cliniques, il est estimé que leur survenue est peu fréquente.

Vascularite cutanée

Des cas de vascularite cutanée ont été rapportés chez des patients traités par filgrastim. Le mécanisme de la vascularite chez les patients recevant du filgrastim n'est pas connu. Au cours de l'utilisation à long terme, des cas de vascularite cutanée ont été rapportés chez 2 % des patients atteints de neutropénie congénitale sévère.

Pseudogoutte (chondrocalcinose pyrophosphate)

Des cas de pseudo-goutte ont été signalés chez des patients atteints de cancer et traités par le filgrastim. D'après les données des essais cliniques, il est estimé que leur survenue est peu fréquente.

Leucocytose

Une leucocytose (leucocytes $> 50 \times 10^9/L$) a été observée chez 41% des donneurs, et une thrombopénie transitoire (numération plaquettaire $< 100 \times 10^9/L$) a été observée chez 35% des donneurs, suite au traitement par le filgrastim et aux cytophèreses.

Population pédiatrique

Les données issues des études cliniques menées avec le filgrastim chez les patients pédiatriques indiquent que la sécurité et l'efficacité du filgrastim sont similaires chez les adultes et les enfants recevant une chimiothérapie cytotoxique et ne laissent apparaître aucune différence liée à l'âge au niveau des propriétés pharmacocinétiques du filgrastim. Les seuls effets indésirables systématiquement signalés ont été les douleurs musculo-squelettiques, ce qui n'est pas différent de l'expérience acquise dans la population adulte. Les données justifiant l'évaluation plus approfondie de l'utilisation du filgrastim chez les patients pédiatriques sont insuffisantes.

Autres populations particulières

Gériatrie

Aucune différence globale dans la sécurité ou l'efficacité n'a été observée entre les sujets de plus de 65 ans par rapport aux jeunes adultes (> 18 ans) recevant des chimiothérapies cytotoxiques et l'expérience clinique n'a pas identifié de différences de réponse entre les patients adultes âgés et les jeunes adultes. Les données sont insuffisantes pour évaluer l'utilisation d'Accofil dans la population gériatrique pour d'autres indications approuvées d'Accofil.

Patients atteints de NCS pédiatriques

Des cas de densité osseuse réduite et d'ostéoporose ont été rapportés chez des patients pédiatriques atteints de neutropénie chronique sévère sous traitement chronique par le filgrastim.

Déclaration des effets indésirables suspectés

Notification des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Il permet une surveillance continue de la balance bénéfice / risque du médicament. Les professionnels de santé comme priés de signaler tout effet indésirable soupçonné par le système national de déclaration figurant à [l'annexe V](#)

4.9 Surdosage

Les effets du surdosage d'Accofil n'ont pas été établis. L'arrêt du traitement par le filgrastim entraîne habituellement une réduction de 50% des neutrophiles circulants en 1 à 2 jour(s) avec un retour à des taux normaux en 1 à 7 jour(s).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunostimulants, facteur de croissance, Code ATC L03AA02
Accofil est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Effets pharmacodynamiques

Le G-CSF humain est une glycoprotéine qui régule la production et la libération des neutrophiles fonctionnels à partir de la moelle osseuse. Accofil, contenant du r-metHuG-CSF (filgrastim), entraîne dans les 24 heures, une augmentation marquée du nombre de neutrophiles dans le sang périphérique, ainsi qu'une augmentation mineure des monocytes. Chez certains patients atteints de NCS, le filgrastim peut également entraîner une augmentation mineure du nombre des éosinophiles et des basophiles circulants par rapport aux valeurs initiales ; certains de ces patients peuvent déjà présenter une éosinophilie ou une basophilie avant le traitement. Aux doses recommandées, l'élévation du nombre de neutrophiles est dose-dépendante. Les neutrophiles produits en réponse au filgrastim possèdent des fonctions normales ou renforcées, comme démontrent les tests de chimiotactisme et de phagocytose. Suite à l'arrêt du traitement par le filgrastim, le nombre de neutrophiles circulants diminue de 50% en l'espace de 1 à 2 jour(s) et revient à la normale en 1 à 7 jour(s).

L'utilisation du filgrastim chez les patients recevant une chimiothérapie cytotoxique entraîne une réduction significative de l'incidence, de la sévérité et de la durée de la neutropénie et de la neutropénie fébrile. Le traitement par le filgrastim réduit significativement la durée de la neutropénie fébrile, de l'utilisation d'antibiotiques et des hospitalisations après une chimiothérapie d'induction pour une leucémie myéloïde aiguë ou après un traitement myélo-ablatif suivi d'une greffe de moelle osseuse. L'incidence de la fièvre et des infections documentées n'a pas été réduite dans ces contextes. La durée de la fièvre n'a pas été réduite chez les patients recevant un traitement myélo-ablatif suivi d'une greffe de moelle osseuse.

L'utilisation du filgrastim, soit seul, soit après une chimiothérapie, entraîne une mobilisation des cellules souches hématopoïétiques vers le sang périphérique. Ces CSP autologues peuvent être recollectées et réinjectées suite à un traitement cytotoxique à haute dose, soit en remplacement ou en complément à une greffe de moelle osseuse. L'injection des CSP accélère la récupération hématopoïétique, réduisant ainsi la durée de risque de complications hémorragiques et les besoins en transfusions plaquettaires. Les receveurs de CSP allogéniques mobilisées par le filgrastim ont présenté une récupération hématologique significativement plus rapide, aboutissant à une réduction significative du délai de récupération plaquettaire sans adjuvant, par rapport à la greffe de moelle osseuse allogénique.

Une étude rétrospective européenne, qui a évalué l'utilisation de G-CSF suite à une greffe allogénique de moelle osseuse chez des patients atteints de leucémies aiguës, a suggéré une augmentation du risque de réaction GvHD, de la mortalité liée au traitement (TRM) et de la mortalité en général lors de l'administration de G-CSF.

Dans une étude rétrospective internationale distincte, menée chez des patients atteints de leucémies myéloïdes aiguës et chroniques, aucun effet sur le risque de réaction GvHD, la mortalité liée au traitement et la mortalité en général n'a été observé.

Une méta-analyse d'études sur les allogreffes, incluant les résultats de neuf essais randomisés prospectifs, dont 8 études rétrospectives et 1 étude cas-témoins, n'a pas détecté d'effet sur le risque de réaction GvHD aiguë, de réaction GvHD chronique ou de mortalité précoce liée au traitement.

Risque relatif (IC à 95%) de réaction GvHD et de mortalité suite au traitement par G-CSF après greffe de moelle osseuse					
Publication	Période d'étude	N	GvHD aiguë Grade II-IV	GvHD chronique	TRM
Méta-analyse (2003)	1986 - 2001 ^a	1198	1,08 (0,87-1,33)	1,02 (0,82-1,26)	0,70 (0,38-1,31)
Étude rétrospective européenne (2004)	1992 - 2002 ^b	1789	1,33 (1,08-1,64)	1,29 (1,02-1,61)	1,73 (1,30-2,32)
Étude rétrospective internationale (2006)	1995 - 2000 ^b	2110	1,11 (0,86-1,42)	1,10 (0,86-1,39)	1,26 (0,95-1,67)

^a L'analyse comprend les études ayant impliqué des greffes de moelle osseuse pendant cette période ; dans certaines études, du GM-CSF a été utilisé.

^b L'analyse comprend les patients ayant reçu une greffe de moelle osseuse pendant cette période.

Utilisation du filgrastim pour la mobilisation des CSP chez des donneurs sains en vue d'une greffe de CSP allogénique

Chez les donneurs sains, une dose de 10 microgrammes/kg/jour administrée par voie sous-cutanée pendant 4 à 5 jours consécutifs permet, chez la majorité des donneurs après deux cytophères, de collecter $\geq 4 \times 10^6$ cellules CD34⁺/kg de poids corporel du receveur.

L'utilisation du filgrastim chez les adultes atteints de NCS (neutropénie sévère congénitale, cyclique ou idiopathique) induit une augmentation prolongée du taux de PNN dans la circulation périphérique et une réduction des infections et événements liés.

L'utilisation du filgrastim chez les patients infectés par le VIH maintient le nombre de neutrophiles à un niveau normal, permettant ainsi l'administration des antiviraux et/ou autres médicaments myélosuppresseurs. Aucune augmentation de la répllication du VIH n'a été mise en évidence chez les patients infectés par le VIH et traités par le filgrastim.

Comme c'est le cas des autres facteurs de croissance hématopoïétique, le G-CSF a montré *in vitro* des propriétés stimulantes des cellules endothéliales humaines.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Suite à l'administration des doses recommandées par voie sous-cutanée, les concentrations sériques se sont maintenues au-dessus de 10 ng/ml pendant 8-16 heures.

Distribution

Le volume de distribution dans le sang est d'environ 150 ml/kg.

Élimination

Il a été montré que la clairance du filgrastim suit une cinétique de premier ordre après administration sous-cutanée ou intraveineuse. La demi-vie d'élimination sérique du filgrastim est d'environ 3,5

heures, avec un taux de clairance d'environ 0,6 ml/min/kg. Lors de l'administration de Accofil en perfusion continue sur une période allant jusqu'à 28 jours, chez des patients en phase de récupération suite à une greffe de moelle osseuse autologue, aucun signe d'accumulation du médicament n'a été observé et les demi-vies ont été comparables.

Linéarité

Il existe une corrélation linéaire positive entre la dose et la concentration sérique du filgrastim après administration par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Après administration sous-cutanée des doses recommandées, les concentrations sériques se sont maintenues au-dessus de 10 ng/ml pendant 8 à 16 heures. Le volume de distribution dans le sang est d'environ 150 ml/kg.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le filgrastim a été étudié dans le cadre d'études de toxicité en doses répétées pendant des périodes pouvant aller jusqu'à 1 an. Ces études ont révélé des modifications attribuables aux actions pharmacologiques attendues, dont des augmentations des nombres de leucocytes, une hyperplasie myéloïde dans la moelle osseuse, une granulopoïèse extramédullaire et une hypertrophie splénique. Ces modifications ont toutes disparu après l'arrêt du traitement.

Les effets du filgrastim sur le développement prénatal ont été étudiés chez le rat et le lapin.

L'administration intraveineuse (80 µg/kg/jour) de filgrastim à des lapines pendant la période de l'organogenèse a eu des effets toxiques pour les mères et a augmenté le taux de fausses-couches, de perte du fœtus après l'implantation, et une diminution de la taille moyenne des portées et du poids des fœtus a été observée.

Selon les données rapportées pour un autre produit à base de filgrastim semblable à Accofil, des résultats comparables plus une augmentation du taux de malformations fœtales ont été observés à 100 µg/kg/jour. Il s'agissait d'une dose toxique pour les mères, qui correspondait à une exposition systémique d'environ 50 à 90 fois les expositions observées chez des patients traités à la dose clinique de 5 µg/kg/jour. Pour cette étude, la valeur NOAEL (dose sans effet nocif observé) pour la toxicité embryo-fœtale était de 10 µg/kg/jour, ce qui correspond à une exposition systémique de 3 à 5 fois les expositions observées chez les patients traités à la dose clinique.

Chez des rates gestantes, aucune toxicité maternelle ou fœtale n'a été observée à des doses allant jusqu'à 575 µg/kg/jour. La progéniture de rates auxquelles le filgrastim avait été administré durant les périodes périnatales et de lactation a affiché un retard de différenciation externe et un retard de croissance (≥ 20 µg/kg/jour), ainsi qu'un taux de survie légèrement plus bas (100 µg/kg/jour).

Aucun effet du filgrastim n'a été observé sur la fertilité de rats mâles ou femelles.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide acétique
Hydroxyde de sodium
Sorbitol (E420)
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Accofil ne doit pas être dilué dans des solutions de chlorure de sodium.

Le filgrastim dilué peut s'adsorber sur les matériaux en verre ou en plastique

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

La stabilité physico-chimique de la solution pour perfusion diluée a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C. Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, la durée et les conditions de conservation après dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf en cas de dilution réalisée en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Une exposition accidentelle unique du produit à des températures de congélation n'a pas d'effet délétère sur la stabilité d'Accofil. Si l'exposition a duré plus de 24 heures ou si une congélation a eu lieu à plusieurs reprises, alors Accofil NE doit PAS être utilisé.

Pendant sa durée de vie et pour l'usage ambulatoire, le patient peut sortir le produit du réfrigérateur et le conserver à température ambiante (ne dépassant pas 25°C) durant une période unique pouvant aller jusqu'à 15 jours. A l'issue de cette période, le produit ne doit plus être remis au réfrigérateur et doit être jeté.

