ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada contiene 30 millones de unidades (MU)/300 microgramos (μg) de filgrastim en 0,5 ml (0,6mg/ml) de solución inyectable y para perfusión.

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

Excipientes con efecto conocido:

Cada ml de solución contiene 50 mg de sorbitol (E420)

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringa precargada.

Concentrado para solución para perfusión en jeringa precargada

Solución transparente, incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Accofil está indicado para la reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes tratados con quimioterapia citotóxica establecida para neoplasias malignas (con la excepción de la leucemia mieloide crónica y los síndromes mielodisplásicos) y para la reducción de la duración de la neutropenia en pacientes que reciben tratamiento mieloablativo seguido de un trasplante de médula ósea que se considere que presentan un aumento del riesgo de neutropenia grave prolongada. La seguridad y la eficacia de Accofil son similares en adultos y en niños que reciben quimioterapia citotóxica.

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

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

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

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Accofil debe administrarse únicamente en colaboración con un centro de oncología que tenga experiencia en el uso del factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF) y en hematología y que disponga de las instalaciones necesarias para el diagnóstico. Los procedimientos de movilización y aféresis deben realizarse en colaboración con un centro de oncología-hematología con

experiencia suficiente en este campo y en el que el seguimiento de las células progenitoras hematopoyéticas pueda realizarse de una forma correcta.

Posología

Quimioterapia citotóxica establecida

La dosis recomendada de filgrastim es de 0,5 MU (5μg)/kg/día. La primera dosis de Accofil debe ser administrada al menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica. En ensayos clínicos aleatorizados, se utilizó una dosis subcutánea de 230 μg/m^2/día (4,0 a 8,4 μg/kg/día).

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

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

Pacientes sometidos a tratamiento mieloablativo seguido de trasplante de médula ósea

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

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

Recuento de neutrófilos	**Ajuste de la dosis de filgrastim**
> 1,0 x 10^9/l durante 3 días consecutivos	Reducir a 0,5 MU/ (5 μ) /kg/día
Después, si el RAN permanece > 1,0 x 10^9/l durante 3 días consecutivos más	Suspender filgrastim
Si el RAN desciende a < 1,0 x 10^9/l durante el período de tratamiento, se debe reajustar de nuevo la dosis de filgrastim siguiendo los pasos previamente indicados	

RAN: Recuento absoluto de neutrófilos

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

La dosis recomendada de filgrastim para la movilización de CPSP cuando se usa solo es de 1,0 MU (10 μg)/kg/día durante 5-7 días consecutivos. El tiempo de leucocitaféresis: 1 o 2 leucocitaféresis en los días 5 y 6, es a menudo suficiente. En otras circunstancias, leucocitaféresis adicionales pueden ser necesarias. La administración de filgrastim debe mantenerse hasta la última leucocitaféresis.

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

Para la movilización de CPSP en donantes sanos antes del alotrasplante de CPSP
Para la movilización de CPSP en donantes sanos, filgrastim debe administrarse a 1,0 MU (10 µg)/kg/día durante de 4 a 5 días consecutivos. La leucocitaféresis debe iniciarse en el día 5 y se prolongarse hasta el día 6 si es necesario con el fin de recoger 4 x 10^6 células $CD34^+$/kg del peso del cuerpo receptor.

En pacientes con neutropenia crónica grave (NCG)
Neutropenia congénita
La dosis inicial recomendada es de 1,2 MU (12 µg)/kg/día en dosis única o dividida en varias dosis.

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

Ajustes de la dosis:
Filgrastim se debe administrar diariamente por inyección subcutánea hasta alcanzar y poder mantener el recuento de neutrófilos por encima de 1,5 x 10^9/l. Una vez alcanzada la respuesta se establecerá la dosis mínima efectiva para mantener este nivel. Si se desea mantener un nivel de neutrófilos adecuado, es necesaria la administración diaria de filgrastim a largo plazo. La dosis inicial se puede duplicar o reducir a la mitad al cabo de 1 a 2 semanas de tratamiento, en función de la respuesta del paciente. Posteriormente, la dosis se puede ajustar individualmente en intervalos de 1 a2 semanas para mantener un recuento medio de neutrófilos entre 1,5 x 10^9/l y 10 x 10^9/l. En los pacientes con infecciones graves se puede contemplar un aumento más rápido de la dosis. En los ensayos clínicos, el 97% de los pacientes que respondieron al tratamiento presentaron una respuesta completa a dosis ≤ 24 µg/kg/día. En pacientes con NCG, no se ha establecido la seguridad a largo plazo de la administración de filgrastim por encima de 24 µg/kg/día.

Pacientes con infección por VIH

Para la recuperación de la neutropenia
La dosis inicial recomendada de filgrastim es de 0,1 MU (1 µg) /kg/día), ajustando la dosis hasta un máximo de 0,4 MU (4 µg)/kg/día hasta que se alcanza un recuento de neutrófilos normal y se puede mantener (RAN > 2,0 x 10^9/l). En los estudios clínicos, más del 90% de los pacientes respondieron a estas dosis, logrando una recuperación de la neutropenia en una mediana de 2 días. En un pequeño número de pacientes (<10%), dosis de hasta 1,0 MU (10 µg) /kg/día fueron obligados a revertir la neutropenia.

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

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

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

Uso pediátrico en el marco de la NCG y el cáncer
Sesenta y cinco por ciento de los pacientes estudiados en el programa de ensayo sobre NCG eran menores de 18 años. La eficacia del tratamiento era clara para este grupo de edad, que incluía a la mayoría de los pacientes con neutropenia congénita. No existían diferencias en los perfiles de seguridad para pacientes pediátricos tratados por NCG.

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

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

Forma de administración

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

En Pacientes sometidos a tratamiento mieloablativo seguido de trasplante de médula ósea
Filgrastim puede administrarse como perfusión intravenosa de 30 minutos o 24 horas o administrarse mediante perfusión subcutánea continua de 24 horas.
Filgrastim debe diluirse en 20 ml de solución de glucosa al 5% (ver sección 6.6)

Para la movilización de CPSP en pacientes sometidos a terapia mielosupresora o mieloablativa seguida de trasplante autólogo de CPSP.
Filgrastim para la movilización de CPSP cuando se usa solo:
Filgrastim se puede administrar como una sola inyección subcutánea diaria o una perfusión continua subcutánea 24 horas. Para las perfusiones filgrastim debe diluirse en 20 ml de solución de glucosa ver sección 6.6.

Filgrastim para la movilización de CPSP después de la quimioterapia mielsupresiva:
Filgrastim se debe administrar por inyección subcutánea.

Para la movilización de CPSP en donantes normales antes de un alotrasplante CPSP
Filgrastim se debe administrar por inyección subcutánea.

En pacientes con neutropenia crónica grave (NCG)
Neutropenia congénita, idiopática o cíclica: Filgrastim se debe administrar por vía inyección subcutánea.

En pacientes con infección por el VIH
Para la recuperación de la neutropenia y mantenimiento del recuento de neutrófilos en pacientes con infección por VIH, filgrastim debe administrarse mediante inyección subcutánea.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biologicos, el nombre y el lote del medicamento administrado debe registrase claramente.

Advertencias y precauciones especiales según las indicaciones

Hipersensibilidad
Se ha notificado hipersensibilidad, incluidas reacciones anafilácticas, que se producen al inicio del tratamiento o posteriormente en pacientes tratados con filgrastim. Suspenda de manera permanente el filgrastim en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa. No administre filgrastim a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a filgrastim o pegfilgrastim.

Reacciones adversas pulmonares
Se han notificado efectos adversos pulmonares, en particular enfermedad pulmonar intersticial, tras la administración de G-CSF. Los pacientes con antecedentes recientes de infiltrados pulmonares o neumonía pueden presentar mayor riesgo. La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltrados pulmonares y deterioro de la función pulmonar, pueden ser un indicio preliminar de un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Se debe suspender la administración de filgrastim y administrar el tratamiento apropiado.

Glomerulonefritis
Se ha notificado glomerulonefritis en pacientes a los que se administra filgrastim y pegfilgrastim. En general, los episodios de glomerulonefritis se resuelven después de la reducción de la dosis o suspensión de filgrastim y pegfilgrastim. Se recomienda la monitorización del análisis de orina.

Síndrome de extravasación capilar
Se han notificado casos de síndrome de extravasación capilar, que pueden poner en peligro la vida si se retrasa el tratamiento, después de la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos, que se caracterizan por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollan síntomas de síndrome de extravasación capilar se deben controlar de cerca y deben recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos (ver sección 4.8).

Esplenomegalia y rotura esplénica
Se han notificado casos generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos de rotura esplénica en pacientes y donantes normales tras la administración de filgrastim. Algunos casos de rotura esplénica fueron mortales. Por lo tanto, el tamaño del bazo debe controlarse cuidadosamente (por ejemplo, examen clínico, ecografía). Debe considerarse el diagnóstico de rotura esplénica en donantes y/o pacientes que refieren dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en la punta del hombro. Se ha observado que las reducciones de dosis de Filgrastim ralentizan o detienen la progresión del agrandamiento esplénico en pacientes con neutropenia crónica grave, y en el 3% de los pacientes fue necesaria una esplenectomía.

Crecimiento de células malignas
El factor estimulante de colonias de granulocitos puede promover el crecimiento de células mieloides in vitro y pueden observarse efectos similares en algunas células no mieloides in vitro.

Síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide crónica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración de filgrastim en pacientes con síndrome mielodisplásico o leucemia mielógena crónica. El filgrastim no está indicado para su uso en estas afecciones. Debe tenerse especial cuidado en distinguir el diagnóstico de transformación blástica de la leucemia mieloide crónica de la leucemia mieloide aguda.

Leucemia mieloide aguda
En vista de los limitados datos sobre seguridad y eficacia en pacientes con LMA secundaria, el filgrastim debe administrarse con precaución. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración de filgrastim en pacientes con LMA de novo de edad < 55 años con buena citogenética [t (8; 21), t (15; 17) e inv (16)].

Trombocitopenia
Se ha notificado trombocitopenia en pacientes que recibieron filgrastim. Los recuentos de plaquetas deben vigilarse estrechamente, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento con filgrastim. Debe considerarse la interrupción temporal o la reducción de la dosis de filgrastim en pacientes con neutropenia crónica grave que desarrollen trombocitopenia (recuento de plaquetas < 100 × 10^9/l).

Leucocitosis
Se han observado recuentos de glóbulos blancos de 100 x 10^9/l o superiores en menos del 5% de los pacientes con cáncer que recibieron filgrastim a dosis superiores a 0,3 MU/kg/día (3 µg/kg/día). No se han notificado efectos indeseables directamente atribuibles a este grado de leucocitosis. Sin embargo, en vista de los riesgos potenciales asociados a la leucocitosis grave, debe realizarse un recuento de leucocitos a intervalos regulares durante el tratamiento con filgrastim. Si los recuentos de leucocitos exceden 50 x 10^9/l después del nadir esperado, filgrastim debe suspenderse inmediatamente. Cuando se administre para la movilización de PBPC, deberá suspenderse el filgrastim o reducirse su dosis si los recuentos de leucocitos aumentan a > 70 x 10^9/l.

Inmunogenicidad
Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. La velocidad de generación de anticuerpos contra filgrastim generalmente es baja. Los anticuerpos de fijación se producen como se espera con todos los productos biológicos; sin embargo, no se han asociado con actividad neutralizante en la actualidad.

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

Advertencias y precauciones especiales asociadas a comorbilidades

Precauciones especiales en el rasgo drepanocítico y la drepanocitosis
Se han notificado crisis drepanocíticas, en algunos casos mortales, con el uso de filgrastim en pacientes con rasgo drepanocítico o anemia drepanocítica. Los médicos deben tener precaución al prescribir filgrastim a pacientes con rasgo drepanocítico o anemia falciforme.

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

Precauciones especiales en pacientes con cáncer
El filgrastim no debe utilizarse para aumentar la dosis de quimioterapia citotóxica más allá de los regímenes de dosificación establecidos.

Riesgos asociados al aumento de las dosis de quimioterapia
Debe tenerse especial precaución cuando se trate a pacientes con dosis altas de quimioterapia, ya que no se ha demostrado una mejoría de los resultados tumorales y las dosis intensificadas de agentes quimioterapéuticos pueden provocar un aumento de las toxicidades, incluidos efectos cardíacos, pulmonares, neurológicos y dermatológicos (consulte la información de prescripción de los agentes quimioterapéuticos específicos utilizados).

Efecto de la quimioterapia sobre los eritrocitos y trombocitos
El tratamiento con filgrastim por sí solo no evita la trombocitopenia y la anemia debidas a la quimioterapia mielosupresora. Debido a la posibilidad de recibir dosis más altas de quimioterapia (por ejemplo, dosis completas en el programa prescrito), el paciente puede tener un mayor riesgo de

trombocitopenia y anemia. Se recomienda controlar regularmente el recuento de plaquetas y el hematocrito. Debe tenerse especial cuidado cuando se administren agentes quimioterapéuticos únicos o combinados que se sabe que causan trombocitopenia grave.

Se ha demostrado que el uso de CPSP movilizadas con filgrastim reduce la profundidad y duración de la trombocitopenia tras la quimioterapia mielosupresora o mieloablativa.

Síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda en pacientes con cáncer de mama y pulmón
En el contexto del estudio observacional poscomercialización, el síndrome mielodisplásico (SMD) y la leucemia mieloide aguda (LMA) se han asociado con el uso de pegfilgrastim, un medicamento G-CSF alternativo, junto con quimioterapia y/o radioterapia en pacientes con cáncer de mama y de pulmón. No se ha observado una asociación similar entre filgrastim y SDM/LMA. No obstante, los pacientes con cáncer de mama y pacientes con cáncer de pulmón deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de SDM/LMA.

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

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

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

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

Precauciones especiales en pacientes sometidos a movilización de CPSP

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

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

Algunos agentes citotóxicos muestran toxicidad especial en el reservorio progenitor hematopoyético y pueden afectar negativamente a la movilización de las células progenitoras. Agentes tales como melfalán, carmustina (BCNU) y carboplatino cuando se administran durante períodos prolongados previos al intento de movilización de células progenitoras, pueden reducir el rendimiento de las células progenitoras. Sin embargo, la administración de melfalán, carboplatino o carmustina (BCNU), junto con filgrastim ha demostrado ser eficaz para la movilización de las células progenitoras. Cuando se prevé un trasplante de CPSP, se recomienda planificar el procedimiento de movilización de células madre al comienzo del periodo de tratamiento del paciente. Particular atención debe prestarse a la

cantidad de células progenitoras movilizadas en estos pacientes antes de la administración de altas dosis de quimioterapia. Si los rendimientos no son adecuados, según lo medido por los criterios anteriores, se deben considerar formas alternativas de tratamiento que no requieran el soporte de células progenitoras.

Evaluación del rendimiento de células progenitoras
Se recomienda prestar especial atención al método de cuantificación para evaluar el número de células progenitoras recolectadas en los pacientes tratados con filgrastim. Los resultados de los análisis por citometría de flujo del número de células $CD34^+$ varían en función de precisión de la metodología utilizaday deben interpretarse con precaución las recomendaciones numéricas basadas en estudios realizados en otros laboratorios.

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

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

Precauciones especiales en donantes sanos sometidos a movilización de CPSP

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

Solo debe contemplarse la movilización de CPSP en donantes que cumplan los criterios normales de idoneidad clínica y analítica para la donación de células madre con especial, atención a los valores hematológicos y a las enfermedades infecciosas. No se ha evaluado la seguridad y la eficacia del filgrastim en donantes sanos menores de 16 años o mayores de 60 años.

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

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

No deben realizarse leucocitaféresis a donantes tratados con anticoagulantes o con defectos conocidos en la homeostasis. Los donantes tratados con G-CSF para la movilización de CPSP deben controlarse hasta que los índices hematológicos vuelvan a los valores normales.

Precauciones especiales para los receptores de CPSP movilizadas con filgrastim
Los datos disponibles indican que, las interacciones inmunitarias entre el aloinjerto de CPSP y el receptor pueden estar asociadas a un incremento del riesgo de EICH aguda o crónica en comparación con el trasplante de médula ósea.

Precauciones especiales en los pacientes con NCG
Filgrastim no se debe administrar en pacientes con neutropenia congénita grave que desarrollen leucemia o que presenten evidencia de evolución leucémica.

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

Transformación hacia leucemia o síndrome mielodisplásico

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

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

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

La hematuria era frecuente y la proteinuria ocurre en un pequeño número de pacientes. Se deben realizar análisis de orina normal para controlar estos eventos.