Conserver la seringue dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringues préremplies en verre de Type I et équipées d'une aiguille en acier inoxydable inamovible fixée à l'extrémité et des impressions 1/40 pour les graduations allant de 0.1 ml jusqu'à 1 ml sur le réservoir seringue. Le capuchon couvrant l'aiguille de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel sec (voir rubrique 4.4). Chaque seringue préremplie contient 0,5 ml de solution.

Chaque boîte contient une, trois, cinq, sept ou dix seringue(s) préremplie(s), avec ou sans dispositif de sécurité et des compresses imprégnées d'alcool. Les emballages sans blister contiennent des seringues non munies d'un dispositif de sécurité. Les emballages avec blister contiennent des seringues individuelles avec dispositif de sécurité préfixé.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Si nécessaire, Accofil peut être dilué dans une solution de glucose à 5%. Il est recommandé que la concentration finale ne soit en aucun cas inférieure à 0,2 MU (2 µg) par ml.

La solution doit être inspectée visuellement avant utilisation. La solution doit être utilisée uniquement si elle est claire et sans particules. Ne pas secouer.

Pour les patients traités par le filgrastim dilué à des concentrations inférieures à 1,5 MU (15 µg) par ml, de la sérum-albumine humaine (SAH) doit être ajoutée de façon à obtenir une concentration finale de 2 mg/ml. Exemple : dans un volume injectable final de 20 ml, les doses totales de filgrastim inférieures à 30 MU (300 µg) doivent être administrées avec ajout de 0,2 ml de solution d'albumine humaine à 200 mg/ml (20%).

Accofil ne contient aucun agent de conservation. À cause du risque de contamination microbienne,

les seringues préremplies d'Accofil sont destinées à un usage unique

Une fois dilué dans une solution de glucose à 5%, Accofil est compatible avec le verre et diverses matières plastiques, notamment le PVC, la polyoléfine (copolymère de polypropylène et de polyéthylène) et le polypropylène.

Utilisation de la seringue préremplie munie d'un protège aiguille de sécurité

Le protège aiguille de sécurité couvre l'aiguille après l'injection pour prévenir toute blessure par l'aiguille. Cela n'affecte pas le fonctionnement normal de la seringue. Appuyer doucement et régulièrement sur le piston jusqu'à ce que la dose entière ait été administrée et qu'il ne soit plus possible d'appuyer sur le piston. En maintenant une certaine pression sur le piston, retirer l'aiguille du patient. Le protège aiguille de sécurité couvrira l'aiguille dès que le piston sera relâché.

Utilisation de la seringue préremplie sans protège aiguille de sécurité

Administrer la dose selon le protocole standard.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/946/003
EU/1/14/946/004
EU/1/14/946/011
EU/1/14/946/012
EU/1/14/946/013
EU/1/14/946/014
EU/1/14/946/015
EU/1/14/946/016
EU/1/14/946/018

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 18.09.2014
Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DU/DES PRINCIPE(S) ACTIF(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)
RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) DU (DES) PRINCIPE(S) ACTIF(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) du (des) principe(s) actif(s) d'origine biologique

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

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Accord Healthcare Ltd.
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow
Middlesex HA1 4 HF
Royaume-Uni

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomińska 50,95-200 Pabianice, Pologne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de la demande d'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;

- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Emballage extérieur

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Accofil 30 MU/0,5 ml solution injectable/pour perfusion
filgrastim

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque seringue de 0,5 ml contient 30 MU de filgrastim (0,6 mg/ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Acide acétique, hydroxyde de sodium, sorbitol (E420), polysorbate 80 et eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 seringue préremplie de 0,5 ml + 1 compresse imprégnée d'alcool
"5 seringues préremplies de 0,5 ml + 5 compresses imprégnées d'alcool"
"3 seringues préremplies de 0,5 ml + 3 compresses imprégnées d'alcool"
"10 seringues préremplies de 0,5 ml + 10 compresses imprégnées d'alcool"

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
À usage unique.
Voie sous-cutanée ou intraveineuse.
Ne pas agiter.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.
Conserver la seringue dans la boîte d'origine, à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/946/001 - 1 seringue préremplie
EU/1/14/946/002 - 5 seringues préremplies
EU/1/14/946/006 - 3 seringues préremplies
EU/1/14/946/009 - 10 seringues préremplies

13. NUMÉRO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Accofil 30 MU/0,5 ml
Conformément à la réglementation en vigueur

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Emballage extérieur – seringue préremplie avec protège-aiguille

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Accofil 30 MU/0,5 ml solution injectable/pour perfusion
filgrastim

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque seringue de 0,5 ml contient 30 MU de filgrastim (0,6 mg/ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Acide acétique, hydroxyde de sodium, sorbitol (E420), polysorbate 80 et eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 seringue préremplie de 0,5 ml + 1 compresse imprégnée d'alcool
"3 seringues préremplies de 0,5 ml + 3 compresses imprégnées d'alcool"
"5 seringues préremplies de 0,5 ml + 5 compresses imprégnées d'alcool"
"10 seringues préremplies de 0,5 ml + 10 compresses imprégnées d'alcool"
"7 seringues préremplies de 0,5 ml + 7 compresses imprégnées d'alcool"

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
À usage unique.
Voie sous-cutanée ou intraveineuse.
Ne pas agiter.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.
Conserver la seringue dans la boîte d'origine, à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/946/005 - 1 seringue préremplie avec protège-aiguille
EU/1/14/946/008 - 5 seringues préremplies avec protège-aiguille
EU/1/14/946/007 - 3 seringues préremplies avec protège-aiguille
EU/1/14/946/010 – 10 seringues préremplies avec protège-aiguille
EU/1/14/946/017 – 7 seringues préremplies avec protège-aiguille

13. NUMÉRO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Accofil 30 MU/0,5 ml
Conformément à la réglementation en vigueur

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :

SN :

NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Accofil 30 MU/0,5 ml solution injectable ou pour perfusion
filgrastim
SC/IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,5 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Emballage extérieur

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Accofil 48 MU/0,5 ml solution injectable/pour perfusion
filgrastim

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque seringue dans 0,5 ml contient 48 MU de filgrastim (0,96 mg/ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Acide acétique, hydroxyde de sodium, sorbitol (E420), polysorbate 80 et eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 seringue préremplie de 0,5 ml + 1 compresse imprégnée d'alcool
"5 seringues préremplies de 0,5 ml + 5 compresses imprégnées d'alcool"
"3 seringues préremplies de 0,5 ml + 3 compresses imprégnées d'alcool"
"10 seringues préremplies de 0,5 ml + 10 compresses imprégnées d'alcool"

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
À usage unique.
Voie sous-cutanée ou voie intraveineuse.
Ne pas secouer.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.
Conserver la seringue dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/946/003 1 seringue préremplie
EU/1/14/946/004 5 seringues préremplies
EU/1/14/946/012 3 seringues préremplies
EU/1/14/946/015 10 seringues préremplies

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Accofil 48 MU/0,5 ml

Conformément à la réglementation en vigueur

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :

SN :

NN :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Emballage extérieur – seringue préremplie avec protège-aiguille

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Accofil 48 MU/0,5 ml solution injectable/pour perfusion
filgrastim

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque seringue de 0,5 ml contient 48 MU de filgrastim (0,96 mg/ml).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Acide acétique, hydroxyde de sodium, sorbitol (E420), polysorbate 80 et eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 seringue préremplie de 0,5 ml + 1 compresse imprégnée d'alcool
"3 seringues préremplies de 0,5 ml + 3 compresses imprégnées d'alcool"
"5 seringues préremplies de 0,5 ml + 5 compresses imprégnées d'alcool"
"10 seringues préremplies de 0,5 ml + 10 compresses imprégnées d'alcool"
"7 seringues préremplies de 0,5 ml + 7 compresses imprégnées d'alcool"

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
À usage unique.
Voie sous-cutanée ou intraveineuse.
Ne pas agiter.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.
Conserver la seringue dans la boîte d'origine, à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/946/011 - 1 seringue préremplie avec protège-aiguille
EU/1/14/946/014 - 5 seringues préremplies avec protège-aiguille
EU/1/14/946/013 - 3 seringues préremplies avec protège-aiguille
EU/1/14/946/016 - 10 seringues préremplies avec protège-aiguille
EU/1/14/946/017 - 7 seringues préremplies avec protège-aiguille

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Accofil 48 MU/0,5 ml
Conformément à la réglementation en vigueur

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :

SN :

NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Accofil 48 MU/0,5 ml solution injectable ou pour perfusion
filgrastim
SC/IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,5 ml

6. AUTRES

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Accofil 30 MU/0,5 ml (0,6 mg/ml) solution injectable ou pour perfusion en seringue préremplie filgrastim

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que Accofil et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Accofil ?
3. Comment utiliser Accofil ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Accofil ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. Qu'est-ce que Accofil et dans quel cas est-il utilisé?

Qu'est-ce que Accofil

Accofil contient l'ingrédient actif filgrastim. Le filgrastim est une protéine produite par une bactérie appelée *Escherichia coli* par la technologie de l'ADN recombinant. Il appartient à un groupe de protéines appelées cytokines et est très similaire à une protéine naturelle (granulocyte-colony stimulating factor [G-CSF]) produite par votre propre corps. Le filgrastim stimule la moelle osseuse (le tissu où les nouvelles cellules sanguines sont produites) pour produire plus de globules blancs qui aident à combattre l'infection.

Dans quel cas Accofil est utilisé

Votre médecin vous a prescrit Accofil afin d'aider votre corps à fabriquer plus de globules blancs. Votre médecin vous dira pourquoi vous êtes traité avec Accofil. Accofil est utile dans plusieurs situations différentes qui sont:

- La chimiothérapie
- La transplantation de moelle osseuse
- La neutropénie chronique sévère (faible nombre d'un type de globules blancs)
- La neutropénie (faible nombre d'un type de globules blancs) chez les patients infectés par le VIH
- La mobilisation des cellules souches dans le sang périphérique (pour stimuler les cellules souches à entrer dans la circulation sanguine afin d'être recueillies et utilisées dans le cadre d'une greffe de moelle osseuse).

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Accofil ?

N'utilisez jamais Accofil

- si vous êtes allergique au filgrastim ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avvertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant d'utiliser Accofil :

Veillez informer votre médecin avant de commencer votre traitement :

- Si vous souffrez de drépanocytose, car Accofil peut provoquer une crise drépanocytaire.
- Si vous souffrez d'ostéoporose (maladie osseuse)

Prévenez immédiatement votre médecin pendant votre traitement par Accofil :

- Si vous ressentez une douleur dans la partie supérieure de l'abdomen (ventre), au-dessous de la partie gauche de votre cage thoracique ou au sommet de votre épaule gauche il peut s'agir de symptômes d'une hypertrophie de la rate (splénomégalie) ou potentiellement, d'une rupture de la rate.
- Si vous remarquez des saignements ou ecchymoses –bleus inexplicables (il peut s'agir de symptômes d'une diminution du nombre de plaquettes sanguines (thrombopénie), et d'une diminution de la capacité de votre sang à coaguler).
- Si vous présentez soudainement des signes d'allergie, tels qu'une éruption cutanée, des démangeaisons ou de l'urticaire, un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou d'autres parties du corps, un essoufflement, une respiration sifflante ou des difficultés à respirer, car il pourrait s'agir de signes d'une réaction allergique sévère.
- Si vous constatez un gonflement au niveau de votre visage ou de vos chevilles, la présence de sang dans votre urine ou si votre urine prend une coloration brune ou si vous constatez que vous urinez moins que d'habitude (glomérulonéphrite).

Le protège aiguille de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex) qui peut provoquer une réaction allergique.

Une inflammation de l'aorte (le grand vaisseau sanguin qui achemine le sang du cœur vers le corps) a été signalée à une fréquence rare chez les patients atteints d'un cancer et les donneurs sains. Les symptômes peuvent comprendre : fièvre, douleurs abdominales, malaise, maux de dos et augmentation des marqueurs inflammatoires. Si vous ressentez ces symptômes, parlez-en à votre médecin.

Réduction de la réponse au filgrastim

Si vous présentez une diminution de la réponse au filgrastim ou si vous ne parvenez pas à maintenir cette réponse, votre médecin recherchera les raisons de cet échec du traitement, notamment la possibilité que vous ayez développé des anticorps qui neutralisent l'activité du filgrastim.

Votre médecin souhaitera probablement vous suivre régulièrement, voir rubrique 4 de la notice.

Si vous souffrez de neutropénie chronique sévère, vous risquez peut-être de développer un cancer du sang (leucémie, syndrome myélodysplasique (SMD)). Consultez votre médecin pour parler de vos risques de développer des cancers du sang et des tests qui devraient être effectués. Si vous développez ou êtes susceptible de développer des cancers du sang, vous ne devez pas utiliser Accofil, à moins que votre médecin ne vous en avise autrement.