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

Precauciones especiales en pacientes con infección por VIH

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

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

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

Todos los pacientes

Accofil contiene sorbitol (E420) . Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben recibir este medicamento a menos que sea estrictamente necesario.
Los bebés y los niños (menores de 2 años) podrían no estar diagnosticados de intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF). Los medicamentos (que contienen sorbitol/fructosa) que se administran por vía intravenosa pueden resultar potencialmente mortales y deben estar contraindicados para esta población a menos que exista una necesidad clínica absoluta y no exista ninguna alternativa disponible.

Antes de recibir este medicamento, se debe revisar detalladamente la historia clínica del paciente en cuanto a los síntomas de la IHF.

Accofil contiene menos de 1mmol (23mg) de sodio por dosis, es decir, esencialmente "exento de sodio".

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La seguridad y eficacia de filgrastim administrado el mismo día que la quimioterapia citotóxica mielosupresora no ha sido establecido definitivamente. Teniendo en cuenta la sensibilidad de las células mieloides en rápida división a la quimioterapia citotóxica mielosupresora, no se recomienda el empleo de filgrastim desde 24 horas antes y 24 horas después de la quimioterapia. La evidencia preliminar de un pequeño número de pacientes tratados de forma concomitante con filgrastim y 5-Fluorouracilo indican que la gravedad de la neutropenia puede ser exacerbada.

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de filgrastim en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se ha observado una mayor incidencia de pérdida embrionaria en conejos con múltiples altas dosis de exposición clínica y en presencia de toxicidad materna (ver sección 5.3). Existen informes en la literatura en los que se demuestra el paso transplacentario de filgrastim en mujeres embarazadas. No se recomienda filgrastim durante el embarazo.

Lactancia

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

Fertilidad

Filgrastim no afectó la capacidad reproductiva o la fertilidad en ratas machos o hembras (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Accofil puede influir ligeramente en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.
Tras la administración de Accofil se pueden producir mareos (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

a) Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más graves que pueden ocurrir durante el tratamiento con filgrastim incluyen: reacción anafiláctica, reacciones adversas pulmonares graves (incluida neumonía intersticial y SDRA), síndrome de extravasación capilar, esplenomegalia grave/ruptura esplénica, transformación del síndrome mielodisplásico o leucemia en pacientes con NCG, enfermedad de injerto contra huésped (EICH) en pacientes que reciben trasplante de médula ósea o trasplante de movilización de células progenitoras de sangre periférica y crisis drepanocítica en pacientes con anemia drepanocítica.

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

b) Tabla resumen de reacciones adversas

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

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	**Reacciones adversas**			
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	**Frecuentes** (≥ 1/100 to < 1/10)	**Poco frecuentes** (≥ 1/1.000 to < 1/100)	**Raras** (≥ 1/10.000 to < 1/1.000)
Infecciones e infestaciones		Sepsis Bronquitis Infección de las vías respiratorias superiores Infección de las vías urinarias		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia Anemia[e]	Esplenomegalia[a] Disminución de la hemoglobina[e]	Leucocitosis[a]	Ruptura esplénica[a] Anemia drepanocítica con crisis Hematopoyesis extramedular
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad[a] Hipersensibilidad al medicamento[a] Enfermedad de injerto contra huésped [b]	Reacción anafiláctica

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas			
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	**Frecuentes** (≥ 1/100 to < 1/10)	**Poco frecuentes** (≥ 1/1.000 to < 1/100)	**Raras** (≥ 1/10.000 to < 1/1.000)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito[e] Aumento de la lactato-deshidrogenas en la sangre	Hiperuricemia Aumento del ácido úrico en la sangre	Disminución de la glucosa en sangre Pseudogota[a] (condrocalcinosis pirofosfato) Alteraciones de la volemia
Trastornos psiquiátricos		Insomnio		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea[a]	Mareos, hipoestesia, parestesia		
Trastornos vasculares		Hipotensión Hipertensión	Flebopatía oclusiva[d]	Síndrome de extravasación capilar[a] Aortitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hemoptisis Disnea Tos[a] Dolor orofaríngeo[a,e] Epistaxis	Síndrome de dificultad respiratoria aguda[a] Insuficiencia respiratoria[a] Edema pulmonar[a] Neumopatía intersticial[a] Infiltración pulmonar[a] Hemorragia pulmonar Hipoxia	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea[a,e] Vómitos[a,e] Náuseas[a]	Estreñimiento[e] Dolor oral		
Trastornos hepatobiliares		Aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre Hepatomegalia	Aumento de la γ-glutamiltransferasa Aumento de la aspartato-	

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas			
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	**Frecuentes** (≥ 1/100 to < 1/10)	**Poco frecuentes** (≥ 1/1.000 to < 1/100)	**Raras** (≥ 1/10.000 to < 1/1.000)
			aminotransferasa	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia[a]	Exantema[a] Eritema	Erupción maculopapular	Síndrome de Sweet (dermatosis neutrofílica febril aguda) Vasculitis cutánea[a]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético[c]	Espasmos musculares	Osteoporosis	Disminución de la densidad ósea Exacerbación de la artritis reumatoide
Trastornos renales y urinarios		Disuria Hematuria	Proteinuria	Anomalías urinarias Glomerulonefritis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga[a] Inflamación mucosa[a] Pirexia	Dolor torácico[a] Astenia[a] Dolor[a] Malestar[e], Edema periférico[e]	Reacción en el lugar de la inyección	
Lesión, intoxicación y complicaciones procesales		Reacción transfusional[e]		

[a]Ver sección c (Descripción de reacciones adversas seleccionadas).
[b]Se han notificado casos de EICH y muertes en pacientes tras un alotrasplante de médula ósea (ver sección c).
[c]Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, dolor de cuello.
[d]Se observaron casos en situación posterior a la comercialización en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea o a movilización de CPSP.
[e] Reacciones adversas con mayor incidencia en pacientes a los que se administró filgrastim en comparación con placebo y relacionado con las secuelas de neoplasia maligna subyacente o quimioterapia citotóxica.

c) Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

Síndrome de extravasación capilar
Se han notificado casos de síndrome de extravasación capilar con el uso de factor estimulante de colonias

de granulocitos. Por lo general, estos casos se han presentado en pacientes con neoplasias malignas avanzadas, sepsis, pacientes que toman múltiples medicamentos antineoplásicos o sometidos a aféresis (ver sección 4.4).

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

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

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

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

Vasculitis cutánea
Se ha notificado vasculitis cutánea en pacientes tratados con filgrastim. No se conoce el mecanismo de la vasculitis en pacientes a los que se administra filgrastim. Durante el empleo prolongado, se ha notificado la vasculitis cutánea en el 2% de los pacientes de NCG.

Pseudogota (condrocalcinosis pirofosfato)
Se ha notificado pseudogota (*condrocalcinosis pirofosfato)* en pacientes con cáncer tratados con filgrastim.

Leucocitosis
Se ha observado leucocitosis (leucocitos > 50 x 10^9/l) en el 41% de los donantes sanos y trombocitopenia transitoria (plaquetas < 100 x 10^9/l) después del filgrastim y la leucocitaféresis en el 35% de los donantes (ver sección 4.4).

d) Población pediátrica

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

No hay suficientes datos para evaluar más el uso de filgrastim en los pacientes pediátricos.

e) Otras poblaciones especiales

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunoestimulantes, factor estimulador de colonias, código ATC: L03AA02.
Accofil es un medicamento biosimilar. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu

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

El empleo de filgrastim en pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica reduce de forma significativa la incidencia, gravedad y duración de la neutropenia y de la neutropenia febril. El tratamiento con filgrastim reduce significativamente la duración de la neutropenia febril, el uso de antibióticos y la hospitalización después de la quimioterapia de inducción en la leucemia mieloide aguda o tras un tratamiento mieloablativo seguido de trasplante de médula ósea. La incidencia de fiebre y de infecciones documentadas no se redujo en ninguno de los dos casos. Tampoco se redujo la duración de la fiebre en los pacientes sometidos a tratamiento mieloablativo seguido de trasplante de médula ósea.

El empleo de filgrastim, bien en monoterapia o tras la quimioterapia, moviliza las células progenitoras hematopoyéticas hacia la sangre periférica. Estas CPSP autólogas se pueden recolectar y perfundir después de altas dosis de tratamiento citotóxico, bien junto con un trasplante de médula ósea o en lugar de éste. La perfusión de las CPSP acelera la recuperación hematopoyética, reduciendo el período de riesgo de complicaciones hemorrágicas y la necesidad de transfusiones plaquetarias. Los receptores de trasplantes alogénicos de CPSP movilizadas con filgrastim experimentaron una recuperación hematopoyética significativamente más rápida que los tratados con trasplante alogénico de médula ósea, ocasionando una disminución significativa del tiempo hasta la recuperación de las plaquetas sin soporte externo.

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

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

[a] El análisis incluye estudios con trasplante de MO durante este período; algunos estudios utilizaron GM-CSF.

[b] El análisis incluye a pacientes que recibieron trasplantes de MO durante este período.

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

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

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

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

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Distribución

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

Eliminación

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

Linealidad

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se investigó filgrastim en estudios repetidos de toxicidad de dosis de hasta 1 año de duración que revelaron cambios atribuibles a las acciones farmacológicas esperadas que incluían aumentos de leucocitos, hiperplasia mieloide en médula ósea, granulopoyesis extramedular y aumento de tamaño del bazo. Estos cambios revertían después de suspender el tratamiento.

Se han estudiado los efectos de filgrastim en el desarrollo prenatal en ratas y conejos. La administración intravenosa (80 µg/kg/día) de filgrastim a conejos durante el periodo de organogénesis fue tóxica para la madre y aumentaba el aborto espontáneo, se observó la pérdida postimplantación y menor tamaño medio de cría viva y peso fetal.

Basándose en los datos notificados para otro producto filgrastim similar al de Accofil, se observaron hallazgos comparables más un aumento de las malformaciones fetales con 100 µg/kg/día, una dosis tóxica materna que correspondía a una exposición sistémica de aproximadamente 50 a 90 veces las exposiciones observadas en pacientes tratados con la dosis clínica de 5 µg/kg/día. El nivel de efecto adverso no observado para la toxicidad embriofetal en este estudio era de 10 µg/kg/día, que correspondía a una exposición sistemática de aproximadamente 3 a 5 veces las exposiciones observadas en pacientes tratados con la dosis clínica.

En ratas preñadas, no se observó toxicidad materna o fetal en dosis de hasta 575 µg/kg/día. Las crías de rata a las que se les administró filgrastim durante los periodos perinatales y de lactancia, mostraron un retraso en la diferenciación externa y retardo de crecimiento (≥20 µg/kg/día) y una tasa de supervivencia ligeramente reducida (100 µg/kg/día).
Filgrastim no tenía un efecto observado sobre la fertilidad de las ratas machos o hembras.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

Accofil no debe diluirse con soluciones de cloruro sódico.

Filgrastim diluido puede adsorberse al vidrio y materiales plásticos.

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

6.3 Período de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 ºC y 8 ºC). No congelar.

La exposición accidental por una sola vez a temperaturas de congelación no afecta de forma adversa a la estabilidad de Accofil. Si la exposición ha superado las 48 horas o se ha congelado más de una vez, entonces NO se debe utilizar Accofil.

Dentro de su periodo de validez y para su uso ambulatorio, el paciente puede sacar el medicamento de la nevera y almacenarlo a temperatura ambiente (no a temperatura superior a 25 ºC) durante un único periodo máximo de 15 días. Después de este periodo, el medicamento no se debe volver a refrigerar y se debe desechar.

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

Se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución para perfusión diluida para su uso dentro de un máximo de 30 horas a 25 ºC ± 2 ºC. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse de inmediato. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación previos a su uso son responsabilidad del usuario, y en general, no deben superar las 30 horas a 25 ºC ± 2 ºC, salvo que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Jeringas precargadas de vidrio tipo I contienen una aguja de acero inoxidable permanentemente incorporada en su extremo y tienen marcas impresas 1/40 para graduaciones de 0.1 ml a 1 ml en el cilindro. El protector de la aguja de la jeringa precargada contiene caucho natural seco (ver sección 4.4). Cada jeringa precargada contiene 0,5 ml de solución.

Cada envase contiene una, tres, cinco, siete o diez jeringas precargadas, con o sin protector de seguridad para la aguja y gasas impregnadas en alcohol. Los envases sin blíster son para las jeringas sin protector de seguridad para la aguja. Los envases con blíster son para jeringas individuales con protector de seguridad para la aguja prefijada.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Si es necesario, Accofil se puede diluir en glucosa al 5%. No se recomienda en ningún caso diluir a una concentración final inferior a 0,2 MU (2 µg) por ml.

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

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

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

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

Uso de la jeringa precargada con protector de seguridad para la aguja
El protector de seguridad de la aguja cubre la aguja tras la inyección con el fin de prevenir pinchazos accidentales, pero esto no afecta a la forma de utilizar la jeringa. Presione la varilla del émbolo y **empuje firmemente** para asegurar que la jeringa se vacíe por completo. Sujete la piel también firmemente hasta completar la administración. Sin mover la jeringa, levante lentamente el pulgar del émbolo de la jeringa. El émbolo subirá con el pulgar y el muelle retraerá la aguja del lugar de inyección hacia el interior del protector de seguridad de ésta.

Uso de la jeringa precargada sin protector de seguridad para la aguja
Administrar la dosis según el protocolo estándar.

Nunca use una jeringa precargada que se haya dejado caer sobre una superficie dura.

Eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 18.09.2014
Fecha de la renovación: 12 de junio de 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada contiene 48 millones de unidades (MU) 480 microgramos (µg) de filgrastim en 0,5 ml de (0,96 mg/ml) solución inyectable y para perfusión.

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

Excipientes con efecto conocido:

Cada ml de solución contiene 50 mg de sorbitol (E420)

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringa precargada.

Concentrado para solución para perfusión en jeringa precargada

Solución transparente, incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Accofil está indicado para la reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes tratados con quimioterapia citotóxica establecida para neoplasias malignas (con la excepción de la leucemia mieloide crónica y los síndromes mielodisplásicos) y para la reducción de la duración de la neutropenia en pacientes que reciben tratamiento mieloablativo seguido de un trasplante de médula ósea que se considere que presentan un aumento del riesgo de neutropenia grave prolongada. La seguridad y la eficacia de Accofil son similares en adultos y en niños que reciben quimioterapia citotóxica.

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

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

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

4.2 Posología y forma de administración

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

hematopoyéticas pueda realizarse de una forma correcta.

Posología

Quimioterapia citotóxica establecida
La dosis recomendada de filgrastim es de 0,5 MU (5µg)/kg/día. La primera dosis de Accofil debe ser administrada al menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica. En ensayos clínicos aleatorizados, se utilizó una dosis subcutánea de 230 µg/m^2/día (4,0 a 8,4 µg/kg/día).

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

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

Pacientes sometidos a tratamiento mieloablativo seguido de trasplante de médula ósea
La dosis inicial recomendada de filgrastim es de 1,0 MU (10 µg)/kg/día. La primera dosis de filgrastim debe administrarse por lo menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica y por lo menos 24 horas después de la infusión de médula ósea.

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

Recuento de neutrófilos	**Ajuste de la dosis de filgrastim**
> 1,0 x 10^9/l durante 3 días consecutivos	Reducir a 0,5 MU (5 µg) /kg/día
Después, si el RAN permanece > 1,0 x 10^9/l durante 3 días consecutivos más	Suspender filgrastim
Si el RAN desciende a < 1,0 x 10^9/l durante el período de tratamiento, se debe reajustar de nuevo la dosis de filgrastim siguiendo los pasos previamente indicados	

RAN: Recuento absoluto de neutrófilos

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

La dosis recomendada de filgrastim para la movilización de CPSP cuando se usa solo es de 1,0 MU (10 µg) /kg/día durante 5-7 días consecutivos. El tiempo de leucocitaféresis: 1 o 2 leucocitaféresis en los días 5 y 6, que es a menudo suficiente. En otras circunstancias, leucocitaféresis adicionales pueden ser necesarias. La administración de filgrastim debe mantenerse hasta la última leucocitaféresis.

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

Para la movilización de CPSP en donantes sanos antes del alotrasplante de CPSP
Para la movilización de CPSP en donantes sanos, filgrastim debe administrarse a 1,0 MU (10 µg)/kg/día

durante de 4 a 5 días consecutivos. La leucocitaféresis debe iniciarse en el día 5 y se prolongarse hasta el día 6 si es necesario con el fin de recoger 4 x 10^6 células $CD34^+$/kg del peso del cuerpo receptor.

En pacientes con neutropenia crónica grave (NCG)

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

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

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

Pacientes con infección por VIH

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

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

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

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

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

Uso pediátrico en el marco de la NCG y el cáncer
Sesenta y cinco por ciento de los pacientes estudiados en el programa de ensayo sobre NCG eran

menores de 18 años. La eficacia del tratamiento era clara para este grupo de edad, que incluía a la mayoría de los pacientes con neutropenia congénita. No existían diferencias en los perfiles de seguridad para pacientes pediátricos tratados por NCG.

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

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

Forma de administración

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

En pacientes sometidos a tratamiento mieloablativo seguido de trasplante de médula ósea
Filgrastim puede administrarse como perfusión intravenosa de 30 minutos o 24 horas o administrarse mediante perfusión subcutánea continua de 24 horas.
Filgrastim debe diluirse en 20 ml de solución de glucosa al 5% (ver sección 6.6).

Para la movilización de CPSP en pacientes sometidos a terapia mielosupresora o mieloablativa seguida de trasplante autólogo de CPSP
Filgrastim para la movilización de CPSP cuando se usa solo:
Filgrastim se puede administrar como pefusión continua subcutánea de 24 horas o por inyección subcutánea. Para las perfusiones filgrastim debe diluirse en 20 ml de solución de glucosa ver sección 6.6.

Filgrastim para la movilización de CPSP después de la quimioterapia mielosupresiva:
Filgrastim se debe administrar por inyección subcutánea.

Para la movilización de CPSP en donantes normales antes de un alotrasplante CPSP
Filgrastimse debe administrar por inyección subcutánea.

En pacientes con neutropenia crónica grave (NCG)
Neutropenia congénita, idiopática o cíclica: Filgrastim se debe administrar por vía inyección subcutánea.

En pacientes con infección por el VIH
Para la recuperación de la neutropenia y mantenimiento del recuento de neutrófilos filgrastim debe administrarse mediante inyección subcutánea

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad
Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biologicos, el nombre y el lote del medicamento administrado debe registrase claramente.

Advertencias y precauciones especiales según las indicaciones

Hipersensibilidad
Se ha notificado hipersensibilidad, incluidas reacciones anafilácticas, que se producen al inicio del tratamiento o posteriormente en pacientes tratados con filgrastim. Suspenda de manera permanente el filgrastim en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa. No administre filgrastim a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a filgrastim o pegfilgrastim.

Reacciones adversas pulmonares
Se han notificado efectos adversos pulmonares, en particular enfermedad pulmonar intersticial, tras la administración de G-CSF. Los pacientes con antecedentes recientes de infiltrados pulmonares o neumonía pueden presentar mayor riesgo. La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltrados pulmonares y deterioro de la función pulmonar, pueden ser un indicio preliminar de un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Se debe suspender la administración de filgrastim y administrar el tratamiento apropiado..

Glomerulonefritis
Se ha notificado glomerulonefritis en pacientes a los que se administra filgrastim y pegfilgrastim. En general, los episodios de glomerulonefritis se resuelven después de la reducción de la dosis o suspensión de filgrastim y pegfilgrastim. Se recomienda la monitorización del análisis de orina.

Síndrome de extravasación capilar
Se han notificado casos de síndrome de extravasación capilar, que pueden poner en peligro la vida si se retrasa el tratamiento, después de la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos, que se caracterizan por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollan síntomas de síndrome de extravasación capilar se deben controlar de cerca y deben recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos (ver sección 4.8).

Esplenomegalia y ruptura esplénica
Se han notificado casos generalmente asintomáticos, de esplenomegalia y casos de ruptura esplénica en pacientes y donantes sanos tras la administración de filgrastim. Algunos casos de rotura esplénica fueron mortales. Por lo tanto, se debe vigilar el tamaño del bazo de forma cuidadosa (p. ej., mediante exploración clínica o ecografía). Debe considerarse un diagnóstico de ruptura esplénica en los pacientes que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro. Se ha observado que las reducciones de dosis de filgrastim ralentizan o detienen la progresión del agrandamiento esplénico en pacientes con neutropenia crónica grave y en el 3% de los pacientes fue necesaria una esplenectomía.

Crecimiento de las células malignas
El Factor estimulante de colonias de granulocitospuede estimular el crecimiento de células granulocíticas *in vitro* y se pueden observar efectos similares en algunas células no granulocíticas *in vitro*.

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

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

Trombocitopenia
Se ha notificado trombocitopenia en pacientes tratados con filgrastim. El recuento de plaquetas se debe controlar de forma cuidadosa, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento con filgrastim.

En los pacientes con neutropenia crónica grave que desarrollen trombocitopenia (recuento de plaquetas < 100 × 10^9/l), se debe valorar la posibilidad de interrumpir de manera temporal el tratamiento con filgrastim o de reducir su dosis.

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

Inmunogenicidad
Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. La velocidad de generación de anticuerpos contra filgrastim generalmente es baja. Los anticuerpos de fijación se producen como se espera con todos los productos biológicos; sin embargo, no se han asociado con actividad neutralizante en la actualidad.

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

Advertencias y precauciones especiales asociadas a comorbilidades

Precauciones especiales en el rasgo drepanocítico y la drepanocitosis
Se han notificado crisis drepanocíticas, en algunos casos mortales, con el uso de filgrastim en pacientes con rasgo drepanocítico o anemia drepanocítica. Los médicos deben tener precaución al prescribir filgrastim a pacientes con rasgo drepanocítico o anemia falciforme.

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

Precauciones especiales en los pacientes con cáncer

No se debe utilizar filgrastim para incrementar la dosis de quimioterapia citotóxica por encima de los regímenes de dosificación establecidos.

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

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

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

Síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda en pacientes con cáncer de mama y pulmón
En el contexto del estudio observacional poscomercialización, el síndrome mielodisplásico (SMD) y la leucemia mieloide aguda (LMA) se han asociado con el uso de pegfilgrastim, un medicamento G-CSF alternativo, junto con quimioterapia y/o radioterapia en pacientes con cáncer de mama y de pulmón. No se ha observado una asociación similar entre filgrastim y SDM/LMA. No obstante, los pacientes con cáncer de mama y pacientes con cáncer de pulmón deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de SDM/LMA.

Otras precauciones especiales

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

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

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

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

Precauciones especiales en pacientes sometidos a movilización de CPSP

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Después de la administración de filgrastim y de la leucocitaféresis se ha observado trombocitopenia transitoria (plaquetas $< 100 \times 10^9$/l) en el 35% de los sujetos estudiados. Entre ellos, se notificaron dos casos con plaquetas $< 50 \times 10^9$/l, que se atribuyeron al procedimiento de leucocitaféresis. Si hace falta más de una leucocitaféresis, se debe prestar especial atención a los donantes cuyas plaquetas sean $< 100 \times 10^9$/l antes de la leucocitaféresis; en general no se debe realizar aféresis si las plaquetas son $< 75 \times 10^9$/l.

No deben realizarse leucocitaféresis a donantes tratados con anticoagulantes o con defectos conocidos en la homeostasis. Los donantes tratados con G-CSF para la movilización de CPSP deben controlarse hasta que los índices hematológicos vuelvan a los valores normales.

Precauciones especiales para los receptores de CPSP movilizadas con filgrastim
Los datos disponibles indican que, las interacciones inmunitarias entre el aloinjerto de CPSP y el receptor pueden estar asociadas a un incremento del riesgo de EICH aguda o crónica en comparación con el trasplante de médula ósea.

Precauciones especiales en los pacientes con NCG
Filgrastim no se debe administrar en pacientes con neutropenia congénita grave que desarrollen leucemia o que presenten evidencia de evolución leucémica.

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

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

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

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

La hematuria era frecuente y la proteinuria ocurre en un pequeño número de pacientes. Se deben realizar análisis de orina normal para controlar estos eventos.

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

Precauciones especiales en pacientes con infección por VIH

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

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

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

Todos los pacientes
Accofil contiene sorbitol (E420). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben recibir este medicamento a menos que sea estrictamente necesario.
Los bebés y los niños (menores de 2 años) podrían no estar diagnosticados de intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF). Los medicamentos (que contienen sorbitol/fructosa) que se administran por vía intravenosa pueden resultar potencialmente mortales y deben estar contraindicados para esta población a menos que exista una necesidad clínica absoluta y no exista ninguna alternativa disponible.

Antes de recibir este medicamento, se debe revisar detalladamente la historia clínica del paciente en cuanto a los síntomas de la IHF.

Accofil contiene menos de 1 mmol (23mg) de sodio por dosis, es decir, esencialmente "exento de sodio".

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La seguridad y eficacia de filgrastim administrado el mismo día que la quimioterapia citotóxica mielosupresora no ha sido establecido definitivamente. Teniendo en cuenta la sensibilidad de las células mieloides en rápida división a la quimioterapia citotóxica mielosupresora, no se recomienda el empleo de filgrastim desde 24 horas antes y 24 horas después de la quimioterapia. La evidencia preliminar de un pequeño número de pacientes tratados de forma concomitante con filgrastim y 5-Fluorouracilo indican que la gravedad de la neutropenia puede ser exacerbada.

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de filgrastim en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se ha observado una mayor incidencia de pérdida embrionaria en conejos con múltiples altas dosis de exposición clínica y en presencia de toxicidad materna (ver sección 5.3). Existen informes en la literatura en los que se demuestra el paso transplacentario de filgrastim en mujeres embarazadas.
No se recomienda filgrastim durante el embarazo.

Lactancia

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

Fertilidad

Filgrastim no afectó la capacidad reproductiva o la fertilidad en ratas machos o hembras (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Accofil puede influir ligeramente en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Tras la administración de Accofil se pueden producir mareos (ver sección 4.8)

4.8 Reacciones adversas

a) Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más graves que pueden ocurrir durante el tratamiento con filgrastim incluyen: reacción anafiláctica, reacciones adversas pulmonares graves (incluida neumonía intersticial y SDRA), síndrome de extravasación capilar, esplenomegalia grave/ruptura esplénica, transformación del síndrome mielodisplásico o leucemia en pacientes con NCG, enfermedad de injerto contra huésped (EICH) en pacientes que reciben trasplante de médula ósea o trasplante de movilización de células progenitoras de sangre periférica y crisis drepanocítica en pacientes con anemia drepanocítica.

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

b) Tabla resumen de reacciones adversas

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

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	**Reacciones adversas**			
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	**Frecuentes** (≥ 1/100 to < 1/10)	**Poco frecuentes** (≥ 1/1.000 to < 1/100)	**Raras** (≥ 1/10.000 to < 1/1.000)
Infecciones e infestaciones		Sepsis Bronquitis Infección de las vías respiratorias superiores Infección de las vías urinarias		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia Anemia[a]	esplenomegalia[a] Disminución de la hemoglobina[e]	Leucocitosis[a]	Ruptura esplénica Anemia drepanocítica con crisis Hematopoyesis extramedular
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad[a] Hipersensibilidad al medicamento[a] Enfermedad de injerto contra huésped [b]	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito[a] Aumento de la lactato-deshidrogenasa en la sangre	Hiperuricemia Aumento del ácido úrico en la sangre	Disminución de la glucosa en sangre Pseudogota[a] (condrocalcinosis pirofosfato)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas			
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	**Frecuentes** (≥ 1/100 to < 1/10)	**Poco frecuentes** (≥ 1/1.000 to < 1/100)	**Raras** (≥ 1/10.000 to < 1/1.000)
				Alteraciones de la volemia
Trastornos psiquiátricos		Insomnio		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea[a]	Mareos, Hipoestesia Parestesia		
Trastornos vasculares		Hipotensión Hipertensión	Flebopatía oclusiva[d]	Síndrome de extravasación capilar[a] Aortitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hemoptisis Disnea Tos[a] Dolor orofaríngeo[a,e] Epistaxis	Síndrome de dificultad respiratoria aguda[a] Insuficiencia respiratoria[a] Edema pulmonar[a] Neumopatía intersticial[a] Infiltración pulmonar[a] Hemorragia pulmonar Hipoxia	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea[a,e] Vómitos[a,e] Náuseas[a]	Estreñimiento[e] Dolor oral		
Trastornos hepatobiliares		Aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre Hepatomegalia	Aumento de la γ-glutamiltransferasa Aumento de la aspartato-aminotransferasa	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia[a]	Exantema[a] Eritema	Erupción maculopapular	Síndrome de Sweet (dermatosis neutrofílica febril aguda) Vasculitis cutánea[a]

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas			
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	**Frecuentes** (≥ 1/100 to < 1/10)	**Poco frecuentes** (≥ 1/1.000 to < 1/100)	**Raras** (≥ 1/10.000 to < 1/1.000)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético[c]	Espasmos musculares	Osteoporosis	Disminución de la densidad ósea Exacerbación de la artritis reumatoide
Trastornos renales y urinarios		Disuria Hematuria	Proteinuria	Anomalías urinarias Glomerulonefritis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga[a] Inflamación mucosa[a] Pirexia	Dolor torácico[a] Astenia[a] Dolor[a] Malestar[e] Edema periférico[e]	Reacción en el lugar de la inyección	
Lesión, intoxicación y complicaciones procesales		Reacción transfusional		

[a]Ver sección c (Descripción de reacciones adversas seleccionadas).
[b]Se han notificado casos de EICH y muertes en pacientes tras un alotrasplante de médula ósea (ver sección c).
[c]Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, dolor de cuello.
[d]Se observaron casos en situación posterior a la comercialización en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea o a movilización de CPSP.
[e]Reacciones adversas con mayor incidencia en pacientes a los que se administró filgrastim en comparación con placebo y relacionado con las secuelas de las neoplasia maligna subyacente o la quimioterapia citotóxica.

c) Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

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

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

Efectos adversos pulmonares
En los estudios clínicos y en situación posterior a la comercialización se han notificado efectos adversos pulmonares, entre ellos neumopatía intersticial, edema pulmonar e infiltración pulmonar, que

en algunos casos han ocasionado insuficiencia respiratoria o síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), que pueden ser mortales (ver sección 4.4).

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

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

Vasculitis cutánea
Se ha notificado vasculitis cutánea en pacientes tratados con filgrastim. No se conoce el mecanismo de la vasculitis en pacientes a los que se administra filgrastim. Durante el empleo prolongado, se ha notificado la vasculitis cutánea en el 2% de los pacientes de NCG.

Pseudogota (condrocalcinosis pirofosfato)
Se ha notificado pseudogota *(condrocalcinosis pirofosfato)* en pacientes con cáncer tratados con filgrastim.

Leucocitosis
Se ha observado leucocitosis (leucocitos > 50 x 10^9/l) en el 41% de los donantes sanos y trombocitopenia transitoria (plaquetas < 100 x 10^9/l) después del filgrastim y la leucocitaféresis en el 35% de los donantes (ver sección 4.4).

d) Población pediátrica

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

No hay suficientes datos para evaluar aún más el uso de filgrastim en pacientes pediátricos.

e) Otras poblaciones especiales

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional

de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunoestimulantes, factor estimulador de colonias, código ATC: L03AA02.
Accofil es un medicamento biosimilar. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu

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

El empleo de filgrastim en pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica reduce de forma significativa la incidencia, gravedad y duración de la neutropenia y de la neutropenia febril. El tratamiento con filgrastim reduce significativamente la duración de la neutropenia febril, el uso de antibióticos y la hospitalización después de la quimioterapia de inducción en la leucemia mieloide aguda o tras un tratamiento mieloablativo seguido de trasplante de médula ósea. La incidencia de fiebre y de infecciones documentadas no se redujo en ninguno de los dos casos. Tampoco se redujo la duración de la fiebre en los pacientes sometidos a tratamiento mieloablativo seguido de trasplante de médula ósea.

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

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

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

aguda, EICH crónica ni mortalidad temprana relacionada con el tratamiento.

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

[a] El análisis incluye estudios con trasplante de MO durante este período; algunos estudios utilizaron GM-CSF.

[b] El análisis incluye a pacientes que recibieron trasplantes de MO durante este período.

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

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

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

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

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Distribución

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

Eliminación

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

dio muestras de acumulación farmacológica y las semividas de eliminación fueron comparables.