Si vous êtes donneur/-se de cellules souches, vous devez être âgé(e) de 16 à 60 ans.

Faites particulièrement attention avec les autres produits qui stimulent les globules blancs

Accofil appartient à un groupe de produits qui stimulent la production de globules blancs. Votre professionnel de santé doit toujours enregistrer le produit exact que vous utilisez.

Autres médicaments et Accofil

Vous ne devriez pas recevoir Accofil 24 heures avant et 24 heures après une chimiothérapie.

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

Grossesse et allaitement

Accofil n'a pas été testé chez les femmes enceintes.

Il est important d'indiquer à votre médecin :

- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez ;
- si vous pensez que vous pourriez être enceinte ; ou
- si vous planifiez une grossesse.

On ne sait pas si le filgrastim est excrété dans le lait maternel. Par conséquent, votre médecin peut décider que vous ne devriez pas utiliser ce médicament si vous allaitez.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Accofil est susceptible d'avoir une influence mineure sur votre capacité de conduire des véhicules et d'utiliser des machines. Ce médicament peut occasionner des étourdissements. Il est conseillé d'attendre de voir comment vous vous sentez après avoir pris Accofil et avant de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

Accofil contient du sorbitol et du sodium

Ce médicament contient du sorbitol. Si vous avez été informé par votre médecin que vous avez une intolérance à certains sucres (fructose), contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

Ce médicament contient aussi du sodium à moins de 1 mmol de sodium (0,035 mg) par dose, c'est à dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Accofil ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La quantité d'Accofil dont vous avez besoin dépend de la raison pour laquelle Accofil vous est prescrit et également de votre poids.

Dosage

Accofil et la neutropénie (faible nombre de globules blancs d'un certain type) associée à la chimiothérapie

La dose habituelle est de 0.5 millions d'unités (5 microgrammes) par kilogramme de poids corporel chaque jour. Par exemple, si vous pesez 60 kilogrammes, votre dose quotidienne sera de 30 millions d'unités (300 microgrammes). Votre traitement avec Accofil se terminera la plupart du temps au bout de 14 jours. Dans certains types de maladies, cependant, un traitement plus long se terminant au bout d'un mois sera nécessaire.

Accofil et greffe de moelle osseuse

La dose initiale habituelle est de 1 million d'unités (10 microgrammes) par kilogramme de poids corporel administré chaque jour par perfusion. Par exemple, si vous pesez 60 kg votre dose journalière sera de 60 millions d'unités (600 microgrammes). Vous recevrez normalement votre première dose d'Accofil au moins 24 heures après la chimiothérapie et au moins 24 heures après votre greffe de

moelle osseuse. Votre médecin peut ensuite tester votre sang pour voir comment le traitement fonctionne et combien de temps le traitement doit être poursuivi.

Neutropénie chronique sévère et Accofil (faible nombre d'un type de globules blancs)

La dose initiale habituelle est située entre 0,5 millions d'unités (5 microgrammes) et 1,2 millions d'unités (12 microgrammes) par kilogramme de poids corporel chaque jour en une dose unique ou divisée. Votre médecin peut ensuite tester votre sang pour voir comment votre traitement avec Accofil fonctionne et pour trouver la dose qui vous convient le mieux. Le traitement à long terme avec Accofil est nécessaire pour réduire la neutropénie.

Accofil et la neutropénie (faible nombre d'un type de globules blancs) chez les patients infectés par le VIH

La dose initiale habituelle est située entre 0,1 million d'unités (1 microgramme) et 0,4 millions d'unités (4 microgrammes) par kilogramme de poids corporel par jour. Votre médecin peut vérifier votre sang à intervalles réguliers pour voir comment le traitement par Accofil fonctionne. Une fois que le nombre de globules blancs dans le sang est revenu à la normale, il peut être possible de réduire la fréquence des doses à moins d'une fois par jour. Le traitement à long terme avec Accofil peut être nécessaire pour maintenir un nombre normal de globules blancs dans votre sang.

Accofil et la mobilisation de cellules souches dans le sang périphérique (cellules souches collectées à partir du sang pour utilisation lors d'une transplantation de moelle osseuse)

Si vous faites un don de cellules souches pour vous-même, la dose habituelle est de 0,5 millions d'unités (5 microgrammes) à 1 million d'unités (10 microgrammes) par kilogramme de poids corporel par jour. Le traitement avec Accofil durera jusqu'à 2 semaines. Votre médecin surveillera votre sang pour déterminer le meilleur moment pour collecter les cellules souches.

Si vous agissez comme un donneur de cellules souches pour une autre personne, la dose habituelle est de 1 million d'unités (10 microgrammes) par kilogramme de poids corporel par jour. Le traitement avec Accofil durera 4 à 5 jours. Votre médecin effectuera des tests sanguins réguliers afin de déterminer le meilleur moment pour collecter les cellules souches.

Comment Accofil est administré

Ce médicament est administré par injection, soit par perfusion (goutte à goutte) intraveineuse (IV) soit par injection sous-cutanée (SC) dans le tissu juste sous la peau.

Si vous recevez ce médicament par injection sous-cutanée, votre médecin pourra vous suggérer d'apprendre à vous administrer les injections vous-même. Votre médecin ou votre infirmière vous donnera des instructions sur la façon de le faire (voir ci-dessous les informations sur les instructions pour injecter Accofil). N'essayez pas de vous auto-administrer sans cette formation. Certaines des informations dont vous avez besoin sont données à la fin de cette notice, mais un traitement approprié de votre maladie nécessite une étroite et constante collaboration avec votre médecin.

Instructions pour l'auto-injection

Ce paragraphe présente les instructions permettant de vous administrer vous-même une injection d'Accofil. Il est important de ne pas essayer de pratiquer l'injection vous-même avant que votre médecin ou votre infirmier(e) ne vous ait montré comment faire. Si vous avez des doutes sur la façon d'injection ou si vous avez des questions, demandez conseil à votre médecin ou à votre infirmier(e).

Comment s'injecter Accofil ?

Vous allez vous injecter le produit dans la région située juste sous la peau. Il s'agit d'une injection sous-cutanée. Les injections doivent être pratiquées à peu près au même moment de la journée.

Matériel nécessaire pour l'injection

Pour vous administrer une injection sous-cutanée, vous aurez besoin :

- d'une seringue préremplie d'Accofil ;
- de compresses imprégnées d'alcool ou équivalents.

Que dois-je faire avant de m'administrer une injection sous-cutanée d'Accofil ?

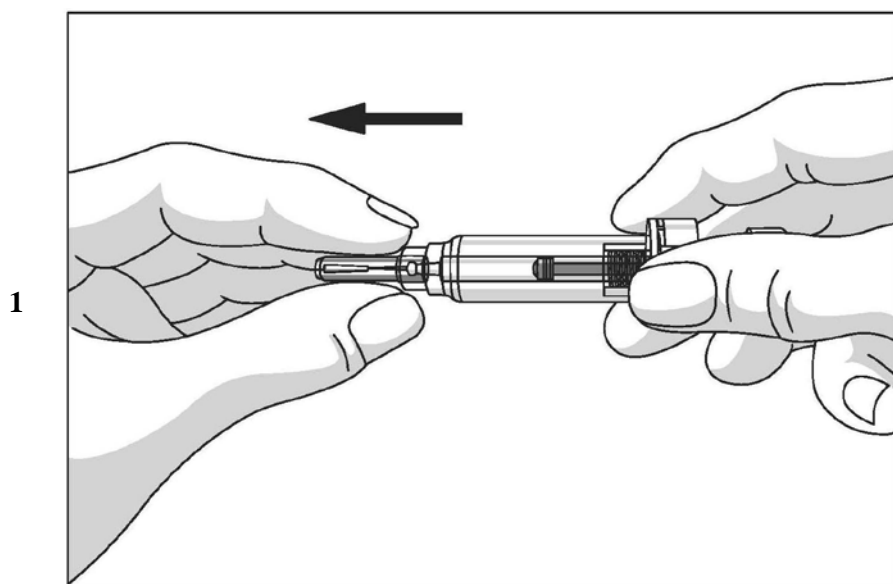
Veiller à ce que le protège-aiguille reste sur la seringue jusqu'au moment juste avant de pratiquer l'injection.

- a. Sortir la seringue préremplie d'Accofil du réfrigérateur.
- b. Vérifier la date de péremption sur l'étiquette de la seringue préremplie (EXP). Ne pas utiliser si le dernier jour du mois indiqué est dépassé ou si la seringue a été laissée hors du réfrigérateur pendant plus de 15 jours ou si elle a autrement expiré.
- c. Vérifier l'apparence d'Accofil. Le produit doit être limpide et incolore. En présence de particules dans le liquide, il ne faut pas l'utiliser.
- d. Pour une injection plus confortable, laisser la seringue préremplie 30 minutes pour que la solution atteigne la température ambiante ou réchauffer la seringue préremplie doucement dans votre main pendant quelques minutes. Ne pas réchauffer Accofil d'une autre façon (par exemple, *ne pas* le mettre dans le four à micro-onde ou dans l'eau chaude).
- e. ***Se laver les mains soigneusement.***
- f. S'installer dans un endroit confortable et bien éclairé et disposer le matériel nécessaire à portée de main (la seringue préremplie d'Accofil et les compresses imprégnées d'alcool).

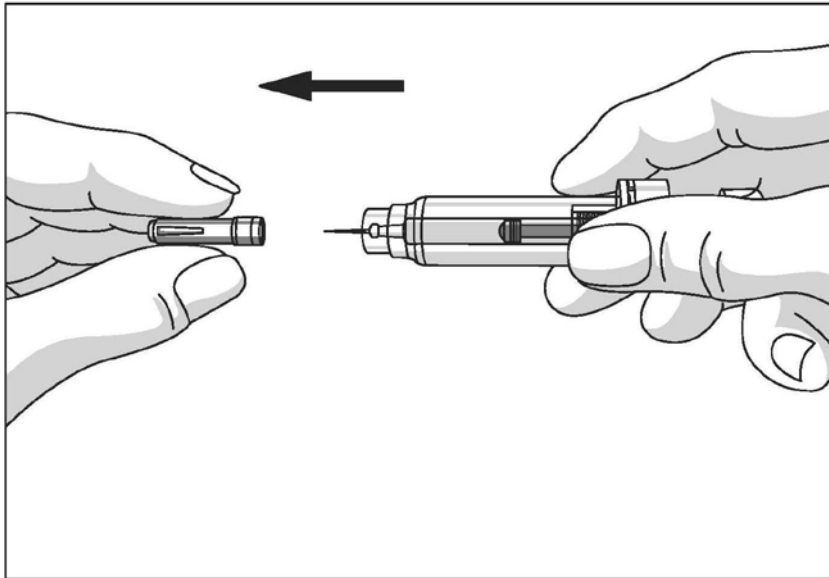
Comment préparer l'injection d'Accofil ?

Avant d'injecter Accofil, vous devez suivre les instructions suivantes :

1. Prendre la seringue en main et retirer avec précaution le capuchon de l'aiguille sans le tourner. Tirer tout droit comme indiqué sur les schémas 1 et 2. Ne pas toucher l'aiguille et ne pas pousser le piston.



2



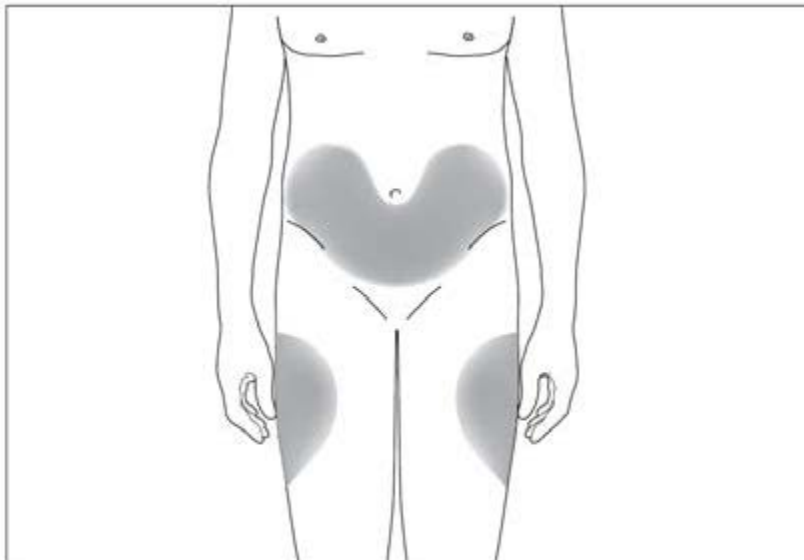
2. Vous pouvez observer la présence d'une petite bulle d'air dans la seringue préremplie. Vous n'avez pas besoin d'évacuer cette bulle d'air avant l'injection. L'injection sous-cutanée de cette solution contenant une bulle d'air ne présente pas de risque.
3. La seringue peut contenir plus de liquide que ce dont vous avez besoin. Utilisez la barre graduée sur le corps de la seringue de la manière suivante pour régler la dose correcte d'Accofil qui vous a été prescrite par votre médecin. Éjecter tout excédent de liquide en poussant le piston jusqu'à la valeur (en ml) sur la seringue correspondant à la dose prescrite.
4. Vérifier à nouveau que la dose d'Accofil dans la seringue est correcte.
5. La seringue préremplie est maintenant prête à l'emploi.