Linealidad

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se investigó filgrastim en estudios repetidos de toxicidad de dosis de hasta 1 año de duración que revelaron cambios atribuibles a las acciones farmacológicas esperadas que incluían aumentos de leucocitos, hiperplasia mieloide en médula ósea, granulopoyesis extramedular y aumento de tamaño del bazo. Estos cambios revertían después de suspender el tratamiento.
Se han estudiado los efectos de filgrastim en el desarrollo prenatal en ratas y conejos. La administración intravenosa (80 µg/kg/día) de filgrastim a conejos durante el periodo de organogénesis fue tóxica para la madre y aumentaba el aborto espontáneo, se observó la pérdida postimplantación y menor tamaño medio de cría viva y peso fetal.
Basándose en los datos notificados para otro producto filgrastim similar al de Accofil, se observaron hallazgos comparables más un aumento de las malformaciones fetales con 100 µg/kg/día, una dosis tóxica materna que correspondía a una exposición sistémica de aproximadamente 50 a 90 veces las exposiciones observadas en pacientes tratados con la dosis clínica de 5 µg/kg/día. El nivel de efecto adverso no observado para la toxicidad embriofetal en este estudio era de 10 µg/kg/día, que correspondía a una exposición sistemática de aproximadamente 3 a 5 veces las exposiciones observadas en pacientes tratados con la dosis clínica.
En ratas preñadas, no se observó toxicidad materna o fetal en dosis de hasta 575 µg/kg/día. Las crías de rata a las que se les administró filgrastim durante los periodos perinatales y de lactancia, mostraron un retraso en la diferenciación externa y retardo de crecimiento (≥20 µg/kg/día) y una tasa de supervivencia ligeramente reducida (100 µg/kg/día).
Filgrastim no tenía un efecto observado sobre la fertilidad de las ratas machos o hembras.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

Accofil no debe diluirse con soluciones de cloruro sódico.

Filgrastim diluido puede adsorberse al vidrio y materiales plásticos.

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

6.3 Período de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 ºC y 8 ºC). No congelar.

La exposición accidental por una sola vez a temperaturas de congelación no afecta de forma adversa a

la estabilidad de Accofil. Si la exposición ha superado las 48 horas o se ha congelado más de una vez, entonces NO se debe utilizar Accofil.

Dentro de su periodo de validez y para su uso ambulatorio, el paciente puede sacar el medicamento de la nevera y almacenarlo a temperatura ambiente (no a temperatura superior a 25ºC) durante un único periodo máximo de 15 días. Después de este periodo, el medicamento no se debe volver a refrigerar y se debe desechar.

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

Se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución para perfusión diluida para su uso dentro de un máximo de 30 horas a 25 ºC ± 2 ºC. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse de inmediato. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación previos a su uso son responsabilidad del usuario, y en general, no deben superar las 30 horas a 25 ºC ± 2 ºC, salvo que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Jeringas precargadas de vidrio tipo I contienen una aguja de acero inoxidable permanentemente incorporada en su extremo y tienen marcas impresas 1/40 para graduaciones de 0.1 ml a 1 ml en el cilindro. El protector de la aguja de la jeringa precargada contiene caucho natural seco (ver sección 4.4). Cada jeringa precargada contiene 0,5 ml de solución.

Cada envase contiene una, tres, cinco, siete o diez jeringas precargadas, con o sin protector de seguridad para la aguja y gasas impregnadas en alcohol. Los envases sin blíster son para las jeringas sin protector de seguridad para la aguja. Los envases con blíster son para jeringas individuales con protector de seguridad para la aguja prefijada.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Si es necesario, Accofil se puede diluir en glucosa al 5%. No se recomienda en ningún caso diluir a una concentración final inferior a 0,2 MU (2 µg) por ml.

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

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

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

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

Uso de la jeringa precargada con protector de seguridad para la aguja
El protector de seguridad de la aguja cubre la aguja tras la inyección con el fin de prevenir pinchazos accidentales, pero esto no afecta a la forma de utilizar la jeringa. Presione la varilla del émbolo y **empuje firmemente** para asegurar que la jeringa se vacíe por completo. Sujete la piel también firmemente hasta completar la administración. Sin mover la jeringa, levante lentamente el pulgar del émbolo de la jeringa. El émbolo subirá con el pulgar y el muelle retraerá la aguja del lugar de inyección hacia el interior del protector de seguridad de ésta.

Uso de la jeringa precargada sin protector de seguridad para la aguja
Administrar la dosis según el protocolo estándar.

Nunca use una jeringa precargada que se haya dejado caer sobre una superficie dura.

Eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 18.09.2014
Fecha de la renovación: 12 de junio de 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Accofil 12 MU/0,2 ml solución inyectable y para perfusión en jeringa precargada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada contiene 12 millones de unidades (MU) / 120 microgramos (μg) de filgrastim en 0,2 ml (0,6mg/ml) de solución inyectable y para perfusión.

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

Excipientes con efecto conocido:

Cada ml de solución contiene 50 mg de sorbitol (E420)

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringa precargada.

Concentrado para solución para perfusión en jeringa precargada

Solución transparente, incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Accofil está indicado para la reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes tratados con quimioterapia citotóxica establecida para neoplasias malignas (con la excepción de la leucemia mieloide crónica y los síndromes mielodisplásicos) y para la reducción de la duración de la neutropenia en pacientes que reciben tratamiento mieloablativo seguido de un trasplante de médula ósea que se considere que presentan un aumento del riesgo de neutropenia grave prolongada. La seguridad y la eficacia de Accofil son similares en adultos y en niños que reciben quimioterapia citotóxica.

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

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

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

4.2 Posología y forma de administración

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

hematopoyéticas pueda realizarse de una forma correcta.

La jeringa precargada Accofil 12 MU / 0,2 ml está especialmente diseñada para permitir la administración de dosis iguales o inferiores a 12 MU en pacientes pediátricos. La jeringa cuenta con graduaciones marcadas (graduaciones mayores de a 0,1 ml y graduaciones menores de a 0,025 ml hasta alcanzar 1,0 ml), que son necesarias para medir con precisión dosis de Accofil iguales o inferiores a 12 MU, con el fin de cumplir las necesidades posológicas individuales de cada paciente pediátrico.

Posología
Quimioterapia citotóxica establecida

La dosis recomendada de filgrastim es de 0,5 MU (5μg)/kg/día. La primera dosis de Accofil debe ser administrada al menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica. En ensayos clínicos aleatorizados, se utilizó una dosis subcutánea de 230 μg/m^2/día (4,0 a 8,4 μg/kg/día).

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

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

Pacientes sometidos a tratamiento mieloablativo seguido de trasplante de médula ósea

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

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

Recuento de neutrófilos	**Ajuste de la dosis de filgrastim**
> 1,0 x 10^9/l durante 3 días consecutivos	Reducir a 0,5 MU/ (5 μ) /kg/día
Después, si el RAN permanece > 1,0 x 10^9/l durante 3 días consecutivos más	Suspender filgrastim
Si el RAN desciende a < 1,0 x 10^9/l durante el período de tratamiento, se debe reajustar de nuevo la dosis de filgrastim siguiendo los pasos previamente indicados	

RAN: Recuento absoluto de neutrófilos

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

La dosis recomendada de filgrastim para la movilización de CPSP cuando se usa solo es de 1,0 MU (10 μg/kg/día durante 5-7 días consecutivos. El tiempo de leucocitaféresis: 1 o 2 leucocitaféresis en los días 5 y 6, es a menudo suficiente. En otras circunstancias, leucocitaféresis adicionales pueden ser necesarias. La administración de filgrastim debe mantenerse hasta la última leucocitaféresis.

La dosis recomendada de filgrastim para la movilización de CPSP tras una quimioterapia

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

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

Para la movilización de CPSP en donantes sanos, filgrastim debe administrarse a 1,0 MU (10 µg)/kg/día durante de 4 a 5 días consecutivos. La leucocitaféresis debe iniciarse en el día 5 y se prolonga hasta el día 6 si es necesario con el fin de recoger 4 x 10^6 células $CD34^+$/kg del peso del cuerpo receptor.

En pacientes con neutropenia crónica grave (NCG)

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

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

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

Pacientes con infección por VIH

Para la recuperación de la neutropenia
La dosis inicial recomendada de filgrastim es de 0,1 MU (1 µg) /kg/día), ajustando la dosis hasta un máximo de 0,4 MU (4 µg)/kg/día hasta que se alcanza un recuento de neutrófilos normal y se puede mantener (RAN > 2,0 x 10^9/l). En los estudios clínicos, más del 90% de los pacientes respondieron a estas dosis, logrando una recuperación de la neutropenia en una mediana de 2 días. En un pequeño número de pacientes (<10%), dosis de hasta 1,0 MU (10 µg) /kg/día fueron obligados a revertir la neutropenia.

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

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

de dosificación específicas no se pueden hacer.

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

Uso pediátrico en el marco de la NCG y el cáncer
Sesenta y cinco por ciento de los pacientes estudiados en el programa de ensayo sobre NCG eran menores de 18 años. La eficacia del tratamiento era clara para este grupo de edad, que incluía a la mayoría de los pacientes con neutropenia congénita. No existían diferencias en los perfiles de seguridad para pacientes pediátricos tratados por NCG.

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

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

Forma de administración

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

En pacientes sometidos a tratamiento mieloablativo seguido de trasplante de médula ósea
Filgrastim puede administrarse como perfusión intravenosa de 30 minutos o 24 horas o administrarse mediante perfusión subcutánea continua de 24 horas.
Filgrastim debe diluirse en 20 ml de solución de glucosa al 5% (ver sección 6.6).

Para la movilización de CPSP en pacientes sometidos a terapia mielosupresora o mieloablativa seguida de trasplante autólogo de CPSP.
Filgrastim para la movilización de CPSP cuando se usa solo:
Filgrastim se puede administrar como una sola inyección subcutánea diaria o una perfusión continua subcutánea 24 horas. Para las perfusiones filgrastim debe diluirse en 20 ml de solución de glucosa (ver sección 6.6).

Filgrastim para la movilización de CPSP después de la quimioterapia mielsupresiva:
Filgrastim se debe administrar por inyección subcutánea.

Para la movilización de CPSP en donantes normales antes de un alotrasplante CPSP
Filgrastim se debe administrar por inyección subcutánea.

En pacientes con neutropenia crónica grave (NCG)
Neutropenia congénita, idiopática o cíclica: Filgrastim se debe administrar por vía inyección subcutánea.

En pacientes con infección por el VIH
Para la recuperación de la neutropenia y mantenimiento del recuento de neutrófilos en pacientes con infección por VIH, filgrastim debe administrarse mediante inyección subcutánea.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad
Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, deben registrarse claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Advertencias y precauciones especiales según las indicaciones

Hipersensibilidad
Se ha notificado hipersensibilidad, incluidas reacciones anafilácticas, que se producen al inicio del tratamiento o posteriormente en pacientes tratados con filgrastim. Suspenda de manera permanente el filgrastim en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa. No administre filgrastim a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a filgrastim o pegfilgrastim.

Reacciones adversas pulmonares
Se han notificado efectos adversos pulmonares, en particular pulmonar intersticial, tras la administración de G-CSF. Los pacientes con antecedentes recientes de infiltrados pulmonares o neumonía pueden presentar mayor riesgo. La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltrados pulmonares y deterioro de la función pulmonar, pueden ser un indicio preliminar de un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). En estos casos, se debe suspender la administración de filgrastim y administrar el tratamiento apropiado.

Glomerulonefritis
Se ha notificado glomerulonefritis en pacientes a los que se administra filgrastim y pegfilgrastim. En general, los episodios de glomerulonefritis se resuelven después de la reducción de la dosis o suspensión de filgrastim y pegfilgrastim. Se recomienda la monitorización del análisis de orina.

Síndrome de extravasación capilar
Se han notificado casos de síndrome de extravasación capilar, que pueden poner en peligro la vida si se retrasa el tratamiento, después de la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos, que se caracterizan por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollan síntomas de síndrome de extravasación capilar se deben controlar de cerca y deben recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos (ver sección 4.8).

Esplenomegalia y ruptura esplénica
Se han notificado casos generalmente asintomáticos, de esplenomegalia y casos de ruptura esplénica en pacientes y donantes sanos tras la administración de filgrastim. Algunos casos de rotura esplénica fueron mortales. Por lo tanto, se debe vigilar el tamaño del bazo de forma cuidadosa (p. ej., mediante exploración clínica o ecografía). Debe considerarse un diagnóstico de ruptura esplénica en los pacientes que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro. .
Se ha observado que las reducciones de dosis de filgrastim ralentizan o detienen la progresión del agrandamiento esplénico en pacientes con neutropenia crónica grave y en el 3% de los pacientes fue necesaria una esplenectomía.

Crecimiento de las células malignas
El Factor estimulante de colonias de granulocitospuede estimular el crecimiento de células granulocíticas *in vitro* y se pueden observar efectos similares en algunas células no granulocíticas *in vitro*.

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

crónica en transformación blástica del de leucemia mieloide aguda.

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

Trombocitopenia
Se ha notificado trombocitopenia en pacientes tratados con filgrastim. El recuento de plaquetas se debe controlar de forma cuidadosa, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento con filgrastim. En los pacientes con neutropenia crónica grave que desarrollen trombocitopenia (recuento de plaquetas < 100 × 109/L), se debe valorar la posibilidad de interrumpir de manera temporal el tratamiento con filgrastim o de reducir su dosis.

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

Inmunogenicidad
Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. La velocidad de generación de anticuerpos contra filgrastim generalmente es baja. Los anticuerpos de fijación se producen como se espera con todos los productos biológicos; sin embargo, no se han asociado con actividad neutralizante en la actualidad.

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

Advertencias y precauciones especiales asociadas a comorbilidades
Precauciones especiales en el rasgo drepanocítico y la drepanocitosis
Se han notificado crisis drepanocíticas, en algunos casos mortales, con el uso de filgrastim en pacientes con rasgo drepanocítico o anemia drepanocítica. Los médicos deben tener precaución al prescribir filgrastim a pacientes con rasgo drepanocítico o anemia drepanocítica.

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

Precauciones especiales en los pacientes con cáncer
Filgrastim no debe utilizarse para aumentar la dosis de quimioterapia citotóxica más allá de los regímenes de dosificación establecidos.

Riesgos asociados con el aumento de la dosis de la quimioterapia
Se debe tener especial precaución en los pacientes tratados con quimioterapia en dosis altas, ya que no se ha demostrado una mejora de los resultados obtenidos sobre el tumor y la intensificación de las

dosis de quimioterapia puede ocasionar mayor toxicidad cardíaca, pulmonar, neurológica y dermatológica (consulte la ficha técnica de los agentes quimioterápicos concretos utilizados).

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

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

Síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda en pacientes con cáncer de mama y pulmón
En el contexto del estudio observacional poscomercialización, el síndrome mielodisplásico (SMD) y la leucemia mieloide aguda (LMA) se han asociado con el uso de pegfilgrastim, un medicamento G-CSF alternativo, junto con quimioterapia y/o radioterapia en pacientes con cáncer de mama y de pulmón. No se ha observado una asociación similar entre filgrastim y SDM/LMA. No obstante, los pacientes con cáncer de mama y pacientes con cáncer de pulmón deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de SDM/LMA.

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

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

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

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

<u>Precauciones especiales en pacientes sometidos a movilización de CPSP</u>

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

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

Algunos agentes citotóxicos muestran toxicidad especial en el reservorio progenitor hematopoyético y pueden afectar negativamente a la movilización de las células progenitoras. Agentes tales como

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

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

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

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

Precauciones especiales en donantes sanos sometidos a movilización de CPSP

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

Solo debe contemplarse la movilización de CPSP en donantes que cumplan los criterios normales de idoneidad clínica y analítica para la donación de células madre con especial atención a los valores hematológicos y a las enfermedades infecciosas. No se ha evaluado la seguridad y la eficacia del filgrastim en donantes sanos menores de 16 años o mayores de 60 años.

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

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

No deben realizarse leucocitaféresis a donantes tratados con anticoagulantes o con defectos conocidos en la homeostasis. Los donantes tratados con G-CSF para la movilización de CPSP deben controlarse hasta que los índices hematológicos vuelvan a los valores normales.

Precauciones especiales para los receptores de CPSP movilizadas con filgrastim

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

Precauciones especiales en los pacientes con NCG
Filgrastim no se debe administrar en pacientes con neutropenia congénita grave que desarrollen

leucemia o que presenten evidencia de evolución leucémica.

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

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

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

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

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

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

Precauciones especiales en pacientes con infección por VIH

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

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

Infecciones y neoplasias que causan mielodepresión
La neutropenia puede deberse a infecciones oportunistas por infiltración de la médula ósea tales como el complejo *Mycobacterium avium* o a tumores como los linfomas. En los pacientes con tumores o

infecciones conocidos que han infiltrado la médula ósea, se debe considerar la administración de un tratamiento adecuado para la enfermedad subyacente, además de la administración de filgrastim tratar la neutropenia. No se ha establecido adecuadamente el efecto del filgrastim sobre la neutropenia causada por tumores o por infecciones con infiltración de la médula ósea.

Todos los pacientes

Accofil contiene sorbitol (E420). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben recibir este medicamento a menos que sea estrictamente necesario.
Los bebés y los niños (menores de 2 años) podrían no estar diagnosticados de intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF). Los medicamentos (que contienen sorbitol/fructosa) que se administran por vía intravenosa pueden resultar potencialmente mortales y deben estar contraindicados para esta población a menos que exista una necesidad clínica absoluta y no exista ninguna alternativa disponible.

Antes de recibir este medicamento, se debe revisar detalladamente la historia clínica del paciente en cuanto a los síntomas de la IHF.

Accofil contiene menos de 1 mmol (23mg) de sodio por dosis, es decir, esencialmente "exento de sodio".

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La seguridad y eficacia de filgrastim administrado el mismo día que la quimioterapia citotóxica mielosupresora no ha sido establecido definitivamente. Teniendo en cuenta la sensibilidad de las células mieloides en rápida división a la quimioterapia citotóxica mielosupresora, no se recomienda el empleo de filgrastim desde 24 horas antes y 24 horas después de la quimioterapia. La evidencia preliminar de un pequeño número de pacientes tratados de forma concomitante con filgrastim y 5-Fluorouracilo indican que la gravedad de la neutropenia puede ser exacerbada.

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de filgrastim en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se ha observado una mayor incidencia de pérdida embrionaria en conejos con múltiples altas dosis de exposición clínica y en presencia de toxicidad materna (ver sección 5.3). Existen informes en la literatura en los que se demuestra el paso transplacentario de filgrastim en mujeres embarazadas. No se recomienda filgrastim durante el embarazo.

Lactancia

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

Fertilidad

Filgrastim no afectó la capacidad reproductiva o la fertilidad en ratas machos o hembras (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Accofil puede influir ligeramente en la capacidad para conducir y utilizar máquinas
Tras la administración de Accofil se pueden producir mareos (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

a) Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más graves que pueden ocurrir durante el tratamiento con filgrastim incluyen: reacción anafiláctica, reacciones adversas pulmonares graves (incluida neumonía intersticial y SDRA), síndrome de extravasación capilar, esplenomegalia grave/ruptura esplénica, transformación del síndrome mielodisplásico o leucemia en pacientes con NCG, enfermedad de injerto contra huésped (EICH) en pacientes que reciben trasplante de médula ósea o trasplante de movilización de células progenitoras de sangre periférica y crisis drepanocítica en pacientes con anemia drepanocítica.

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

b) Tabla resumen de reacciones adversas

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

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	**Reacciones adversas**			
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	**Frecuentes** (≥ 1/100 to < 1/10)	**Poco frecuentes** (≥ 1/1.000 to < 1/100)	**Raras** (≥ 1/10.000 to < 1/1.000)
Infecciones e infestaciones		Sepsis Bronquitis Infección de las vías respiratorias superiores Infección de las vías urinarias		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia Anemia[e]	Esplenomegalia[a] Disminución de la hemoglobina[e]	Leucocitosis[a]	Ruptura esplénica[a] Anemia drepanocítica con crisis Hematopoyesis extramedular
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad[a]	Reacción anafiláctica

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas			
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	**Frecuentes** (≥ 1/100 to < 1/10)	**Poco frecuentes** (≥ 1/1.000 to < 1/100)	**Raras** (≥ 1/10.000 to < 1/1.000)
			Hipersensibilidad al medicamento[a] Enfermedad de injerto contra huésped [b]	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito[e] Aumento de la lactato-deshidrogenas en la sangre	Hiperuricemia Aumento del ácido úrico en la sangre	Disminución de la glucosa en sangre Pseudogota[a] (condrocalcinosis pirofosfato) Alteraciones de la volemia
Trastornos psiquiátricos		Insomnio		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea[a]	Mareos, hipoestesia, parestesia		
Trastornos vasculares		Hipotensión Hipertensión	Flebopatía oclusiva[d]	Síndrome de extravasación capilar[a] Aortitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hemoptisis Disnea Tos[a] Dolor orofaríngeo[a,e] Epistaxis	Síndrome de dificultad respiratoria aguda[a] Insuficiencia respiratoria[a] Edema pulmonar[a] Neumopatía intersticial[a] Infiltración pulmonar[a] Hemorragia pulmonar Hipoxia	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea[a,e] Vómitos[a,e] Náuseas[a]	Estreñimiento[e] Dolor oral		
Trastornos hepatobiliares		Aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre	Aumento de la γ-glutamiltransferasa	

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas			
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	**Frecuentes** (≥ 1/100 to < 1/10)	**Poco frecuentes** (≥ 1/1.000 to < 1/100)	**Raras** (≥ 1/10.000 to < 1/1.000)
		Hepatomegalia	Aumento de la aspartato-aminotransferasa	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia[a]	Exantema[a] Eritema	Erupción maculopapular	Síndrome de Sweet (dermatosis neutrofílica febril aguda) Vasculitis cutánea[a]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético[c]	Espasmos musculares	Osteoporosis	Disminución de la densidad ósea Exacerbación de la artritis reumatoide
Trastornos renales y urinarios		Disuria Hematuria	Proteinuria	Anomalías urinarias Glomerulonefritis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga[a] Inflamación mucosa[a] Pirexia	Dolor torácico[a] Astenia[a] Dolor[a] Malestar, Edema periférico[e]	Reacción en el lugar de la inyección	
Lesión, intoxicación y complicaciones procesales		Reacción transfusional		

[a]Ver sección c(Descripción de reacciones adversas seleccionadas).
[b]Se han notificado casos de EICH y muertes en pacientes tras un alotrasplante de médula ósea (ver sección c).
[c]Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, dolor de cuello.
[d]Se observaron casos en situación posterior a la comercialización en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea o a movilización de CPSP.
[e] Reacciones adversas con mayor incidencia en pacientes a los que se administró filgrastim en comparación con placebo y relacionado con las secuelas de neoplasia maligna subyacente o quimioterapia citotóxica.

c) Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

Síndrome de extravasación capilar
Se han notificado casos de síndrome de extravasación capilar con el uso de factor estimulante de

colonias de granulocitos. Por lo general, estos casos se han presentado en pacientes con neoplasias malignas avanzadas, sepsis, pacientes que toman múltiples medicamentos antineoplásicos o sometidos a aféresis (ver sección 4.4).

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

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

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

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

Vasculitis cutánea
Se ha notificado vasculitis cutánea en pacientes tratados con filgrastim. No se conoce el mecanismo de la vasculitis en pacientes a los que se administra filgrastim. Durante el empleo prolongado, se ha notificado la vasculitis cutánea en el 2% de los pacientes de NCG.

Pseudogota (condrocalcinosis pirofosfato)

Se ha notificado pseudogota (*condrocalcinosis pirofosfato)* en pacientes con cáncer tratados con filgrastim.

Leucocitosis
Se ha observado leucocitosis (leucocitos > 50 x 10^9/l) en el 41% de los donantes sanos y trombocitopenia transitoria (plaquetas < 100 x 10^9/l) después del filgrastim y la leucocitaféresis en el 35% de los donantes (ver sección 4.4).

d) Población pediátrica

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

e) Otras poblaciones especiales

Uso geriátrico

No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre los sujetos mayores de 65 años en comparación con adultos más jóvenes (> 18 años) de los sujetos que reciben quimioterapia citotóxica y la experiencia clínica no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes

de edad avanzada y jóvenes. No hay datos suficientes para evaluar el uso de Accofil en pacientes geriátricos para otras indicaciones Accofil aprobadas.

Pacientes con NCG pediátricos

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunoestimulantes, factor estimulador de colonias, código ATC: L03AA02.
Accofil es un medicamento biosimilar. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu

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

El empleo de filgrastim en pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica reduce de forma significativa la incidencia, gravedad y duración de la neutropenia y de la neutropenia febril. El tratamiento con filgrastim reduce significativamente la duración de la neutropenia febril, el uso de antibióticos y la hospitalización después de la quimioterapia de inducción en la leucemia mieloide aguda o tras un tratamiento mieloablativo seguido de trasplante de médula ósea. La incidencia de fiebre y de infecciones documentadas no se redujo en ninguno de los dos casos. Tampoco se redujo la duración de la fiebre en los pacientes sometidos a tratamiento mieloablativo seguido de trasplante de médula ósea.

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

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

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

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

[a] El análisis incluye estudios con trasplante de MO durante este período; algunos estudios utilizaron GM-CSF.

[b] El análisis incluye a pacientes que recibieron trasplantes de MO durante este período.

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

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

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

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

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Distribución

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

Eliminación

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

Linealidad

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se investigó filgrastim en estudios repetidos de toxicidad de dosis de hasta 1 año de duración que revelaron cambios atribuibles a las acciones farmacológicas esperadas que incluían aumentos de leucocitos, hiperplasia mieloide en médula ósea, granulopoyesis extramedular y aumento de tamaño del bazo. Estos cambios revertían después de suspender el tratamiento.

Se han estudiado los efectos de filgrastim en el desarrollo prenatal en ratas y conejos. La administración intravenosa (80 µg/kg/día) de filgrastim a conejos durante el periodo de organogénesis fue tóxica para la madre y aumentaba el aborto espontáneo, se observó la pérdida postimplantación y menor tamaño medio de cría viva y peso fetal.

Basándose en los datos notificados para otro producto filgrastim similar al de Accofil, se observaron hallazgos comparables más un aumento de las malformaciones fetales con 100 µg/kg/día, una dosis tóxica materna que correspondía a una exposición sistémica de aproximadamente 50 a 90 veces las exposiciones observadas en pacientes tratados con la dosis clínica de 5 µg/kg/día. El nivel de efecto adverso no observado para la toxicidad embriofetal en este estudio era de 10 µg/kg/día, que correspondía a una exposición sistemática de aproximadamente 3 a 5 veces las exposiciones observadas en pacientes tratados con la dosis clínica.

En ratas preñadas, no se observó toxicidad materna o fetal en dosis de hasta 575 µg/kg/día. Las crías de rata a las que se les administró filgrastim durante los periodos perinatales y de lactancia, mostraron un retraso en la diferenciación externa y retardo de crecimiento (≥20 µg/kg/día) y una tasa de supervivencia ligeramente reducida (100 µg/kg/día).
Filgrastim no tenía un efecto observado sobre la fertilidad de las ratas machos o hembras.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

Accofil no debe diluirse con soluciones de cloruro sódico.

Filgrastim diluido puede adsorberse al vidrio y materiales plásticos.

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

6.3 Período de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 ºC y 8 ºC). No congelar.

La exposición accidental por una sola vez a temperaturas de congelación no afecta de forma adversa a la estabilidad de Accofil. Si la exposición ha superado las 48 horas o se ha congelado más de una vez, entonces NO se debe utilizar Accofil.

Dentro de su periodo de validez y para su uso ambulatorio, el paciente puede sacar el medicamento de la nevera y almacenarlo a temperatura ambiente (no a temperatura superior a 25ºC) durante un único periodo máximo de 15 días. Después de este periodo, el medicamento no se debe volver a refrigerar y se debe desechar.

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

Se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución para perfusión diluida para su uso dentro de un máximo de 30 horas a 25 ºC ± 2 ºC. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse de inmediato. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación previos a su uso son responsabilidad del usuario, y en general, no deben superar las 30 horas a 25 ºC ± 2 ºC, salvo que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Jeringas precargadas de vidrio tipo I contienen una aguja de acero inoxidable permanentemente incorporada en su extremo y tienen marcas impresas 1/40 para graduaciones de 0.1 ml a 1 ml en el cilindro. El protector de la aguja de la jeringa precargada contiene caucho natural seco (ver sección 4.4). Cada jeringa precargada contiene 0,2 ml de solución.

Cada envase contiene una, tres, cinco, siete o diez jeringas precargadas, con o sin protector de seguridad para la aguja y gasas impregnadas en alcohol. Los envases sin blíster son para las jeringas sin protector de seguridad para la aguja. Los envases con blíster son para jeringas individuales con protector de seguridad para la aguja prefijada.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Si es necesario, Accofil se puede diluir en glucosa al 5%. No se recomienda en ningún caso diluir a una concentración final inferior a 0,2 MU (2 μg) por ml.

La solución debe inspeccionarse visualmente antes de usarla. Solamente deben utilizarse soluciones

transparentes sin partículas. No agite.

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

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

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

Uso de la jeringa precargada con protector de seguridad para la aguja
El protector de seguridad de la aguja cubre la aguja tras la inyección con el fin de prevenir pinchazos accidentales, pero esto no afecta a la forma de utilizar la jeringa. Presione la varilla del émbolo y **empuje firmemente** para asegurar que la jeringa se vacíe por completo. Sujete la piel también firmemente hasta completar la administración. Sin mover la jeringa, levante lentamente el pulgar del émbolo de la jeringa. El émbolo subirá con el pulgar y el muelle retraerá la aguja del lugar de inyección hacia el interior del protector de seguridad de ésta.

Uso de la jeringa precargada sin protector de seguridad para la aguja
Administrar la dosis según el protocolo estándar.

Nunca use una jeringa precargada que se haya dejado caer sobre una superficie dura.

Eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/946/19
EU/1/14/946/20
EU/1/14/946/21
EU/1/14/946/22
EU/1/14/946/23
EU/1/14/946/24
EU/1/14/946/25
EU/1/14/946/26
EU/1/14/946/27

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

Fecha de la primera autorización: 18.09.2014
Fecha de la renovación: 12 de junio de 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Accofil 70 MU/0,73 ml solución inyectable y para perfusión en jeringa precargada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada contiene 70 millones de unidades (MU) 700 microgramos (μg) de filgrastim en 0,73 ml (0,96 mg/ml) de solución inyectable y para perfusión.

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

Excipientes con efecto conocido

Cada ml de solución contiene 50 mg de sorbitol (E420)

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringa precargada.

Concentrado para solución para perfusión en jeringa precargada

Solución transparente, incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Accofil está indicado para la reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes tratados con quimioterapia citotóxica establecida para neoplasias malignas (con la excepción de la leucemia mieloide crónica y los síndromes mielodisplásicos) y para la reducción de la duración de la neutropenia en pacientes que reciben tratamiento mieloablativo seguido de un trasplante de médula ósea que se considere que presentan un aumento del riesgo de neutropenia grave prolongada. La seguridad y la eficacia de Accofil son similares en adultos y en niños que reciben quimioterapia citotóxica.

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

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

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

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Accofil debe administrarse únicamente en colaboración con un centro de oncología

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

La jeringa precargada Accofil 70 MU/0,73 ml está especialmente diseñada para permitir la administración de dosis de filgrastim de 10 μg/kg/día en pacientes adultos, para así minimizar el número de administraciones necesarias con jeringas de 30 MU/0,5 ml y 48 MU/0,5 ml, en los siguientes casos:

- Para la movilización sin quimioterapia de las células progenitoras sanguíneas periféricas (CPSP) para el trasplante autólogo de CPSP
- Para la movilización de CPSP después de la quimioterapia mielosupresora
- Para la movilización de CPSP en donantes normales antes de un alotransplante CPSP
- Para reducir la duración de la neutropenia en pacientes sometidos a terapia mieloablativa seguida de un trasplante de médula

Posología

Quimioterapia citotóxica establecida

La dosis recomendada de filgrastim es de 0,5 MU (5 μg)/kg/día. La primera dosis de Accofil debe ser administrada al menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica. En ensayos clínicos aleatorizados, se utilizó una dosis subcutánea de 230 $\mu g/m^2$/día (4,0 a 8,4 μg/kg/día).

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

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

Pacientes sometidos a tratamiento mieloablativo seguido de trasplante de médula ósea

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

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

Recuento de neutrófilos	**Ajuste de la dosis de filgrastim**
> 1,0 x 10^9/l durante 3 días consecutivos	Reducir a 0,5 MU (5 μg) /kg/día
Después, si el RAN permanece > 1,0 x 10^9/l durante 3 días consecutivos más	Suspender filgrastim
Si el RAN desciende a < 1,0 x 10^9/l durante el período de tratamiento, se debe reajustar de nuevo la dosis de filgrastim siguiendo los pasos previamente indicados	

RAN: Recuento absoluto de neutrófilos

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

La dosis recomendada de filgrastim para la movilización de CPSP cuando se usa solo es de 1,0 MU (10 µg) /kg/día durante 5-7 días consecutivos. El tiempo de leucocitaféresis: 1 o 2 leucocitaféresis en los días 5 y 6, es a menudo suficiente. En otras circunstancias, leucocitaféresis adicionales pueden ser necesarias. La administración de filgrastim debe mantenerse hasta la última leucocitaféresis.

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

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

Para la movilización de *CPSP* en donantes sanos, filgrastim debe administrarse a 1,0 MU (10 µg)/kg/día durante de 4 a 5 días consecutivos. La leucocitaféresis debe iniciarse en el día 5 y se prolongarse hasta el día 6 si es necesario con el fin de recoger 4×10^6 células $CD34^+$/kg del peso del cuerpo receptor.