Où faut-il faire l'injection?

Les sites d'injection les plus appropriés sont :

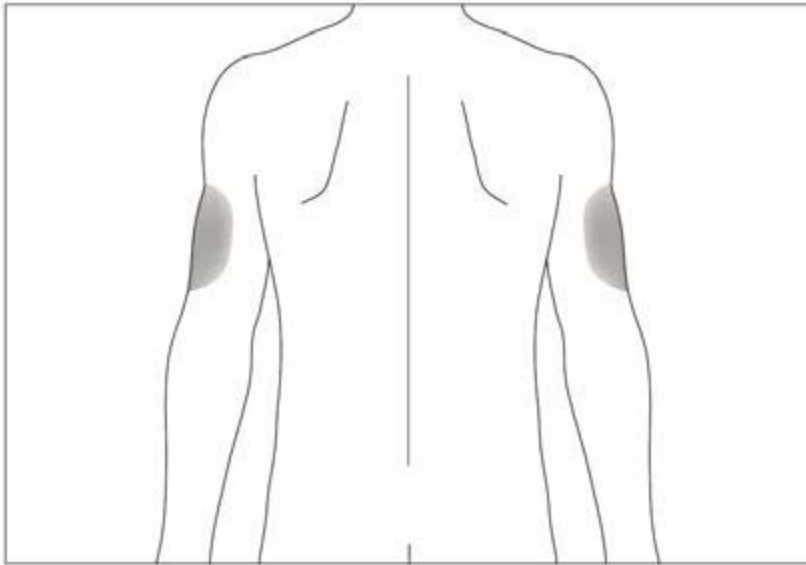
- le haut des cuisses ; et
- l'abdomen, sauf la région autour du nombril (voir schéma 3).

3



Si quelqu'un d'autre pratique l'injection, il peut également la faire sur la partie arrière de vos bras (voir schéma 4).

4

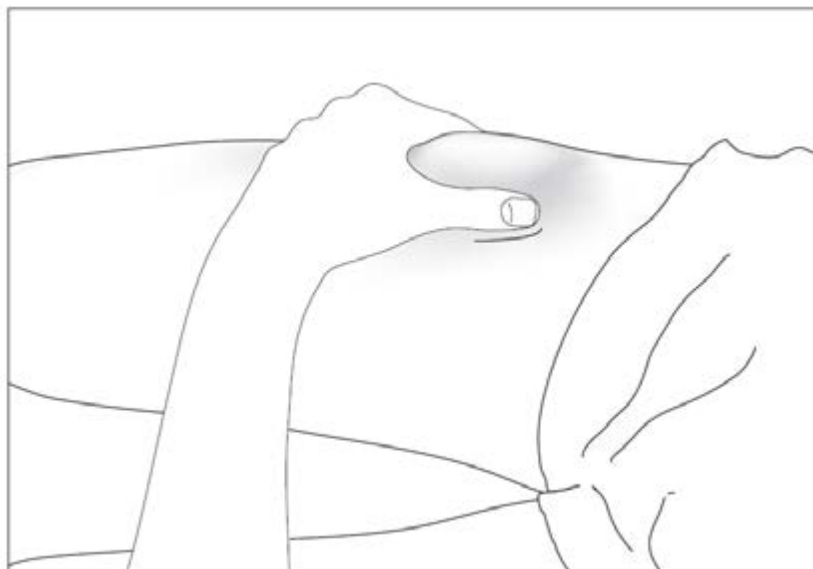


Il est préférable de changer de site d'injection tous les jours afin d'éviter le risque d'endolorissement d'un site.

Comment se pratique l'injection ?

- a. Désinfecter le site d'injection à l'aide d'une compresse imprégnée d'alcool et pincer délicatement la peau entre le pouce et l'index (voir schéma 5).

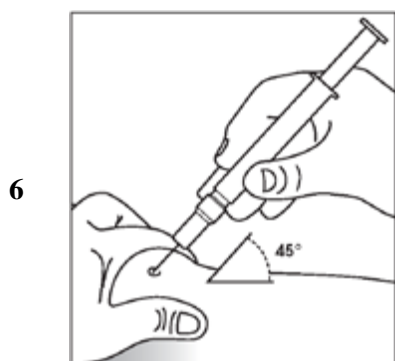
5



Seringue préremplie sans protège aiguille de sécurité

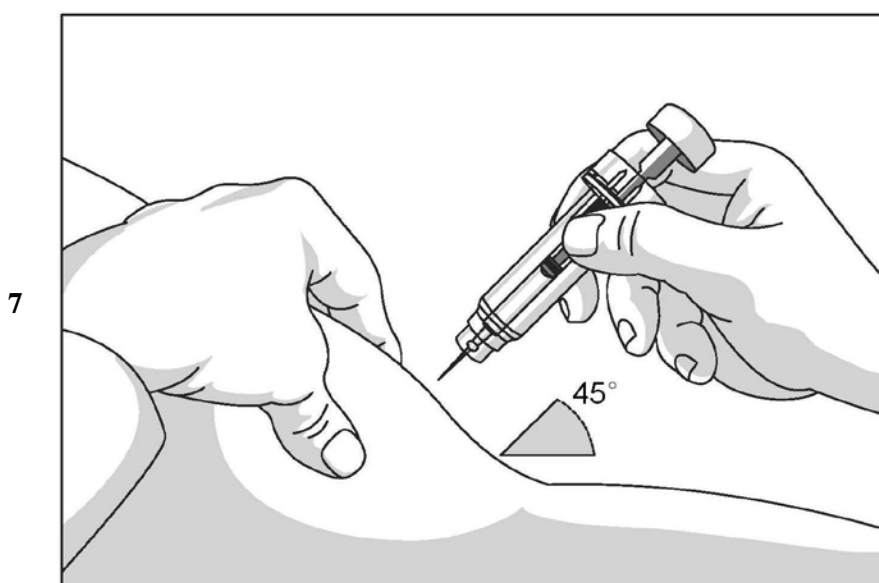
- b. Introduire l'aiguille à fond dans la peau comme votre médecin ou votre infirmier/ère vous l'a montré (voir image 6).
- c. Tirer légèrement sur le piston pour vérifier que vous n'avez pas perforé un vaisseau sanguin. Si vous voyez du sang dans la seringue, retirez l'aiguille et réintroduisez-la à un autre endroit.
- d. En maintenant toujours la peau pincée, pousser doucement et régulièrement le piston jusqu'à ce que la dose entière ait été administrée et qu'il ne soit plus possible d'appuyer sur le piston. Ne pas relâcher la pression sur le piston !

- e. Injecter uniquement la dose prescrite par votre médecin.
- f. Après avoir injecté le liquide, retirer l'aiguille tout en maintenant une certaine pression sur le piston et relâcher la peau.
- g. Mettre la seringue usagée dans le conteneur à déchets. N'utiliser une seringue que pour une seule injection.

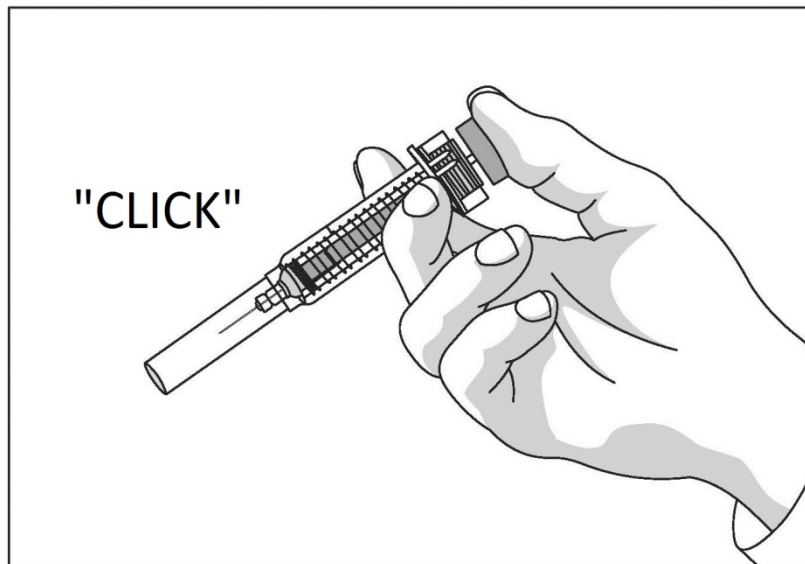


Seringue préremplie avec protège aiguille de sécurité

- h. Introduire complètement l'aiguille dans la peau comme vous l'a montré votre infirmier(e) ou votre médecin (voir schéma 7).
- i. Tirer légèrement sur le piston pour vérifier qu'aucun vaisseau sanguin n'a été atteint. Si du sang apparaît dans la seringue, retirer l'aiguille et l'introduire ailleurs.
- j. Injecter uniquement la dose prescrite par votre médecin en suivant les instructions ci-dessous.
- k. Appuyer sur le piston doucement et régulièrement en maintenant la peau pincée, tout en saisissant la collerette jusqu'à ce que la dose entière ait été administrée et qu'il ne soit plus possible d'appuyer sur le piston. Ne pas relâcher la pression sur le piston !
- l. Après avoir injecté le liquide, retirez l'aiguille tout en gardant la seringue au même angle et en maintenant la pression sur le piston, puis relâchez la peau. Le manchon protecteur va recouvrir automatiquement l'aiguille et un déclic sonore se fera entendre, confirmant l'activation du manchon protecteur (voir schéma 8). Le protège-aiguille ne sera pas activé tant que la totalité de la dose n'aura pas été injectée.



8



Ne pas oublier :

Si vous avez des difficultés, n'hésitez pas à demander aide et conseil à votre médecin ou à votre infirmier(e).

Élimination des seringues usagées

Le protège aiguille de sécurité permet d'éviter les blessures par piqûre d'aiguille après utilisation, par conséquent aucune précaution d'élimination n'est nécessaire après emploi. Éliminez la seringue en suivant les instructions de votre médecin, de votre infirmier(e) ou de votre pharmacien.

Si vous avez utilisé plus de Accofil que vous n'auriez dû

Si vous utilisez plus Accofil que vous n'auriez dû, contactez votre médecin ou votre pharmacien dès que possible.

Si vous oubliez d'utiliser Accofil

Ne prenez pas de dose double pour compenser une injection oubliée. Contactez votre médecin pour savoir quand vous devez injecter la dose suivante.

Si vous arrêtez d'utiliser Accofil

Votre médecin vous dira quand arrêter d'utiliser Accofil. Il est tout à fait normal d'avoir un certain nombre de cycles de traitement avec Accofil.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Contactez immédiatement votre médecin pendant le traitement :

- si vous présentez une réaction allergique, y compris une faiblesse, baisse de tension, difficultés respiratoires, gonflement du visage (anaphylaxie), une éruption cutanée, démangeaisons (urticaire), gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge (angio-

œdème) et essoufflement (dyspnée). Une hypersensibilité est fréquente chez les patients atteints de cancer;

- si vous présentez une toux, de la fièvre et des difficultés respiratoires (dyspnée), cela peut être le signe d'un Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA). Le SDRA est peu fréquent chez les patients atteints de cancer;
- en cas de douleur de la partie supérieure gauche du ventre (abdomen), en cas de douleur au-dessous de la partie gauche de la cage thoracique ou en cas de douleur à la pointe de votre épaule, car cela peut être le signe d'un problème au niveau de la rate (hypertrophie de la rate (splénomégalie) ou rupture de la rate).
- si vous êtes sous traitement pour une neutropénie chronique sévère et que vous avez du sang dans votre urine (hématurie). Votre médecin peut régulièrement analyser votre urine si vous présentez cet effet secondaire ou si des protéines ont été trouvées dans votre urine (protéinurie).
- Si vous présentez l'un des effets secondaires suivants, ou une association de ces effets : enflure ou boursoufflement, possiblement associée à une miction moins fréquente, difficultés à respirer, enflure abdominale et sensation de lourdeurs, et sentiment de fatigue généralisée. En général, ces symptômes apparaissent rapidement. Ils peuvent être dus à une affection peu fréquente (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) appelée « syndrome de fuite capillaire », caractérisée par une fuite de sang des petits vaisseaux sanguins vers l'organisme, qui nécessite des soins médicaux d'urgence.
- Si vous présentez une association des symptômes suivants :
 - fièvre ou frissons, sensation d'avoir très froid, fréquence cardiaque élevée, confusion ou désorientation, essoufflement, douleur extrême ou sensation de gêne ou peau moite.Il pourrait s'agir des symptômes d'une affection appelée « septicémie » (également appelée « empoisonnement sanguin »), une infection sévère accompagnée d'une réponse inflammatoire dans le corps entier qui peut mettre la vie en danger et qui nécessite des soins médicaux d'urgence.
- Si vous présentez des lésions rénales (glomérulonéphrite). Des lésions rénales ont été observées chez des patients qui recevaient Accofil. Appelez immédiatement votre médecin si vous constatez un gonflement de votre visage ou de vos chevilles, si vous remarquez la présence de sang dans vos urines ou si votre urine prend une coloration brune, ou si vous urinez moins que d'habitude.