En pacientes con neutropenia crónica grave (NCG)
Neutropenia congénita

La dosis inicial recomendada es de 1,2 MU (12 µg) /kg/día en dosis única o dividida en varias dosis.

Neutropenia idiopática o cíclica

La dosis inicial recomendada es de 0,5 MU (5 µg) /kg/día en dosis única o dividida en varias dosis.

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

Pacientes con infección por VIH

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

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

Para mantener el recuento normal de neutrófilos

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

Poblaciones especiales

Edad avanzada

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

Uso pediátrico en el marco de la NCG y el cáncer

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

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

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

Forma de administración

Quimioterapia citotóxica establecida

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

En pacientes sometidos a tratamiento mieloablativo seguido de trasplante de médula ósea

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

Para la movilización de CPSP en pacientes sometidos a terapia mielosupresora o mieloablativa seguida de trasplante autólogo de CPSP

Filgrastim para la movilización de CPSP cuando se usa solo:

Filgrastim se puede administrar como pefusión continua subcutánea de 24 horas o por inyección subcutánea. Para las perfusiones filgrastim debe diluirse en 20 ml de solución de glucosa ver sección 6.6.

Filgrastim para la movilización de CPSP después de la quimioterapia mielosupresiva:

Filgrastim se debe administrar por inyección subcutánea.

Para la movilización de CPSP en donantes normales antes de un trasplante CPSP

Filgrastimse debe administrar por inyección subcutánea.

En pacientes con neutropenia crónica grave (NCG)

Neutropenia congénita, idiopática o cíclica: Filgrastim se debe administrar por inyección subcutánea.

En pacientes con infección por el VIH

Para la recuperación de la neutropenia y mantenimiento del recuento de neutrófilos, filgrastim se debe administra mediante inyección subcutánea.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, deben registrarse claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado.

Advertencias especiales y precauciones en las indicaciones

Hipersensibilidad
Se ha notificado hipersensibilidad, incluidas reacciones anafilácticas, que se producen al inicio del tratamiento o posteriormente en pacientes tratados con filgrastim. Suspenda de manera permanente el filgrastim en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa. No administre filgrastim a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a filgrastim o pegfilgrastim.

Reacciones adversas pulmonares
Se han notificado efectos adversos pulmonares, en particular enfermedad pulmonar intersticial, tras la administración de G-CSF. Los pacientes con antecedentes recientes de infiltrados pulmonares o neumonía pueden presentar mayor riesgo. La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltrados pulmonares y deterioro de la función pulmonar, pueden ser un indicio preliminar de un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Se debe suspender la administración de filgrastim y administrar el tratamiento apropiado.

Glomerulonefritis
Se ha notificado glomerulonefritis en pacientes a los que se administra filgrastim y pegfilgrastim. En general, los episodios de glomerulonefritis se resolvieron después de la reducción de la dosis o suspensión de filgrastim y pegfilgrastim. Se resuelven la monitorización del análisis de orina.

Síndrome de extravasación capilar
Se han notificado casos de síndrome de extravasación capilar, que pueden poner en peligro la vida si se retrasa el tratamiento, después de la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos, que se caracterizan por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollan síntomas de síndrome de extravasación capilar se deben controlar de cerca y deben recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos (ver sección 4.8).

Esplenomegalia y ruptura esplénica
Se han notificado casos generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos de ruptura esplénica en pacientes y donantes sanos tras la administración de filgrastim. Algunos casos de rotura esplénica fueron mortales. Por lo tanto, se debe vigilar el tamaño del bazo de forma cuidadosa (p. ej., mediante exploración clínica o ecografía). Debe considerarse un diagnóstico de ruptura esplénica en los

pacientes que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro..
Se ha observado que las reducciones de dosis de filgrastim ralentizan o detienen la progresión del agrandamiento esplénico en pacientes con neutropenia crónica grave y en el 3% de los pacientes fue necesaria una esplenectomía.

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

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

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

Trombocitopenia
Se ha notificado trombocitopenia en pacientes tratados con filgrastim. El recuento de plaquetas se debe controlar de forma cuidadosa, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento con filgrastim. En los pacientes con neutropenia crónica grave que desarrollen trombocitopenia (recuento de plaquetas $< 100 \times 10^9$/l), se debe valorar la posibilidad de interrumpir de manera temporal el tratamiento con filgrastim o de reducir su dosis.

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

Inmunogenicidad
Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. La velocidad de generación de anticuerpos contra filgrastim generalmente es baja. Los anticuerpos de fijación se producen como se espera con todos los productos biológicos; sin embargo, no se han asociado con actividad neutralizante en la actualidad.

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

Advertencias y precauciones especiales asociadas a comorbilidades

Precauciones especiales en el rasgo drepanocítico y la drepanocitosis
Se han notificado crisis drepanocíticas, en algunos casos mortales, con el uso de filgrastim en

pacientes con rasgo drepanocítico o anemia drepanocítica. Los médicos deben tener precaución al prescribir filgrastim a pacientes con rasgo drepanocítico o anemia falciforme.

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

Precauciones especiales en los pacientes con cáncer
No se debe utilizar filgrastim para incrementar la dosis de quimioterapia citotóxica por encima de los regímenes de dosificación establecidos.

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

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

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

Síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda en pacientes con cáncer de mama y pulmón
En el contexto del estudio observacional poscomercialización, el síndrome mielodisplásico (SMD) y la leucemia mieloide aguda (LMA) se han asociado con el uso de pegfilgrastim, un medicamento G-CSF alternativo, junto con quimioterapia y/o radioterapia en pacientes con cáncer de mama y de pulmón. No se ha observado una asociación similar entre filgrastim y SDM/LMA. No obstante, los pacientes con cáncer de mama y pacientes con cáncer de pulmón deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de SDM/LMA.

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

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

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

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

Precauciones especiales en pacientes sometidos a movilización de CPSP

Movilización

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

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

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

Evaluación del rendimiento de células progenitoras
Se recomienda prestar especial atención al método de cuantificación para evaluar el número de células progenitoras recolectadas en los pacientes tratados con filgrastim. Los resultados de los análisis por citometría de flujo del número de células $CD34^+$ varían en función de precisión de la metodología utilizaday deben interpretarse con precaución las recomendaciones numéricas basadas en estudios realizados en otros laboratorios.

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

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

<u>Precauciones especiales en donantes sanos sometidos a movilización de CPSP</u>

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

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

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

Después de la administración de filgrastim y de la leucocitaféresis se ha observado trombocitopenia transitoria (plaquetas $< 100 \times 10^9$/l) en el 35% de los sujetos estudiados. Entre ellos, se notificaron dos casos con plaquetas $< 50 \times 10^9$/l, que se atribuyeron al procedimiento de leucocitaféresis. Si hace falta más de una leucocitaféresis, se debe prestar especial atención a los donantes cuyas plaquetas sean <

100 x 10^9/l antes de la leucocitaféresis; en general no se debe realizar aféresis si las plaquetas son < 75 x 10^9/l.

No deben realizarse leucocitaféresis a donantes tratados con anticoagulantes o con defectos conocidos en la homeostasis. Los donantes tratados con G-CSF para la movilización de CPSP deben controlarse hasta que los índices hematológicos vuelvan a los valores normales.

Precauciones especiales para los receptores de CPSP movilizadas con filgrastim
Los datos disponibles indican que, las interacciones inmunitarias entre el aloinjerto de CPSP y el receptor pueden estar asociadas a un incremento del riesgo de EICH aguda o crónica en comparación con el trasplante de médula ósea.

Precauciones especiales en los pacientes con NCG
Filgrastim no se debe administrar en pacientes con neutropenia congénita grave que desarrollen leucemia o que presenten evidencia de evolución leucémica.

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

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

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

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

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

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

Precauciones especiales en pacientes con infección por VIH
Hemogramas
Hay que controlar estrechamente el Recuento absoluto de neutrófilos (RAN), sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento con filgrastim. Algunos pacientes pueden responder muy rápidamente a la dosis inicial de filgrastim y con un aumento considerable del recuento de neutrófilos. Se recomienda la medición diaria del RAN durante los 2 a 3 primeros días de la administración de filgrastim. Después, se recomienda medir el RAN al menos dos veces por semana durante las dos primeras semanas y posteriormente una vez a la semana o una vez cada dos semanas durante la terapia de mantenimiento. Durante la administración intermitente de 30 MU (300 μg)/día de filgrastim pueden producirse grandes fluctuaciones del RAN del paciente a lo largo del tiempo. Con objeto de

determinar el RAN valle o nadir del paciente, se recomienda tomar muestras de sangre para medir el RAN inmediatamente antes de la administración de cualquier dosis prevista de filgrastim.

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

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

Todos los pacientes

Accofil contiene sorbitol (E420). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben recibir este medicamento a menos que sea estrictamente necesario.

Los bebés y los niños (menores de 2 años) podrían no estar diagnosticados de intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF). Los medicamentos (que contienen sorbitol/fructosa) que se administran por vía intravenosa pueden resultar potencialmente mortales y deben estar contraindicados para esta población a menos que exista una necesidad clínica absoluta y no exista ninguna alternativa disponible.

Antes de recibir este medicamento, se debe revisar detalladamente la historia clínica del paciente en cuanto a los síntomas de la IHF.

Accofil contiene menos de 1 mmol (23mg) de sodio por dosis, es decir, esencialmente "exento de sodio".

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La seguridad y eficacia de filgrastim administrado el mismo día que la quimioterapia citotóxica mielosupresora no ha sido establecido definitivamente. Teniendo en cuenta la sensibilidad de las células mieloides en rápida división a la quimioterapia citotóxica mielosupresora, no se recomienda el empleo de filgrastim desde 24 horas antes y 24 horas después de la quimioterapia. La evidencia preliminar de un pequeño número de pacientes tratados de forma concomitante con filgrastim y 5-Fluorouracilo indican que la gravedad de la neutropenia puede ser exacerbada.

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de filgrastim en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se ha observado una mayor incidencia de pérdida embrionaria en conejos con múltiples altas dosis de exposición clínica y en presencia de toxicidad materna (ver sección 5.3). Existen informes en la literatura en los que se demuestra el paso transplacentario de filgrastim en mujeres embarazadas.
No se recomienda filgrastim durante el embarazo.

Lactancia

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

Fertilidad

Filgrastim no afectó la capacidad reproductiva o la fertilidad en ratas machos o hembras (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Accofil puede influir ligeramente en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Tras la administración de Accofil se pueden producir mareos (ver sección 4.8)

4.8 Reacciones adversas

a) Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más graves que pueden ocurrir durante el tratamiento con filgrastim incluyen: reacción anafiláctica, reacciones adversas pulmonares graves (incluida neumonía intersticial y SDRA), síndrome de extravasación capilar, esplenomegalia grave/ruptura esplénica, transformación del síndrome mielodisplásico o leucemia en pacientes con NCG, enfermedad de injerto contra huésped (EICH) en pacientes que reciben trasplante de médula ósea o trasplante de movilización de células progenitoras de sangre periférica y crisis drepanocítica en pacientes con anemia drepanocítica.

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

b) Tabla resumen de reacciones adversas

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

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	**Reacciones adversas**			
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	**Frecuentes** (≥ 1/100 to < 1/10)	**Poco frecuentes** (≥ 1/1.000 to < 1/100)	**Raras** (≥ 1/10.000 to < 1/1.000)
Infecciones e infestaciones		Sepsis Bronquitis		

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas			
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	**Frecuentes** (≥ 1/100 to < 1/10)	**Poco frecuentes** (≥ 1/1.000 to < 1/100)	**Raras** (≥ 1/10.000 to < 1/1.000)
		Infección de las vías respiratorias superiores Infección de las vías urinarias		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia Anemia[a]	esplenomegalia[a] Disminución de la hemoglobina[e]	Leucocitosis[a]	Ruptura esplénica Anemia drepanocítica con crisis Hematopoyesis extramedular
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad [a] Hipersensibilidad al medicamento[a] Enfermedad de injerto contra huésped [b]	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito[e] Aumento de la lactato-deshidrogenasa en la sangre	Hiperuricemia Aumento del ácido úrico en la sangre	Disminución de la glucosa en sangre Pseudogota[a] (condrocalcinosis pirofosfato) Alteraciones de la volemia
Trastornos psiquiátricos		Insomnio		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea[a]	Mareos, Hipoestesia Parestesia		
Trastornos vasculares		Hipotensión Hipertensión	Flebopatía oclusiva[d]	Síndrome de extravasación capilar[a] Aortitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hemoptisis[e] Disnea Tos[a] Dolor orofaríngeo[a,e] Epistaxis	Síndrome de dificultad respiratoria aguda[a] Insuficiencia respiratoria[a] Edema pulmonar[a] Neumopatía intersticial[a]	

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas			
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	**Frecuentes** (≥ 1/100 to < 1/10)	**Poco frecuentes** (≥ 1/1.000 to < 1/100)	**Raras** (≥ 1/10.000 to < 1/1.000)
			Infiltración pulmonar[a] Hemorragia pulmonar Hipoxia	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea[a,e] Vómitos[a,e] Náuseas[a]	Estreñimiento[e] Dolor oral		
Trastornos hepatobiliares		Aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre Hepatomegalia	Aumento de la γ-glutamiltransferasa Aumento de la aspartato-aminotransferasa	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia[a]	Exantema[a] Eritema	Erupción maculopapular	Síndrome de Sweet (dermatosis neutrofílica febril aguda) Vasculitis cutánea[a]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético[c]	Espasmos musculares	Osteoporosis	Disminución de la densidad ósea Exacerbación de la artritis reumatoide
Trastornos renales y urinarios		Disuria Hematuria	Proteinuria	Anomalías urinarias Glomerulonefritis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga[a] Inflamación mucosa[a] Pirexia	Dolor torácico[a] Astenia[a] Dolor[a] Malestar[e] Edema periférico[e]	Reacción del lugar de la inyección	
Lesión, intoxicación y complicaciones procesales		Reacción transfusional		

[a]Ver sección c(Descripción de reacciones adversas seleccionadas).
[b]Se han notificado casos de EICH y muertes en pacientes tras un alotrasplante de médula ósea (Ver sección c).

[c]Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, dolor de cuello.
[d]Se observaron casos en situación posterior a la comercialización en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea o a movilización de CPSP.
[e]Reacciones adversas con mayor incidencia en pacientes a los que se administró filgrastim en comparación con placebo y relacionado con las secuelas de neoplasia maligna subyacente o la quimioterapia citotóxica.

c) Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

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

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

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

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

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

Vasculitis cutánea
Se ha notificado vasculitis cutánea en pacientes tratados con filgrastim. No se conoce el mecanismo de la vasculitis en pacientes a los que se administra filgrastim. Durante el empleo prolongado, se ha notificado la vasculitis cutánea en el 2% de los pacientes de NCG.

Pseudogota (condrocalcinosis pirofosfato)
Se ha notificado pseudogota (*condrocalcinosis pirofosfato)* en pacientes con cáncer tratados con filgrastim.

Leucocitosis
Se ha observado leucocitosis (leucocitos > 50 x 10^9/l) en el 41% de los donantes sanos y trombocitopenia transitoria (plaquetas < 100 x 10^9/l) después del filgrastim y la leucocitaféresis en el 35% de los donantes (ver sección 4.4).

d) Población pediátrica

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

e) Otras poblaciones especiales

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

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

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

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunoestimulantes, factor estimulador de colonias, código ATC: L03AA02.
Accofil es un medicamento biosimilar. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu

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

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

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

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

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

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

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

[a] El análisis incluye estudios con trasplante de MO durante este período; algunos estudios utilizaron GM-CSF.

[b] El análisis incluye a pacientes que recibieron trasplantes de MO durante este período.

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

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

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

El empleo de filgrastim en pacientes con infección por VIH mantiene el recuento de neutrófilos en los niveles normales permitiendo la administración programada de medicación antiviral y otros

tratamientos mielodepresores. No hay pruebas de que los pacientes con infección por VIH tratados con filgrastim presenten un aumento de la replicación del VIH.