Un effet indésirable très fréquent associé à l'utilisation de Accofil est l'apparition de douleurs musculaires ou osseuses (douleurs musculo-squelettiques) qui peuvent être soulagées par la prise de médicaments contre la douleur (analgésiques). Chez les patients bénéficiant d'une greffe de cellules souches ou de moelle osseuse, une réaction du greffon contre l'hôte (GvDH) peut se produire – il s'agit d'une réaction des cellules du donneur contre le patient qui reçoit la greffe ; les signes et symptômes sont notamment une éruption cutanée sur la paume des mains ou la plante des pieds ainsi que des ulcérations et des douleurs dans la bouche, l'intestin, le foie, la peau ou bien dans les yeux, les poumons, le vagin et les articulations. Une augmentation du nombre de globules blancs (leucocytose) et une baisse du nombre de plaquettes réduisant la capacité du sang à coaguler (thrombopénie), ont été observées très fréquemment chez les donneurs sains de cellules souches.

Ces deux effets indésirables seront surveillés par votre médecin.

Effets indésirables très fréquents (observés chez plus de 1 personne prenant Accofil sur 10) :

- vomissements
- nausées
- chute ou amincissement inhabituels des cheveux (alopécie)
- fatigue
- douleur et gonflement de la paroi du tube digestif qui s'étend de la bouche à l'anus (mucosite)
- diminution du nombre de plaquettes réduisant la capacité du sang à coaguler (thrombopénie)
- faible nombre de globules rouges (anémie)
- fièvre (pyrexie)
- maux de tête

- diarrhée

Effets indésirables fréquents (observés chez plus de 1 personne prenant Accofil sur 100):

- inflammation des poumons (bronchite)
- infection des voies respiratoires supérieures
- infection urinaire
- diminution de l'appétit
- troubles du sommeil (insomnie)
- étourdissements
- diminution de la sensation de sensibilité, en particulier au niveau de la peau (hypoesthésie)
- sensation de fourmillements ou engourdissement des mains ou des pieds (paresthésie)
- pression artérielle basse (hypotension)
- pression artérielle élevée (hypertension)
- toux
- toux avec crachat de sang (hémoptysie)
- douleurs dans la bouche et dans la gorge (douleurs oropharyngées)
- saignements de nez (épistaxis)
- constipation
- douleurs buccales
- augmentation du volume du foie (hépatomégalie)
- éruption cutanée
- rougeur de la peau (érythème)
- spasmes musculaires
- douleurs lors de la miction (dysurie)
- douleurs thoraciques
- douleurs
- faiblesse généralisée (asthénie)
- sensation générale de malaise
- gonflement des mains et des pieds (œdème périphérique)
- augmentation de certaines enzymes dans le sang
- modification de la composition chimique du sang
- réaction à la transfusion

Effets indésirables peu fréquents (observés chez plus de 1 personne prenant Accofil sur 1000)

- augmentation du nombre de globules blancs (leucocytose)
- réaction allergique (hypersensibilité)
- rejet d'une greffe de moelle osseuse (réaction du greffon contre l'hôte)
- concentrations élevées d'acide urique dans le sang, pouvant entraîner la goutte (hyperuricémie) (augmentation de l'acide urique sanguin)
- atteinte hépatique due à l'obstruction des petites veines dans le foie (maladie veino-occlusive)
- altération de la fonction pulmonaire provoquant un essoufflement (insuffisance respiratoire)
- gonflement et/ou présence de liquide dans les poumons (œdème pulmonaire)
- inflammation des poumons (maladie pulmonaire interstitielle)
- radiographies anormales des poumons (infiltration pulmonaire)
- saignement dans les poumons (hémorragie pulmonaire)
- déficit d'absorption de l'oxygène dans les poumons (hypoxie)
- éruption cutanée parsemée de bosses (éruption maculo-papuleuse)
- maladie qui rend les os moins denses, plus faibles, plus fragiles, plus cassants et plus susceptibles de se fracturer (ostéoporose)
- réaction au point d'injection

Effets indésirables rares (observés chez plus de 1 personne prenant Accofil sur 10000)

- Inflammation de l'aorte (le grand vaisseau sanguin qui achemine le sang du cœur vers le corps), voir rubrique 2
- douleur sévère au niveau des os, de la poitrine, des intestins ou des articulations (crise drépanocytaire)
- réaction allergique soudaine mettant en jeu le pronostic vital (réaction anaphylactique)
- douleurs et gonflements des articulations similaires à la goutte (pseudo-goutte)
- altération de la régulation des liquides dans votre organisme, pouvant entraîner un gonflement (troubles des volumes liquidiens)
- inflammation des vaisseaux sanguins de la peau (vascularite cutanée)
- plaques violacées enflées et douloureuses, sur les membres et parfois sur le visage et le cou, accompagnées de fièvre (syndrome de Sweet)
- aggravation de la polyarthrite rhumatoïde
- modification inhabituelle des urines
- diminution de la densité osseuse

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement [via le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Accofil

Conserver hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte et sur la seringue préremplie après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C - 8 °C). Ne pas congeler.

La seringue peut être sortie du réfrigérateur et gardée à température ambiante (sans dépasser 25°C) durant une période unique, se terminant avant la date de péremption indiquée sur l'étiquetage, pouvant aller jusqu'à 15 jours. A l'issue de cette période, le produit ne doit plus être remis au réfrigérateur et doit être jeté.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Ne pas utiliser Accofil si vous remarquez que la solution est trouble ou s'il y a une décoloration de la solution ou des particules dans la solution.

Ne pas remettre le couvercle sur les aiguilles usagées, car vous pourriez vous piquer accidentellement. Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées ou les déchets ménagers. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Accofil

- La substance active est le filgrastim. Chaque seringue préremplie contient 30 MU (300 microgrammes) de filgrastim dans 0,5 ml, ce qui correspond à 0,6 mg/ml.
- Les autres composants sont l'acide acétique, l'hydroxyde de sodium, le sorbitol (E420), le polysorbate 80 et de l'eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce Accofil et contenu de l'emballage extérieur

Accofil est une solution limpide et incolore pour injection ou perfusion dans une seringue préremplie avec une aiguille d'injection. Le réservoir de la seringue est marqué avec des graduations imprimées 1/40 allant de 0.1 ml jusqu'à 1 ml. Chaque seringue préremplie contient 0,5 ml de solution.

Accofil est disponible en boîtes de 1, 3, 5, 7 et 10 seringues préremplies, avec ou sans protège aiguille de sécurité préfixé et avec des ompresses imprégnées d'alcool.

Toutes les tailles de conditionnement peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espagne

Fabricant

Accord Healthcare Limited
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow
Middlesex HA1 4 HF
Royaume-Uni

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

**AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK /
EE / EL / FI / HR / HU / IS / LT /
LV / LX / MT / NL / NO / PT /
PL / RO / SE / SI / SK / UK / ES**

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

FR

Accord Healthcare France SAS
+33 3 20 40 17 70

IT

Accord Healthcare Limited
Tel: +39 02 94323700

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est:

Vous pouvez trouver des informations détaillées sur ce médicament sur les sites internet suivants:
l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé:

Accofil ne contient aucun conservateur. Du fait d'un risque possible de contamination microbienne, les seringues d'Accofil sont à usage unique.

Une exposition accidentelle à la congélation pendant une période pouvant aller jusqu'à 24 heures n'affecte pas la stabilité d'Accofil. Si l'exposition a été supérieure à 24 heures, ou si le produit a été congelé à plusieurs reprises, il ne faut PAS utiliser Accofil.

Afin d'améliorer la traçabilité des facteurs de stimulation des colonies de granulocytes, le nom du produit (Accofil) et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement inscrits dans le dossier du patient.

Accofil ne doit pas être dilué dans des solutions salines. Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés ci-dessous. Le filgrastim dilué peut s'adsorber sur les matériaux en verre ou en plastique, sauf dilué comme mentionné ci-dessous.

Si nécessaire, Accofil peut être dilué dans du glucose 5%. La dilution à une concentration finale inférieure à 0,2 MU (2 µg) par ml n'est jamais recommandée.

La solution doit être inspectée visuellement avant utilisation. Seules les solutions limpides sans particules peuvent être utilisées.

Pour les patients traités par le filgrastim dilué à des concentrations inférieures à 1,5 MU (15 µg) par ml, la sérum albumine humaine (SAH) doit être ajoutée à une concentration finale de 2 mg/ml. Exemple: Dans un volume d'injection final de 20 ml, des doses de filgrastim inférieures à 30 MU (300 µg) doivent être données avec 0,2 ml de 200 mg/ml (20%) sérum albumine humaine.

Dilué dans du glucose 5%, Accofil est compatible avec le verre et diverses matières plastiques, incluant le PVC, la polyoléfine (un copolymère de polypropylène et polyéthylène) et le polypropylène.

Après dilution :

La stabilité physico-chimique de la solution diluée pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C a été démontrée. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation du produit relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre +2 °C et +8 °C, à moins que la reconstitution ait été effectuée sous conditions aseptiques validées et contrôlées.

Utilisation de la seringue préremplie avec protège aiguille de sécurité

Le protège aiguille de sécurité couvre l'aiguille après l'injection pour prévenir toute blessure par l'aiguille. Cela n'affecte pas le fonctionnement normal de la seringue. Appuyer doucement et régulièrement sur le piston jusqu'à ce que la dose entière ait été administrée et qu'il ne soit plus possible d'appuyer sur le piston. En maintenant une certaine pression sur le piston, retirer l'aiguille du patient. Le protège aiguille de sécurité couvrira l'aiguille dès que le piston sera relâché.

Utilisation de la seringue préremplie sans dispositif de sécurité

Administrer la dose selon le protocole standard.

Élimination

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

**Accofil 48 MU/0,5 ml (0,96 mg/ml) solution injectable ou pour perfusion en seringue préremplie
filgrastim**

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que Accofil et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Accofil ?
3. Comment utiliser Accofil ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Accofil ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Accofil et dans quel cas est-il utilisé ?

Qu'est-ce que Accofil

Accofil contient l'ingrédient actif filgrastim. Le filgrastim est une protéine produite par une bactérie appelée *Escherichia coli* par la technologie de l'ADN recombinant. Il appartient à un groupe de protéines appelées cytokines et est très similaire à une protéine naturelle (granulocyte-colony stimulating factor [G-CSF]) produite par votre propre corps. Le filgrastim stimule la moelle osseuse (le tissu où les nouvelles cellules sanguines sont produites) pour produire plus de globules blancs qui aident à combattre l'infection.

Dans quel cas Accofil est utilisé

Votre médecin vous a prescrit Accofil afin d'aider votre corps à fabriquer plus de globules blancs. Votre médecin vous dira pourquoi vous êtes traité avec Accofil. Accofil est utile dans plusieurs situations différentes qui sont:

- La chimiothérapie
- La transplantation de moelle osseuse
- La neutropénie chronique sévère (faible nombre d'un type de globules blancs)
- La neutropénie (faible nombre d'un type de globules blancs) chez les patients infectés par le VIH
- La mobilisation des cellules souches dans le sang périphérique (pour stimuler les cellules souches à entrer dans la circulation sanguine afin d'être recueillies et utilisées dans le cadre d'une greffe de moelle osseuse).

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Accofil ?