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Distribución

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

Eliminación

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

Linealidad

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se investigó filgrastim en estudios repetidos de toxicidad de dosis de hasta 1 año de duración que revelaron cambios atribuibles a las acciones farmacológicas esperadas que incluían aumentos de leucocitos, hiperplasia mieloide en médula ósea, granulopoyesis extramedular y aumento de tamaño del bazo. Estos cambios revertían después de suspender el tratamiento.
Se han estudiado los efectos de filgrastim en el desarrollo prenatal en ratas y conejos. La administración intravenosa (80 µg/kg/día) de filgrastim a conejos durante el periodo de organogénesis fue tóxica para la madre y aumentaba el aborto espontáneo, se observó la pérdida postimplantación y menor tamaño medio de cría viva y peso fetal.
Basándose en los datos notificados para otro producto filgrastim similar al de Accofil, se observaron hallazgos comparables más un aumento de las malformaciones fetales con 100 µg/kg/día, una dosis tóxica materna que correspondía a una exposición sistémica de aproximadamente 50 a 90 veces las exposiciones observadas en pacientes tratados con la dosis clínica de 5 µg/kg/día. El nivel de efecto adverso no observado para la toxicidad embriofetal en este estudio era de 10 µg/kg/día, que correspondía a una exposición sistemática de aproximadamente 3 a 5 veces las exposiciones observadas en pacientes tratados con la dosis clínica.
En ratas preñadas, no se observó toxicidad materna o fetal en dosis de hasta 575 µg/kg/día. Las crías de rata a las que se les administró filgrastim durante los periodos perinatales y de lactancia, mostraron un retraso en la diferenciación externa y retardo de crecimiento (≥20 µg/kg/día) y una tasa de supervivencia ligeramente reducida (100 µg/kg/día).
Filgrastim no tenía un efecto observado sobre la fertilidad de las ratas machos o hembras.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

Accofil no debe diluirse con soluciones de cloruro sódico .

Filgrastim diluido puede adsorberse al vidrio y materiales plásticos.

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

6.3 Período de validez

3años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 ºC y 8 ºC). No congelar.

La exposición accidental por una sola vez a temperaturas de congelación no afecta de forma adversa a la estabilidad de Accofil. Si la exposición ha superado las 48 horas o se ha congelado más de una vez, entonces NO se debe utilizar Accofil.

Dentro de su periodo de validez y para su uso ambulatorio, el paciente puede sacar el medicamento de la nevera y almacenarlo a temperatura ambiente (no a temperatura superior a 25ºC) durante un único periodo máximo de 15 días. Después de este periodo, el medicamento no se debe volver a refrigerar y se debe desechar.

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

Se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución para perfusión diluida para su uso dentro de un máximo de 30 horas a 25 ºC ± 2 ºC. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse de inmediato. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación previos a su uso son responsabilidad del usuario, y en general, no deben superar las 30 horas a 25 ºC ± 2 ºC, salvo que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Jeringas precargadas de vidrio tipo I contienen una aguja de acero inoxidable permanentemente incorporada en su extremo y tienen marcas impresas 1/40 para graduaciones de 0.1 ml a 1 ml en el cilindro. El protector de la aguja de la jeringa precargada contiene caucho natural seco (ver sección 4.4). Cada jeringa precargada contiene 0,73 ml de solución.

Cada envase contiene una, tres, cinco, siete o diez jeringas precargadas, con o sin protector de seguridad para la aguja y gasas impregnadas en alcohol. Los envases sin blíster son para las jeringas sin protector de seguridad para la aguja. Los envases con blíster son para jeringas individuales con protector de seguridad para la aguja prefijada.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Si es necesario, Accofil se puede diluir en glucosa al 5%. No se recomienda en ningún caso diluir a una concentración final inferior a 0,2 MU (2 μg) por ml.

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

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

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

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

Uso de la jeringa precargada con protector de seguridad para la aguja
El protector de seguridad de la aguja cubre la aguja tras la inyección con el fin de prevenir pinchazos accidentales, pero esto no afecta a la forma de utilizar la jeringa. Presione la varilla del émbolo y **empuje firmemente** para asegurar que la jeringa se vacíe por completo. Sujete la piel también firmemente hasta completar la administración. Sin mover la jeringa, levante lentamente el pulgar del émbolo de la jeringa. El émbolo subirá con el pulgar y el muelle retraerá la aguja del lugar de inyección hacia el interior del protector de seguridad de ésta de la jeringa precargada sin protector de seguridad para la aguja

Administrar la dosis según el protocolo estándar.

Nunca use una jeringa precargada que se haya dejado caer sobre una superficie dura.

Eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/946/28
EU/1/14/946/29
EU/1/14/946/30
EU/1/14/946/31
EU/1/14/946/32
EU/1/14/946/33
EU/1/14/946/34
EU/1/14/946/35

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

Fecha de la primera autorización: 18.09.2014
Fecha de la renovación: 12 de junio de 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s)
Intas Pharmaceuticals Ltd.
Plot no: 423 P/A
Sarkhej Bavla Highway
Village Moraiya; Taluka: Sanand,
Ahmedabad – 382213 Gujarat, India

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes
Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polonia

Accord Healthcare Single Member S.A.,
64th Km National Road Athens Lamia, Schimatari,
32009, Grecia
El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

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

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

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

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

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

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

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

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

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja exterior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Accofil 30 MU/0,5 ml solución inyectable y para perfusión.
filgrastim

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa de 0,5 ml contiene 30 MU de filgrastim (0,6 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 jeringa precargada (0,5 ml) + 1 gasa impregnada en alcohol
"5 jeringas precargadas (0,5 ml) + 5 gasas impregnadas en alcohol"
"3 jeringas precargadas (0,5 ml) + 3 gasas impregnadas en alcohol"
"10 jeringas precargadas (0,5 ml) + 10 gasas impregnadas en alcohol"

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para un solo uso.
Vía subcutánea o vía intravenosa.
No agitar.

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

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

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/946/001 - 1 jeringa precargada
EU/1/14/946/002 - 5 jeringas precargadas
EU/1/14/946/006 - 3 jeringas precargadas
EU/1/14/946/009 - 10 jeringas precargadas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Accofil 30 MU/0,5 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D con identificador único incluido.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DATOS LEGIBLES A SIMPLE VISTA

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja exterior – Jeringa precargada con protector de seguridad para la aguja en envase blíster

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Accofil 30 MU/0,5 ml solución inyectable y para perfusión.
filgrastim

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa de 0,5 ml contiene 30 MU de filgrastim (0,6 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 jeringa precargada (0,5 ml) + 1 gasa impregnada en alcohol
"3 jeringas precargadas (0,5 ml) + 3 gasas impregnadas en alcohol"
"5 jeringas precargadas (0,5 ml) + 5 gasas impregnadas en alcohol"
"10 jeringas precargadas (0,5 ml) + 10 gasas impregnadas en alcohol"
"7 jeringas precargadas (0,5 ml) + 7 gasas impregnadas en alcohol"

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para un solo uso.
Vía subcutánea o vía intravenosa.
No agitar.

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.
Conservar la jeringa en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/946/005 - 1 jeringa precargada con protector de seguridad para la aguja
EU/1/14/946/008 - 5 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja
EU/1/14/946/007 – 3 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja
EU/1/14/946/010 – 10 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja
EU/1/14/946/017 – 7 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Accofil 30 MU/0,5 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D con identificador único incluido.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DATOS LEGIBLES A SIMPLE VISTA

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

JERINGA PRECARGADA

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

Accofil 30 MU/0,5 ml solución inyectable y para perfusión.
filgrastim
SC/IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,5 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja exterior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Accofil 48 MU/0,5 ml solución inyectable y para perfusión.
filgrastim

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa de 0,5 ml contiene 48 MU de filgrastim (0,96 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 jeringa precargada (0,5 ml) + 1 gasa impregnada en alcohol
"5 jeringas precargadas (0,5 ml) + 5 gasas impregnadas en alcohol"
"3 jeringas precargadas (0,5 ml) + 3 gasas impregnadas en alcohol"
"10 jeringas precargadas (0,5 ml) + 10 gasas impregnadas en alcohol"

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para un solo uso.
Vía subcutánea o vía intravenosa.
No agitar.

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

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

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/946/003 - 1 jeringa precargada
EU/1/14/946/004 - 5 jeringas precargadas
EU/1/14/946/012 – 3 jeringas precargadas
EU/1/14/946/015 - 10 jeringas precargadas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Accofil 48 MU/0,5 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D con identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DATOS LEGIBLES A SIMPLE VISTA

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja exterior – Jeringa precargada con protector de seguridad para la aguja en envase blíster

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Accofil 48 MU/0,5 ml solución inyectable y para perfusión.
filgrastim

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa de 0,5 ml contiene 48 MU de filgrastim (0,96 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 jeringa precargada (0,5 ml) + 1 gasa impregnada en alcohol
"3 jeringas precargadas (0,5 ml) + 3 gasas impregnadas en alcohol"
"5 jeringas precargadas (0,5 ml) + 5 gasas impregnadas en alcohol"
"10 jeringas precargadas (0,5 ml) + 10 gasas impregnadas en alcohol"
"7 jeringas precargadas (0,5 ml) + 7 gasas impregnadas en alcohol"

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para un solo uso.
Vía subcutánea o vía intravenosa.
No agitar.

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.
Conservar la jeringa en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/946/011 - 1 jeringa precargada con protector de seguridad para la aguja
EU/1/14/946/014 - 5 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja
EU/1/14/946/013 - 3 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja
EU/1/14/946/016 - 10 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja
EU/1/14/946/018 - 7 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Accofil 48 MU/0,5 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D con identificador único incluido.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DATOS LEGIBLES A SIMPLE VISTA

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

JERINGA PRECARGADA

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

Accofil 48 MU/0,5 ml solución inyectable y para perfusión.
filgrastim
SC/IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP:

4. NÚMERO DE LOTE

Lot:

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,5 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja exterior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Accofil 12 MU/0,2 ml solución inyectable y para perfusión.
filgrastim

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa de 0,2 ml contiene 12 MU de filgrastim (0,6 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 jeringa precargada (0,2 ml) + 1 gasa impregnada en alcohol
"5 jeringas precargadas (0,2 ml) + 5 gasas impregnadas en alcohol"
"3 jeringas precargadas (0,2 ml) + 3 gasas impregnadas en alcohol"
"10 jeringas precargadas (0,2 ml) + 10 gasas impregnadas en alcohol"

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para un solo uso.
Vía subcutánea o vía intravenosa.
No agitar.

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.
Conservar la jeringa en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/946/019 - 1 jeringa precargada
EU/1/14/946/020 - 3 jeringas precargadas
EU/1/14/946/021 - 5 jeringas precargadas
EU/1/14/946/022 - 10 jeringas precargadas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Accofil 12 MU/0,2 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D con identificador único incluido.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DATOS LEGIBLES A SIMPLE VISTA

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja exterior – Jeringa precargada con protector de seguridad para la aguja en envase blíster

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Accofil 12 MU/0,2 ml solución inyectable y para perfusión.
filgrastim

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa de 0,2 ml contiene 12 MU de filgrastim (0,6 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 jeringa precargada (0,2 ml) + 1 gasa impregnada en alcohol
"3 jeringas precargadas (0,2 ml) + 3 gasas impregnadas en alcohol"
"5 jeringas precargadas (0,2 ml) + 5 gasas impregnadas en alcohol"
"10 jeringas precargadas (0,2 ml) + 10 gasas impregnadas en alcohol"
"7 jeringas precargadas (0,2 ml) + 7 gasas impregnadas en alcohol"

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para un solo uso.
Vía subcutánea o vía intravenosa.
No agitar.

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

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

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/946/023 - 1 jeringa precargada con protector de seguridad para la aguja
EU/1/14/946/024 - 3 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja
EU/1/14/946/025 – 5 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja
EU/1/14/946/026 – 7 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja
EU/1/14/946/027 – 10 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Accofil 12 MU/0,2 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D con identificador único incluido.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DATOS LEGIBLES A SIMPLE VISTA

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

JERINGA PRECARGADA

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

Accofil 12 MU/0,2 ml solución inyectable y para perfusión.
filgrastim
SC/IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,2 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja exterior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Accofil 70 MU/0,73 ml solución inyectable y para perfusión.
filgrastim

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa de 0,73 ml contiene 70 MU de filgrastim (0,96 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 jeringa precargada (0,73 ml) + 1 gasa impregnada en alcohol
"5 jeringas precargadas (0,73 ml) + 5 gasas impregnadas en alcohol"
"3 jeringas precargadas (0,73 ml) + 3 gasas impregnadas en alcohol"
"10 jeringas precargadas (0,73 ml) + 10 gasas impregnadas en alcohol"

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para un solo uso.
Vía subcutánea o vía intravenosa.
No agitar.

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

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

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/946/028 - 1 jeringa precargada
EU/1/14/946/029 - 3 jeringas precargadas
EU/1/14/946/030 – 5 jeringas precargadas
EU/1/14/946/031 - 10 jeringas precargadas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Accofil 70 MU/0,73 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D con identificador único incluido.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DATOS LEGIBLES A SIMPLE VISTA

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja exterior – Jeringa precargada con protector de seguridad para la aguja en envase blíster

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Accofil 70 MU/0,73 ml solución inyectable y para perfusión.
filgrastim

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa de 0,73 ml contiene 70 MU de filgrastim (0,96 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 jeringa precargada (0,73 ml) + 1 gasa impregnada en alcohol
"3 jeringas precargadas (0,73 ml) + 3 gasas impregnadas en alcohol"
"5 jeringas precargadas (0,73 ml) + 5 gasas impregnadas en alcohol"
"10 jeringas precargadas (0,73 ml) + 10 gasas impregnadas en alcohol"
"7 jeringas precargadas (0,73 ml) + 7 gasas impregnadas en alcohol"

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para un solo uso.
Vía subcutánea o vía intravenosa.
No agitar.

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.
Conservar la jeringa en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/946/032 - 1 jeringa precargada con protector de seguridad para la aguja
EU/1/14/946/033 - 3 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja
EU/1/14/946/034 - 5 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja
EU/1/14/946/035 - 7 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja
EU/1/14/946/036 - 10 jeringas precargadas con protector de seguridad para la aguja

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Accofil 70 MU/0,73 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D con identificador único incluido.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DATOS LEGIBLES A SIMPLE VISTA

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

JERINGA PRECARGADA

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

Accofil 70 MU/0,73 ml solución inyectable y para perfusión.
filgrastim
SC/IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,73 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Accofil 30 MU/0,5 ml (0,6 mg/ml) solución inyectable y para perfusión en jeringa precargada
filgrastim

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

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Accofil y para qué se utiliza

Qué es Accofil
Accofil es un factor de crecimiento de los glóbulos blancos (factor estimulante de las colonias de granulocitos) y pertenece a un grupo de medicamentos denominados citocinas. Los factores de crecimiento son proteínas que se producen de manera natural en el organismo, pero también se pueden elaborar mediante biotecnología para su uso como medicamentos. Accofil actúa haciendo que la médula ósea produzca más glóbulos blancos. Una reducción en el número de glóbulos blancos (neutropenia) puede producirse por motivos diversos y hace que su cuerpo tenga menos posibilidades de luchar contra las infecciones. Accofil estimula la médula ósea para producir rápidamente nuevos glóbulos blancos.

Accofil se puede utilizar:
- para aumentar el número de glóbulos blancos tras el tratamiento con quimioterapia para ayudar a prevenir infecciones;
- para aumentar el número de glóbulos blancos tras un trasplante de médula ósea para ayudar a prevenir infecciones;
- antes de someterse a quimioterapia de altas dosis para que la médula ósea produzca más células madre que se pueden recoger y que se le pueden devolver después del tratamiento. Éstas pueden extraerse de usted mismo o de un donante. Las células madre regresarán luego a la médula ósea y producirán glóbulos;
- para aumentar el número de glóbulos blancos si padece neutropenia crónica grave para ayudarle a prevenir infecciones;
- en pacientes con infección por VIH avanzada para ayudar a reducir el riesgo de infecciones.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Accofil

No use Accofil

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

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Accofil:

Antes de iniciar el tratamiento dígale a su médico si tiene:
- Anemia drepanocítica, Accofil puede provocar crisis drepanocitaria.
- Osteoporosis (enfermedad de los huesos)

Informe a su médico inmediatamente durante el tratamiento con Accofil si:
- Tiene dolor en el abdomen (barriga) superior izquierdo, dolor debajo de las costillas izquierdas o en el extremo del hombro izquierdo (estos pueden ser síntomas de agrandamiento del bazo (esplenomegalia) o posiblemente ruptura del bazo).
- Nota hemorragia poco habitual o hematomas (estos pueden ser síntomas de menor número de plaquetas en sangre (trombocitopenia) con una capacidad reducida de coagular la sangre).
- Tiene signos repentinos de alergia tales como erupciones, picores o urticaria en la piel, hinchazón de la cara, labios, lengua u otras partes del cuerpo, falta de aliento, sibilancias (sonido silbante que se produce al respirar) o problemas al respirar ya que podrían ser signos de una reacción alérgica grave (hipersensibilidad).
- Experimenta hinchazón en la cara o los tobillos, sangre en la orina u orina de color marrón o nota que orina menos de lo habitual (glomerulonefritis).
- Si tiene síntomas de inflamación de la aorta (el vaso sanguíneo grande que transporta sangre desde el corazón hasta el resto del cuerpo) esto rara vez se ha notificado en pacientes con cáncer y en donantes sanos. Los síntomas pueden incluir fiebre, dolor abdominal, malestar general, dolor de espalda y marcadores inflamatorios aumentados. Informe a su médico si presenta estos síntomas.