N'utilisez jamais Accofil

- si vous êtes allergique au filgrastim ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant d'utiliser Accofil :

Veillez informer votre médecin avant de commencer votre traitement :

- Si vous souffrez de drépanocytose, car Accofil peut provoquer une crise drépanocytaire.
- Si vous souffrez d'ostéoporose (maladie osseuse)

Prévenez immédiatement votre médecin pendant votre traitement par Accofil :

- Si vous ressentez une douleur dans la partie supérieure de l'abdomen (ventre), au-dessous de la partie gauche de votre cage thoracique ou au sommet de votre épaule gauche (il peut s'agir de symptômes d'une hypertrophie de la rate (splénomégalie) ou potentiellement, d'une rupture de la rate).
- Si vous remarquez des saignements ou ecchymoses –bleus inexplicables (il peut s'agir de symptômes d'une diminution du nombre de plaquettes sanguines (thrombopénie), et d'une diminution de la capacité de votre sang à coaguler).
- Si vous présentez soudainement des signes d'allergie, tels qu'une éruption cutanée, des démangeaisons ou de l'urticaire, un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou d'autres parties du corps, un essoufflement, une respiration sifflante ou des difficultés à respirer, car il pourrait s'agir de signes d'une réaction allergique sévère.
- Si vous constatez un gonflement au niveau de votre visage ou de vos chevilles, la présence de sang dans votre urine ou si votre urine prend une coloration brune ou si vous constatez que vous urinez moins que d'habitude (glomérulonéphrite).

Le protège aiguille de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex) qui peut provoquer une réaction allergique.

Une inflammation de l'aorte (le grand vaisseau sanguin qui achemine le sang du cœur vers le corps) a été signalée à une fréquence rare chez les patients atteints d'un cancer et les donneurs sains. Les symptômes peuvent comprendre : fièvre, douleurs abdominales, malaise, maux de dos et augmentation des marqueurs inflammatoires. Si vous ressentez ces symptômes, parlez-en à votre médecin.

Réduction de la réponse au filgrastim

Si vous présentez une diminution de la réponse au filgrastim ou si vous ne parvenez pas à maintenir cette réponse, votre médecin recherchera les raisons de cet échec du traitement, notamment la possibilité que vous ayez développé des anticorps qui neutralisent l'activité du filgrastim.

Votre médecin souhaitera probablement vous suivre régulièrement, voir rubrique 4 de la notice.

Si vous souffrez de neutropénie chronique sévère, vous risquez peut-être de développer un cancer du sang (leucémie, syndrome myélodysplasique (SMD)). Consultez votre médecin pour parler de vos risques de développer des cancers du sang et des tests qui devraient être effectués. Si vous développez ou êtes susceptible de développer des cancers du sang, vous ne devez pas utiliser Accofil, à moins que votre médecin ne vous en avise autrement.

Si vous êtes donneur/-se de cellules souches, vous devez être âgé(e) de 16 à 60 ans.

Faites particulièrement attention avec les autres produits qui stimulent les globules blancs

Accofil appartient à un groupe de produits qui stimulent la production de globules blancs. Votre professionnel de santé doit toujours enregistrer le produit exact que vous utilisez.

Autres médicaments et Accofil

Vous ne devriez pas recevoir Accofil 24 heures avant et 24 heures après une chimiothérapie.

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

Grossesse et allaitement

Accofil n'a pas été testé chez les femmes enceintes.

Il est important d'indiquer à votre médecin :

- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez ;
- si vous pensez que vous pourriez être enceinte ; ou
- si vous planifiez une grossesse.

On ne sait pas si le filgrastim est excrété dans le lait maternel. Par conséquent, votre médecin peut décider que vous ne devriez pas utiliser ce médicament si vous allaitez.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Accofil est susceptible d'avoir une influence mineure sur votre capacité de conduire des véhicules et d'utiliser des machines. Ce médicament peut occasionner des étourdissements. Il est conseillé d'attendre de voir comment vous vous sentez après avoir pris Accofil et avant de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

Accofil contient du sorbitol et du sodium

Ce médicament contient du sorbitol. Si vous avez été informé par votre médecin que vous avez une intolérance à certains sucres (fructose), contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

Ce médicament contient aussi du sodium à moins de 1 mmol de sodium (0,035 mg) par dose, c'est à dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Accofil ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La quantité d'Accofil dont vous avez besoin dépend de la raison pour laquelle Accofil vous est prescrit et également de votre poids.

Dosage

Accofil et la neutropénie (faible nombre de globules blancs d'un certain type) associée à la chimiothérapie

La dose habituelle est de 0.5 millions d'unités (5 microgrammes) par kilogramme de poids corporel chaque jour. Par exemple, si vous pesez 60 kilogrammes, votre dose quotidienne sera de 30 millions d'unités (300 microgrammes). Votre traitement avec Accofil se terminera la plupart du temps au bout de 14 jours. Dans certains types de maladies, cependant, un traitement plus long se terminant au bout d'un mois sera nécessaire.

Accofil et greffe de moelle osseuse

La dose initiale habituelle est de 1 million d'unités (10 microgrammes) par kilogramme de poids corporel administré chaque jour par perfusion. Par exemple, si vous pesez 60 kg votre dose journalière sera de 60 millions d'unités (600 microgrammes). Vous recevrez normalement votre première dose d'Accofil au moins 24 heures après la chimiothérapie et au moins 24 heures après votre greffe de

moelle osseuse. Votre médecin peut ensuite tester votre sang pour voir comment le traitement fonctionne et combien de temps le traitement doit être poursuivi.

Neutropénie chronique sévère et Accofil (faible nombre d'un type de globules blancs)

La dose initiale habituelle est située entre 0,5 millions d'unités (5 microgrammes) et 1,2 millions d'unités (12 microgrammes) par kilogramme de poids corporel chaque jour en une dose unique ou divisée. Votre médecin peut ensuite tester votre sang pour voir comment votre traitement avec Accofil fonctionne et pour trouver la dose qui vous convient le mieux. Le traitement à long terme avec Accofil est nécessaire pour réduire la neutropénie.

Accofil et la neutropénie (faible nombre d'un type de globules blancs) chez les patients infectés par le VIH

La dose initiale habituelle est située entre 0,1 million d'unités (1 microgramme) et 0,4 millions d'unités (4 microgrammes) par kilogramme de poids corporel par jour. Votre médecin peut vérifier votre sang à intervalles réguliers pour voir comment le traitement par Accofil fonctionne. Une fois que le nombre de globules blancs dans le sang est revenu à la normale, il peut être possible de réduire la fréquence des doses à moins d'une fois par jour. Le traitement à long terme avec Accofil peut être nécessaire pour maintenir un nombre normal de globules blancs dans votre sang.

Accofil et la mobilisation de cellules souches dans le sang périphérique (cellules souches collectées à partir du sang pour utilisation lors d'une transplantation de moelle osseuse)

Si vous faites un don de cellules souches pour vous-même, la dose habituelle est de 0,5 millions d'unités (5 microgrammes) à 1 million d'unités (10 microgrammes) par kilogramme de poids corporel par jour. Le traitement avec Accofil durera jusqu'à 2 semaines. Votre médecin surveillera votre sang pour déterminer le meilleur moment pour collecter les cellules souches.

Si vous agissez comme un donneur de cellules souches pour une autre personne, la dose habituelle est de 1 million d'unités (10 microgrammes) par kilogramme de poids corporel par jour. Le traitement avec Accofil durera 4 à 5 jours. Votre médecin effectuera des tests sanguins réguliers afin de déterminer le meilleur moment pour collecter les cellules souches.

Comment Accofil est administré

Ce médicament est administré par injection, soit par perfusion (goutte à goutte) intraveineuse (IV) soit par injection sous-cutanée (SC) dans le tissu juste sous la peau.

Si vous recevez ce médicament par injection sous-cutanée, votre médecin pourra vous suggérer d'apprendre à vous administrer les injections vous-même. Votre médecin ou votre infirmière vous donnera des instructions sur la façon de le faire (voir ci-dessous les informations sur les instructions pour injecter Accofil). N'essayez pas de vous auto-administrer sans cette formation. Certaines des informations dont vous avez besoin sont données à la fin de cette notice, mais un traitement approprié de votre maladie nécessite une étroite et constante collaboration avec votre médecin.

Instructions pour l'auto-injection

Ce paragraphe présente les instructions permettant de vous administrer vous-même une injection d'Accofil. Il est important de ne pas essayer de pratiquer l'injection vous-même avant que votre médecin ou votre infirmier(e) ne vous ait montré comment faire. Si vous avez des doutes sur la façon d'injection ou si vous avez des questions, demandez conseil à votre médecin ou à votre infirmier(e).

Comment s'injecter Accofil ?

Vous allez vous injecter le produit dans la région située juste sous la peau. Il s'agit d'une injection sous-cutanée. Les injections doivent être pratiquées à peu près au même moment de la journée.

Matériel nécessaire pour l'injection

Pour vous administrer une injection sous-cutanée, vous aurez besoin :

- d'une seringue préremplie d'Accofil ;
- de compresses imprégnées d'alcool ou équivalents.

Que dois-je faire avant de m'administrer une injection sous-cutanée d'Accofil ?

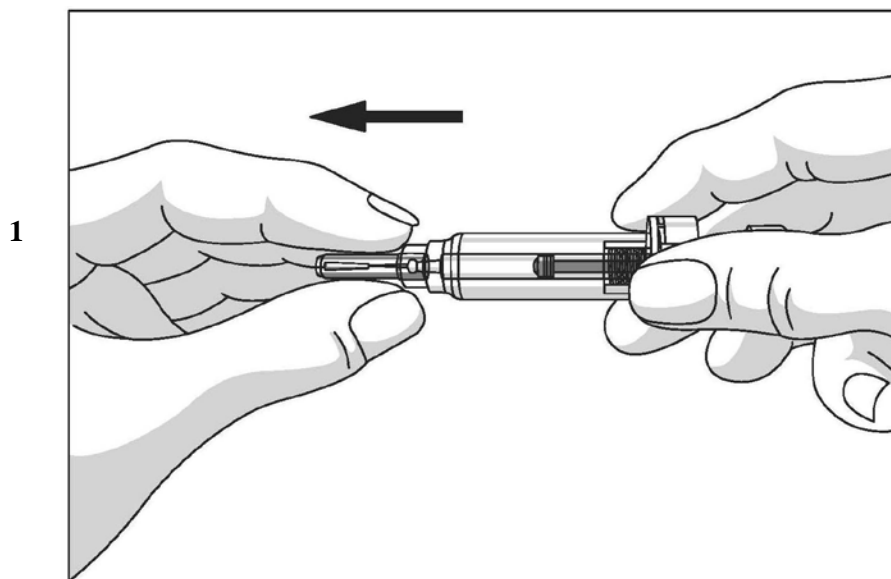
Veiller à ce que le protège-aiguille reste sur la seringue jusqu'au moment juste avant de pratiquer l'injection.

- a. Sortir la seringue préremplie d'Accofil du réfrigérateur.
- b. Vérifier la date de péremption sur l'étiquette de la seringue préremplie (EXP). Ne pas utiliser si le dernier jour du mois indiqué est dépassé ou si la seringue a été laissée hors du réfrigérateur pendant plus de 15 jours ou si elle a autrement expiré.
- c. Vérifier l'apparence d'Accofil. Le produit doit être limpide et incolore. En présence de particules dans le liquide, il ne faut pas l'utiliser.
- d. Pour une injection plus confortable, laisser la seringue préremplie 30 minutes pour que la solution atteigne la température ambiante ou réchauffer la seringue préremplie doucement dans votre main pendant quelques minutes. Ne pas réchauffer Accofil d'une autre façon (par exemple, *ne pas* le mettre dans le four à micro-onde ou dans l'eau chaude).
- e. ***Se laver les mains soigneusement.***
- f. S'installer dans un endroit confortable et bien éclairé et disposer le matériel nécessaire à portée de main (la seringue préremplie d'Accofil et les compresses imprégnées d'alcool).

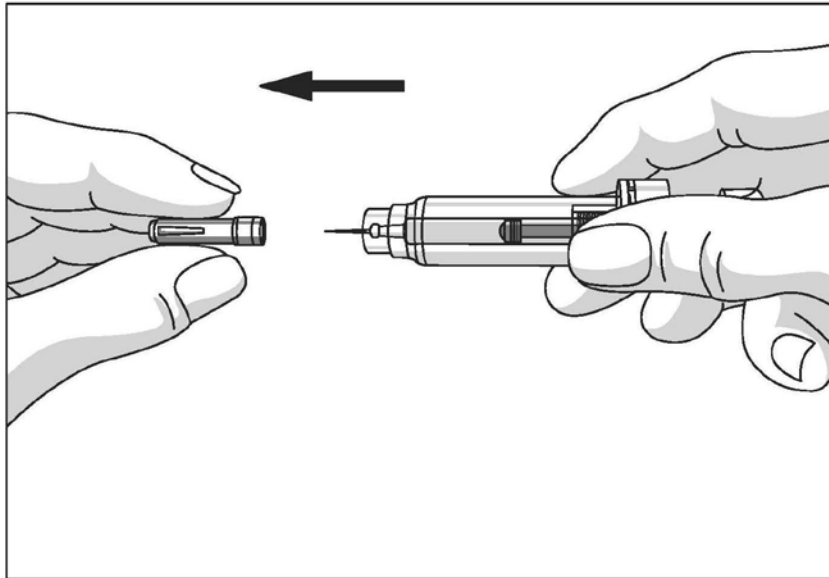
Comment préparer l'injection d'Accofil ?

Avant d'injecter Accofil, vous devez suivre les instructions suivantes :

1. Prendre la seringue en main et retirer avec précaution le capuchon de l'aiguille sans le tourner. Tirer tout droit comme indiqué sur les schémas 1 et 2. Ne pas toucher l'aiguille et ne pas pousser le piston.



2



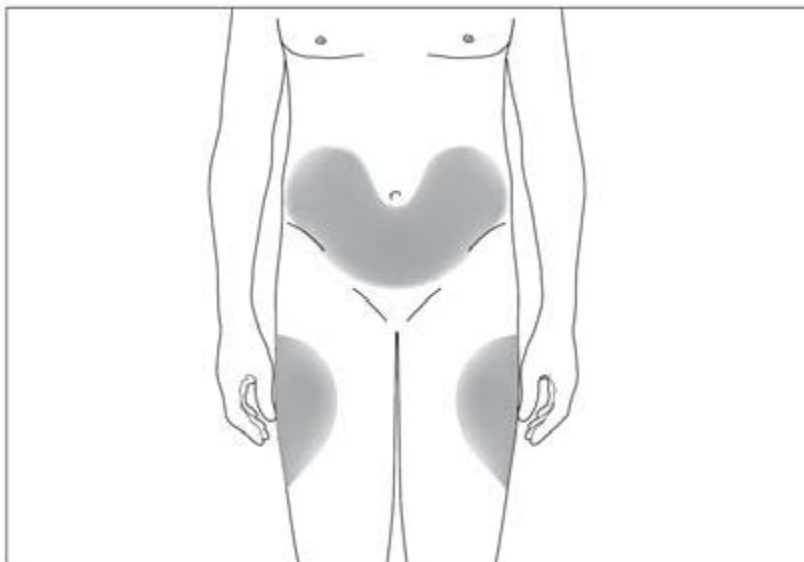
2. Vous pouvez observer la présence d'une petite bulle d'air dans la seringue préremplie. Vous n'avez pas besoin d'évacuer cette bulle d'air avant l'injection. L'injection sous-cutanée de cette solution contenant une bulle d'air ne présente pas de risque.
3. La seringue peut contenir plus de liquide que ce dont vous avez besoin. Utilisez la barre graduée sur le corps de la seringue de la manière suivante pour régler la dose correcte d'Accofil qui vous a été prescrite par votre médecin. Éjecter tout excédent de liquide en poussant le piston jusqu'à la valeur (en ml) sur la seringue correspondant à la dose prescrite.
4. Vérifier à nouveau que la dose d'Accofil dans la seringue est correcte.
5. La seringue préremplie est maintenant prête à l'emploi.

Où faut-il faire l'injection ?

Les sites d'injection les plus appropriés sont :

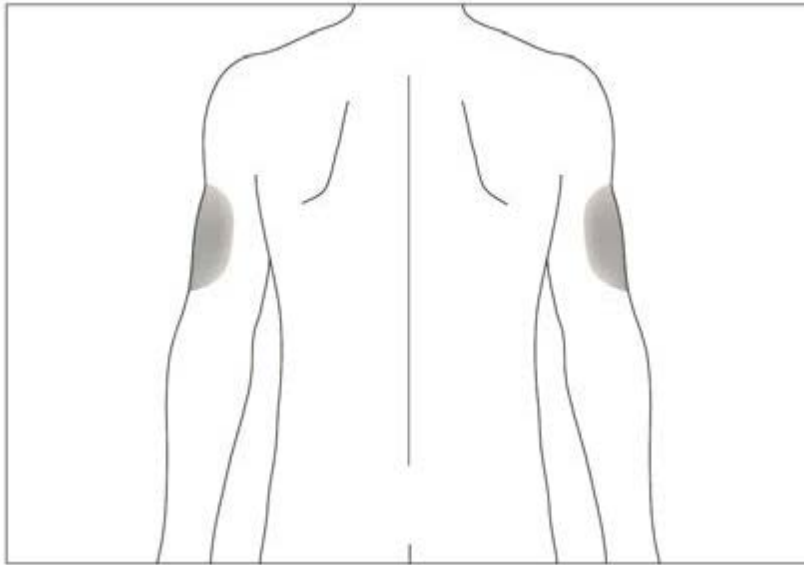
- le haut des cuisses ; et
- l'abdomen, sauf la région autour du nombril (voir schéma 3).

3



Si quelqu'un d'autre pratique l'injection, il peut également la faire sur la partie arrière de vos bras (voir schéma 4).

4

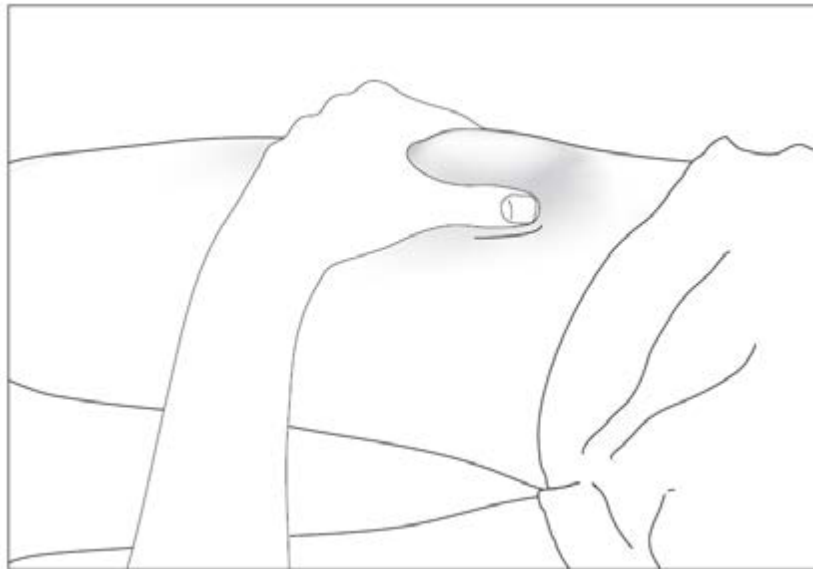


Il est préférable de changer de site d'injection tous les jours afin d'éviter le risque d'endolorissement d'un site.

Comment se pratique l'injection ?

- a. Désinfecter le site d'injection à l'aide d'une compresse imprégnée d'alcool et pincer délicatement la peau entre le pouce et l'index (voir schéma 5).

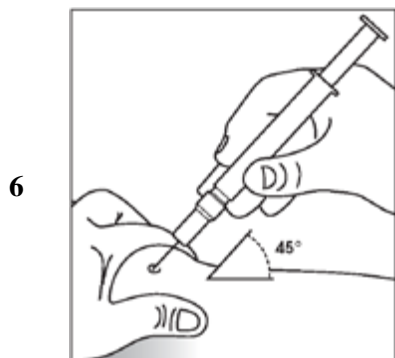
5



Seringue préremplie sans protège aiguille de sécurité

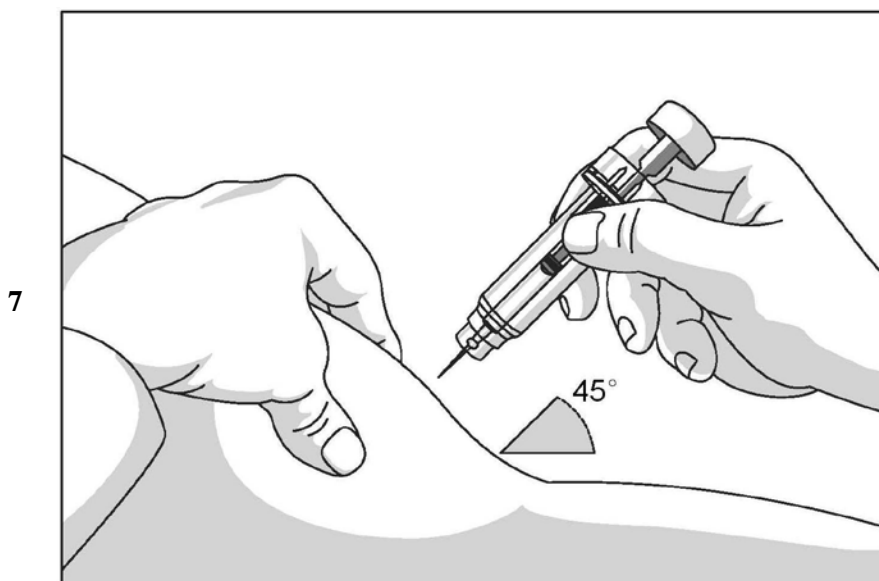
- b. Introduire l'aiguille à fond dans la peau comme votre médecin ou votre infirmier/ère vous l'a montré (voir image 6).
- c. Tirer légèrement sur le piston pour vérifier que vous n'avez pas perforé un vaisseau sanguin. Si vous voyez du sang dans la seringue, retirez l'aiguille et réintroduisez-la à un autre endroit.
- d. En maintenant toujours la peau pincée, pousser doucement et régulièrement le piston jusqu'à ce que la dose entière ait été administrée et qu'il ne soit plus possible d'appuyer sur le piston. Ne pas relâcher la pression sur le piston !
- e. Injecter uniquement la dose prescrite par votre médecin.

- f. Après avoir injecté le liquide, retirer l'aiguille tout en maintenant une certaine pression sur le piston et relâcher la peau.
- g. Mettre la seringue usagée dans le conteneur à déchets. N'utiliser une seringue que pour une seule injection.

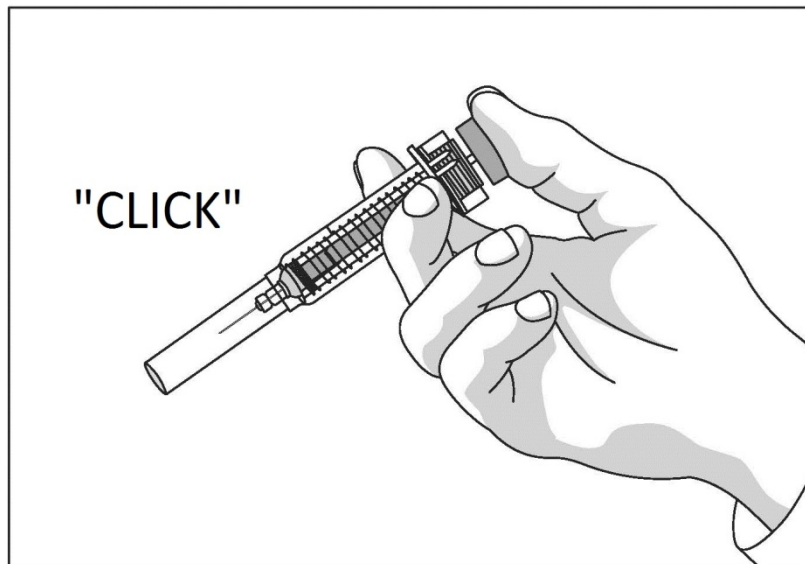


Seringue préremplie avec protège aiguille de sécurité

- h. Introduire complètement l'aiguille dans la peau comme vous l'a montré votre infirmier(e) ou votre médecin (voir schéma 7).
- i. Tirer légèrement sur le piston pour vérifier qu'aucun vaisseau sanguin n'a été atteint. Si du sang apparaît dans la seringue, retirer l'aiguille et l'introduire ailleurs.
- j. Injecter uniquement la dose prescrite par votre médecin en suivant les instructions ci-dessous.
- k. Appuyer sur le piston doucement et régulièrement en maintenant la peau pincée tout en saisissant la collerette, jusqu'à ce que la dose entière ait été administrée et qu'il ne soit plus possible d'appuyer sur le piston. Ne pas relâcher la pression sur le piston !
- l. Après avoir injecté le liquide, retirez l'aiguille tout en gardant la seringue au même angle et en maintenant la pression sur le piston, puis relâchez la peau. Le manchon protecteur va recouvrir automatiquement l'aiguille et un déclic sonore se fera entendre, confirmant l'activation du manchon protecteur (voir schéma 8). Le protège-aiguille ne sera pas activé tant que la totalité de la dose n'aura pas été injectée.



8



Ne pas oublier :

Si vous avez des difficultés, n'hésitez pas à demander aide et conseil à votre médecin ou à votre infirmier(e).

Élimination des seringues usagées

Le protège aiguille de sécurité permet d'éviter les blessures par piqûre d'aiguille après utilisation, par conséquent aucune précaution d'élimination n'est nécessaire après emploi. Éliminez la seringue en suivant les instructions de votre médecin, de votre infirmier(e) ou de votre pharmacien.

Si vous avez utilisé plus de Accofil que vous n'auriez dû

Si vous utilisez plus Accofil que vous n'auriez dû, contactez votre médecin ou votre pharmacien dès que possible.

Si vous oubliez d'utiliser Accofil

Ne prenez pas de dose double pour compenser une injection oubliée. Contactez votre médecin pour savoir quand vous devez injecter la dose suivante.

Si vous arrêtez d'utiliser Accofil

Votre médecin vous dira quand arrêter d'utiliser Accofil. Il est tout à fait normal d'avoir un certain nombre de cycles de traitement avec Accofil.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Contactez immédiatement votre médecin pendant le traitement :

- si vous présentez une réaction allergique, y compris une faiblesse, baisse de tension, difficultés respiratoires, gonflement du visage (anaphylaxie), une éruption cutanée, démangeaisons (urticaire), gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge (angio-

œdème) et essoufflement (dyspnée). Une hypersensibilité est fréquente chez les patients atteints de cancer;

- si vous présentez une toux, de la fièvre et des difficultés respiratoires (dyspnée), cela peut être le signe d'un Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA). Le SDRA est peu fréquent chez les patients atteints de cancer;
- en cas de douleur de la partie supérieure gauche du ventre (abdomen), en cas de douleur au-dessous de la partie gauche de la cage thoracique ou en cas de douleur à la pointe de votre épaule, car cela peut être le signe d'un problème au niveau de la rate (hypertrophie de la rate (splénomégalie) ou rupture de la rate).
- si vous êtes sous traitement pour une neutropénie chronique sévère et que vous avez du sang dans votre urine (hématurie). Votre médecin peut régulièrement analyser votre urine si vous présentez cet effet secondaire ou si des protéines ont été trouvées dans votre urine (protéinurie).
- Si vous présentez l'un des effets secondaires suivants, ou une association de ces effets : enflure ou boursoufflement, possiblement associée à une miction moins fréquente, difficultés à respirer, enflure abdominale et sensation de lourdeurs, et sentiment de fatigue généralisée. En général, ces symptômes apparaissent rapidement. Ils peuvent être dus à une affection peu fréquente (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) appelée « syndrome de fuite capillaire », caractérisée par une fuite de sang des petits vaisseaux sanguins vers l'organisme, qui nécessite des soins médicaux d'urgence.
- Si vous présentez une association des symptômes suivants :
 - fièvre ou frissons, sensation d'avoir très froid, fréquence cardiaque élevée, confusion ou désorientation, essoufflement, douleur extrême ou sensation de gêne ou peau moite.Il pourrait s'agir des symptômes d'une affection appelée « septicémie » (également appelée « empoisonnement sanguin »), une infection sévère accompagnée d'une réponse inflammatoire dans le corps entier qui peut mettre la vie en danger et qui nécessite des soins médicaux d'urgence.
- Si vous présentez des lésions rénales (glomérulonéphrite). Des lésions rénales ont été observées chez des patients qui recevaient Accofil. Appelez immédiatement votre médecin si vous constatez un gonflement de votre visage ou de vos chevilles, si vous remarquez la présence de sang dans vos urines ou si votre urine prend une coloration brune, ou si vous urinez moins que d'habitude.

Un effet indésirable très fréquent associé à l'utilisation de Accofil est l'apparition de douleurs musculaires ou osseuses (douleurs musculo-squelettiques) qui peuvent être soulagées par la prise de médicaments contre la douleur (analgésiques). Chez les patients bénéficiant d'une greffe de cellules souches ou de moelle osseuse, une réaction du greffon contre l'hôte (GvDH) peut se produire – il s'agit d'une réaction des cellules du donneur contre le patient qui reçoit la greffe ; les signes et symptômes sont notamment une éruption cutanée sur la paume des mains ou la plante des pieds ainsi que des ulcérations et des douleurs dans la bouche, l'intestin, le foie, la peau ou bien dans les yeux, les poumons, le vagin et les articulations. Une augmentation du nombre de globules blancs (leucocytose) et une baisse du nombre de plaquettes réduisant la capacité du sang à coaguler (thrombopénie), ont été observées très fréquemment chez les donneurs sains de cellules souches.

Ces deux effets indésirables seront surveillés par votre médecin.

Effets indésirables très fréquents (observés chez plus de 1 personne prenant Accofil sur 10) :

- vomissements
- nausées
- chute ou amincissement inhabituels des cheveux (alopécie)
- fatigue
- douleur et gonflement de la paroi du tube digestif qui s'étend de la bouche à l'anus (mucosite)
- diminution du nombre de plaquettes réduisant la capacité du sang à coaguler (thrombopénie)
- faible nombre de globules rouges (anémie)
- fièvre (pyrexie)
- maux de tête
- diarrhée

Effets indésirables fréquents (observés chez plus de 1 personne prenant Accofil sur 100) :

- inflammation des poumons (bronchite)
- infection des voies respiratoires supérieures
- infection urinaire
- diminution de l'appétit
- troubles du sommeil (insomnie)
- étourdissements
- diminution de la sensation de sensibilité, en particulier au niveau de la peau (hypoesthésie)
- sensation de fourmillements ou engourdissement des mains ou des pieds (paresthésie)
- pression artérielle basse (hypotension)
- pression artérielle élevée (hypertension)
- toux
- toux avec crachat de sang (hémoptysie)
- douleurs dans la bouche et dans la gorge (douleurs oropharyngées)
- saignements de nez (épistaxis)
- constipation
- douleurs buccales
- augmentation du volume du foie (hépatomégalie)
- éruption cutanée
- rougeur de la peau (érythème)
- spasmes musculaires
- douleurs lors de la miction (dysurie)
- douleurs thoraciques
- douleurs
- faiblesse généralisée (asthénie)
- sensation générale de malaise
- gonflement des mains et des pieds (œdème périphérique)
- augmentation de certaines enzymes dans le sang
- modification de la composition chimique du sang
- réaction à la transfusion

Effets indésirables peu fréquents (observés chez plus de 1 personne prenant Accofil sur 1000)

- augmentation du nombre de globules blancs (leucocytose)
- réaction allergique (hypersensibilité)
- rejet d'une greffe de moelle osseuse (réaction du greffon contre l'hôte)
- concentrations élevées d'acide urique dans le sang, pouvant entraîner la goutte (hyperuricémie) (augmentation de l'acide urique sanguin)
- atteinte hépatique due à l'obstruction des petites veines dans le foie (maladie veino-occlusive)
- altération de la fonction pulmonaire provoquant un essoufflement (insuffisance respiratoire)
- gonflement et/ou présence de liquide dans les poumons (œdème pulmonaire)
- inflammation des poumons (maladie pulmonaire interstitielle)
- radiographies anormales des poumons (infiltration pulmonaire)
- saignement dans les poumons (hémorragie pulmonaire)
- déficit d'absorption de l'oxygène dans les poumons (hypoxie)
- éruption cutanée parsemée de bosses (éruption maculo-papuleuse)
- maladie qui rend les os moins denses, plus faibles, plus fragiles, plus cassants et plus susceptibles de se fracturer (ostéoporose)
- réaction au point d'injection

Effets indésirables rares (observés chez plus de 1 personne prenant Accofil sur 10000)

- Inflammation de l'aorte (le grand vaisseau sanguin qui achemine le sang du cœur dans le corps), voir rubrique 2

- Douleurs importantes au niveau des os, de la poitrine, des intestins ou des articulations (crise drépanocytaire)
- réaction allergique soudaine mettant en jeu le pronostic vital (réaction anaphylactique)
- douleurs et gonflements des articulations similaires à la goutte (pseudo-goutte)
- altération de la régulation des liquides dans votre organisme, pouvant entraîner un gonflement (troubles des volumes liquidiens)
- inflammation des vaisseaux sanguins de la peau (vascularite cutanée)
- plaques violacées enflées et douloureuses, sur les membres et parfois sur le visage et le cou, accompagnées de fièvre (syndrome de Sweet)
- aggravation de la polyarthrite rhumatoïde
- modification inhabituelle des urines
- diminution de la densité osseuse

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Accofil

Conserver hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte et sur la seringue préremplie après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C - 8 °C). Ne pas congeler.

La seringue peut être sortie du réfrigérateur et gardée à température ambiante (sans dépasser 25°C) durant une période unique, se terminant avant la date de péremption indiquée sur l'étiquetage, pouvant aller jusqu'à 15 jours. A l'issue de cette période, le produit ne doit plus être remis au réfrigérateur et doit être jeté.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Ne pas utiliser Accofil si vous remarquez que la solution est trouble ou s'il y a une décoloration de la solution ou des particules dans la solution.

Ne pas remettre le couvercle sur les aiguilles usagées, car vous pourriez vous piquer accidentellement. Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées ou les déchets ménagers. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Accofil

- La substance active est le filgrastim. Chaque seringue préremplie contient 48 MU (480 microgrammes) de filgrastim dans 0,5 ml, ce qui correspond à 0,96 mg/ml.

- Les autres composants sont l'acide acétique, l'hydroxyde de sodium, le sorbitol (E420), le polysorbate 80 et de l'eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce Accofil et contenu de l'emballage extérieur

Accofil est une solution limpide et incolore pour injection ou perfusion dans une seringue préremplie avec une aiguille d'injection. Le réservoir de la seringue est marqué avec des graduations imprimées 1/40 allant de 0.1 mL jusqu'à 1 mL. Chaque seringue préremplie contient 0,5 ml de solution.

Accofil est disponible en boîtes de 1, 3, 5, 7 et 10 seringues préremplies, avec ou sans protège aiguille de sécurité préfixé et avec des compresses imprégnées d'alcool.

Toutes les tailles de conditionnement peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espagne

Fabricant

Accord Healthcare Limited
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow
Middlesex HA1 4 HF
Royaume-Uni

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK /

EE / EL / FI / HR / HU / IS / LT /

LV / LX / MT / NL / NO / PT /

PL / RO / SE / SI / SK / UK / ES

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

FR

Accord Healthcare France SAS

+33 3 20 40 17 70

IT

Accord Healthcare Limited

Tel: +39 02 94323700

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est:

Vous pouvez trouver des informations détaillées sur ce médicament sur les sites internet suivants:
l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé:

Accofil ne contient aucun conservateur. Du fait d'un risque possible de contamination microbienne, les seringues d'Accofil sont à usage unique.

Une exposition accidentelle à la congélation pendant une période pouvant aller jusqu'à 24 heures n'affecte pas la stabilité d'Accofil. Si l'exposition a été supérieure à 24 heures, ou si le produit a été congelé à plusieurs reprises, il ne faut PAS utiliser Accofil.

Afin d'améliorer la traçabilité des facteurs de stimulation des colonies de granulocytes, le nom du produit (Accofil) et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement inscrits dans le dossier du patient.

Accofil ne doit pas être dilué dans des solutions salines. Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés ci-dessous. Le filgrastim dilué peut s'adsorber sur les matériaux en verre ou en plastique, sauf dilué comme mentionné ci-dessous.

Si nécessaire, Accofil peut être dilué dans du glucose 5%. La dilution à une concentration finale inférieure à 0,2 MU (2 µg) par ml n'est jamais recommandée.

La solution doit être inspectée visuellement avant utilisation. Seules les solutions limpides sans particules peuvent être utilisées.

Pour les patients traités par le filgrastim dilué à des concentrations inférieures à 1,5 MU (15 µg) par ml, la sérum albumine humaine (SAH) doit être ajoutée à une concentration finale de 2 mg/ml. Exemple: Dans un volume d'injection final de 20 ml, des doses de filgrastim inférieures à 30 MU (300 µg) doivent être données avec 0,2 ml de 200 mg/ml (20%) sérum albumine humaine.

Dilué dans du glucose 5%, Accofil est compatible avec le verre et diverses matières plastiques, incluant le PVC, la polyoléfine (un copolymère de polypropylène et polyéthylène) et le polypropylène.

Après dilution :

La stabilité physico-chimique de la solution diluée pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C a été démontrée. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation du produit sont sous la seule responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre +2 °C et +8 °C, à moins que la reconstitution ait été effectuée sous conditions aseptiques validées et contrôlées.

Utilisation de la seringue préremplie avec protège aiguille de sécurité

Le protège aiguille de sécurité couvre l'aiguille après l'injection pour prévenir toute blessure par l'aiguille. Cela n'affecte pas le fonctionnement normal de la seringue. Appuyer doucement et régulièrement sur le piston jusqu'à ce que la dose entière ait été administrée et qu'il ne soit plus possible d'appuyer sur le piston. En maintenant une certaine pression sur le piston, retirer l'aiguille du patient. Le protège aiguille de sécurité couvrira l'aiguille dès que le piston sera relâché.

Utilisation de la seringue préremplie sans dispositif de sécurité

Administrer la dose selon le protocole standard.

Élimination

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.