Pérdida de respuesta a filgrastim
Si experimenta una pérfida de respuesta o fallo al mantener la respuesta con el tratamiento con filgrastim, su médico investigará los motivos incluyendo si ha desarrollado anticuerpos que neutralizan la actividad de filgrastim.

Su médico puede querer monitorizarle estrechamente, ver sección 4 del prospecto.

Si es un paciente con neutropenia crónica grave, puede tener el riesgo de desarrollar cáncer de la sangre (leucemia, síndrome mielodisplásico (SMD). Debe hablar con su médico sobre los riesgos de desarrollar cáncer de la sangre y qué análisis se deben hacer. Si desarrolla o tiene probabilidad de desarrollar cáncer de la sangre, no debe usar Accofil, a menos que se lo indique su médico. Si es donante de células madre, debe tener entre 16 y 60 años.

Tenga especial cuidado con otros productos que estimulan los leucocitos
Accofil es uno del grupo de productos que estimula la producción de leucocitos. Su profesional sanitario deberá registrar siempre el producto exacto que está usando.

Otros medicamentos y Accofil

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar otros medicamentos.

Embarazo y lactancia

Accofil no se ha probado en mujeres embarazadas o lactancia.

Accofil no está recomendado durante el embarazo.

Es importante decirle a su médico si:
- está embarazada o en periodo de lactancia;
- cree que puede estar embarazada; o

- tiene intención de quedarse embarazada.

Si se queda embarazada durante el tratamiento con Accofil, informe a su médico.

A menos que su médico le indique lo contrario, debe interrumpir la lactancia si utiliza Accofil.

Conducción y uso de máquinas

Accofil puede influir levemente en su capacidad para conducir o manejar máquinas. Este medicamento puede ocasionar mareos. Es aconsejable esperar y ver cómo se siente después de tomar Accofil y antes de conducir o manejar máquinas.

Accofil contiene sodio

Este medicamento también contiene sodio menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por dosis, es decir, esencialmente "exento de sodio".

Accofil contiene sorbitol

Este medicamento contiene 50 mg de sorbitol en cada ml. El sorbitol es una fuente de fructosa. Si usted (o su hijo) padecen intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), una enfermedad genética rara, no deben recibir este medicamento. Los pacientes con IHF no pueden descomponer la fructosa, lo que puede provocar efectos adversos graves.

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

Alergia al caucho natural (látex). La cubierta de la aguja de la jeringa precargada contiene caucho natural seco (un derivado del látex) que puede provocar una reacción alérgica grave

3. Cómo usar Accofil

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

¿Cómo se administra Accofil y qué cantidad debo usar?

Accofil habitualmente se administra como una inyección diaria en el tejido situado justo debajo de la piel (es lo que se llama una inyección subcutánea). También se puede administrar como una inyección diaria lenta en la vena (lo que se conoce como infusión intravenosa). La dosis habitual varía en función de su enfermedad y peso. Su médico le indicará la cantidad de Accofil que debe usar.

Pacientes sometidos a un trasplante de médula ósea tras quimioterapia:

Normalmente recibirá su primera dosis de Accofil al menos 24 horas después de la quimioterapia y al menos 24 horas después del trasplante de médula ósea.

Usted, o las personas que le cuidan, pueden aprender a administrar inyecciones subcutáneas para que pueda continuar el tratamiento en casa. Sin embargo, no debe intentarlo a menos que su médico le haya enseñado antes.

¿Durante cuánto tiempo tendré que tomar Accofil?

Deberá tomar Accofil hasta que su recuento de glóbulos blancos sea normal. Se le realizarán análisis de sangre periódicos para controlar el número de glóbulos blancos de su organismo. Su médico le indicará durante cuánto tiempo deberá tomar Accofil.

Uso en niños y adolescentes
Accofil se utiliza para tratar a niños y adolescentes que están recibiendo quimioterapia o que padecen una disminución grave del recuento de glóbulos blancos (neutropenia). La posología en niños y adolescentes que reciben quimioterapia es la misma que para los adultos.

Información para autoinyectarse

Esta sección contiene información sobre cómo administrarse a uno mismo una inyección de Accofil. Es importante que no trate de administrarse una inyección sin haber recibido la formación necesaria por parte de su médico o enfermero. Si no está seguro de poder inyectarse o si tiene cualquier duda, consulte a su médico o enfermero.

¿Cómo he de inyectarme Accofil?
Deberá administrarse la inyección en el tejido justo bajo la piel. Esto se conoce como inyección subcutánea. La inyección deberá administrarse todos los días aproximadamente a la misma hora.

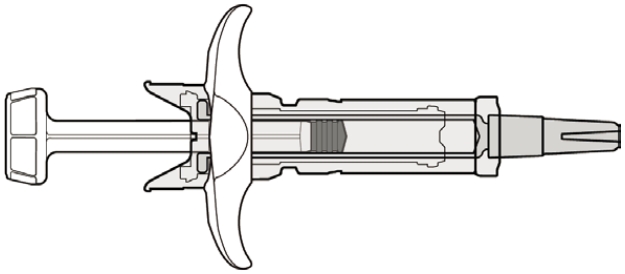
Equipo necesario
Para ponerse una inyección subcutánea, necesitará:
- una jeringa precargada de Accofil y
- gasa impregnada con alcohol o similar.

¿Qué debo hacer antes de administrarme una inyección subcutánea de Accofil?
Asegurarse de que la cubierta de la aguja permanece en la jeringa hasta justo antes de estar preparado para inyectarse.
a. Sacar la jeringa precargada de Accofil del frigorífico.
b. Comprobar la fecha de caducidad que indica la jeringa precargada (CAD). No usarla si la fecha es superior al último día del mes que aparece o si se ha mantenido fuera del frigorífico durante más de 15 días o ha caducado de otro modo.
c. Comprobar la apariencia de Accofil. Debe ser un líquido transparente e incoloro. Si hay partículas en el interior, no debe utilizarlo.
d. Para una inyección más cómoda, deje reposar la jeringa precargada durante 30 minutos a temperatura ambiente o sostenga la jeringa precargada con suavidad en sus manos durante unos minutos. No caliente Accofil de otra manera (por ejemplo, **no** lo caliente en un microondas ni en agua caliente)
e. ***Lávese las manos cuidadosamente***.
f. Buscar un lugar cómodo y bien iluminado y colocar todo lo necesario al alcance (la jeringa precargada de Accofil, y la gasa impregnada con alcohol).

¿Cómo debo preparar la inyección de Accofil?
Antes de inyectar Accofil hay que:
Nunca use una jeringa precargada que se haya dejado caer sobre una superficie dura.

Paso 1: Verificar la integridad del sistema
Se debe asegurar que el sistema esté intacto y no presente daños. No use el producto si lo ve dañado (si la jeringa o el protector de la aguja están rotos) o con componentes sueltos, o si el protector de la aguja está en posición abierta como se muestra en la Figura 9, porque esto indica que el sistema ya ha sido accionado. En general, el producto no debe usarse si no se ajusta a la Figura 1. De ser así, el producto deberá desecharse en un recipiente para eliminar residuos biológicos peligrosos.

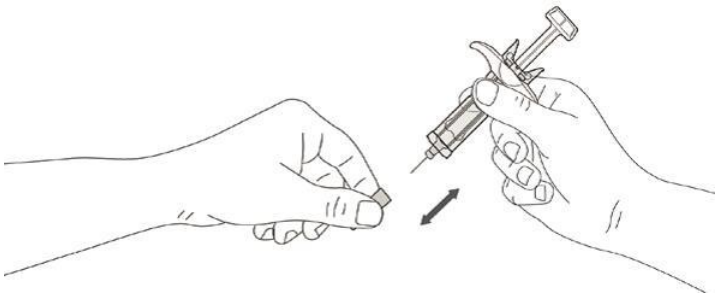
Figura 1



Paso 2: Retirar el protector de la aguja

a. Retirar el protector de la aguja según se indica en la Figura 2. Sujete el protector de la aguja con una mano, con la aguja apuntando en dirección opuesta a usted y sin tocar el émbolo de la jeringa. Quite el protector de la aguja con la otra mano. Tras hacerlo, deseche la tapa protectora en un recipiente para eliminar residuos biológicos peligrosos.
b. Usted puede notar una pequeña burbuja de aire en la jeringa precargada. No es necesario eliminar la burbuja de aire antes de la inyección. La inyección de la solución con la burbuja de aire es inofensiva.
c. La jeringa puede contener más líquido del que necesita. Use la escala de la jeringa como se indica a continuación para ajustar la dosis correcta de Accofil que su médico le ha recetado. Expulse el líquido innecesario empujando el émbolo hasta el número (ml) de la jeringa que corresponde con la dosis recetada.
d. Compruebe de nuevo que la dosis de Accofil es la correcta.
e. Ahora puede utilizar la jeringa precargada.

Figura 2

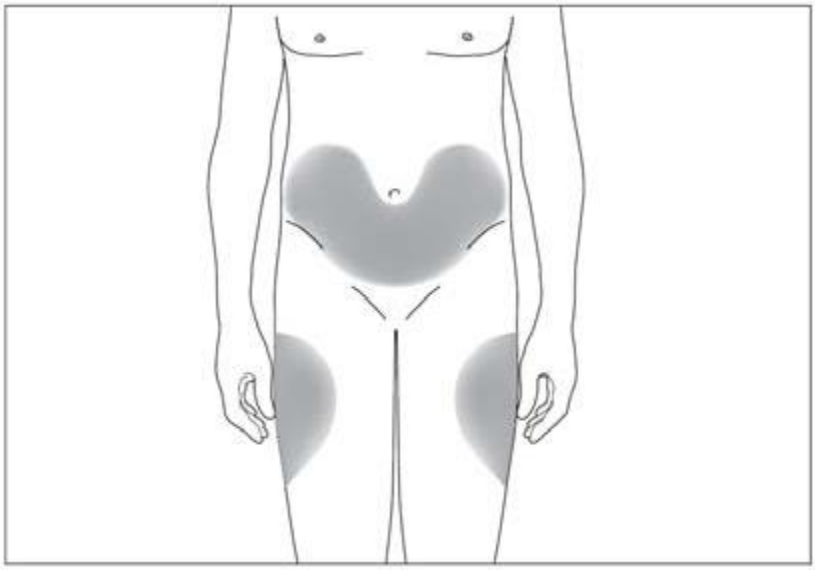


¿En qué lugar debo poner la inyección?

Los sitios más adecuados para la inyección son:

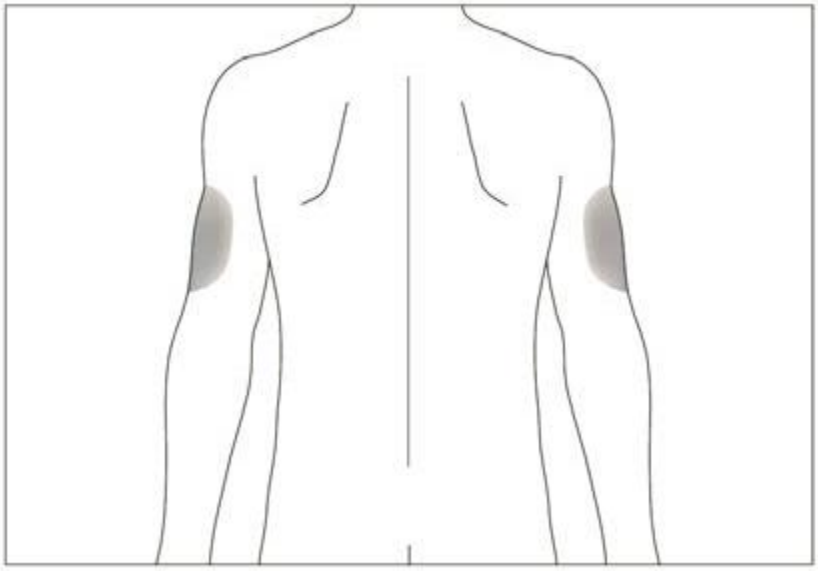
- La parte superior de los muslos, y
- El abdomen, excepto la zona alrededor del ombligo (ver Figura 3).

Figura 3



Si alguien le administra la inyección también podrá utilizar la parte posterior de sus antebrazos (ver Figura 4).

Figura 4



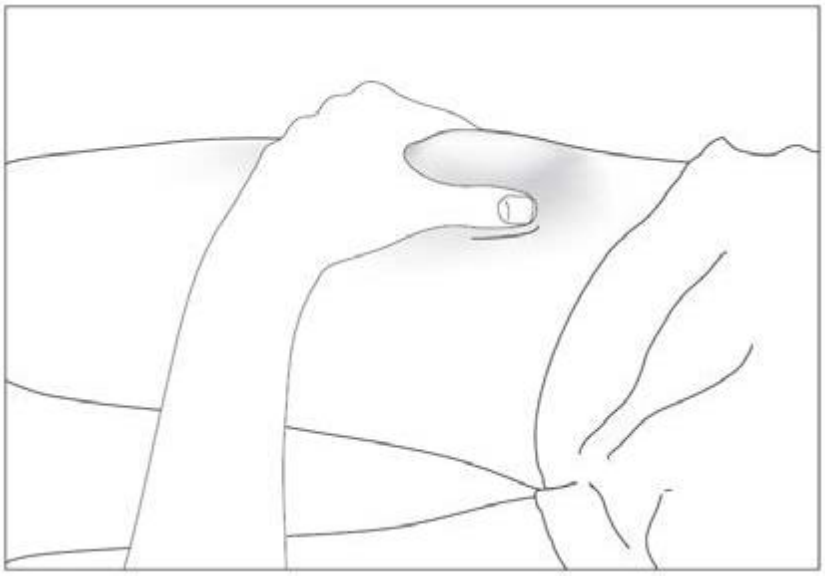
Para evitar el riesgo de dolor en un punto concreto es mejor cambiar cada día el lugar de la inyección.

Paso 3: Insertar la aguja

- Con una mano pellizque levemente la piel en el lugar de inyección;
- Con la otra mano inserte la aguja en el lugar de inyección sin tocar el émbolo de la jeringa (con un ángulo de 45 a 90°). (Ver Figuras 6 y 7)

¿Cómo debo inyectarme?
Desinfecte el lugar de la inyección usando una gasa con alcohol y pellizcar la piel entre el pulgar y el índice, sin apretar (ver Figura 5).

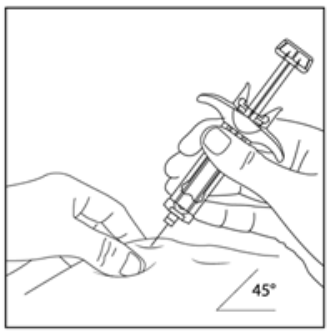
Figura 5



Jeringa precargada sin protector de seguridad para la aguja

- Inserte la aguja totalmente en la piel tal como le indicó su enfermero o médico (véase la Figura 6).
- Tire ligeramente del émbolo para comprobar que no se ha pinchado un vaso sanguíneo. Si ve sangre en la jeringa, retire la aguja y vuelva a insertarla en otro lugar.
- Manteniendo la piel pellizcada, empuje el émbolo lentamente hasta haber administrado toda la dosis, hasta que el émbolo ya no pueda seguir avanzando. ¡No deje de presionar el émbolo!
- Sólo inyecte la dosis recetada por su médico.
- Tras inyectar el líquido, retire la aguja manteniendo la presión en el émbolo, y luego suelte la piel.
- Coloque la jeringa en el recipiente especial para su desecho. Cada jeringa es para una sola inyección.

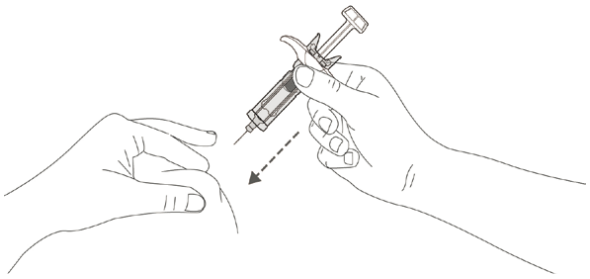
Figura 6



Jeringa precargada con protector de seguridad para la aguja

1. Insertar completamente la aguja en la piel tal como le indicó su enfermero o médico.
2. Tirar ligeramente del émbolo para comprobar que no se ha pinchado un vaso sanguíneo. Si se ve sangre en la jeringa, retirar la aguja y vuelva a insertarla en otro lugar.
3. Inyecte únicamente la dosis que le ha indicado su médico siguiendo las instrucciones de abajo.

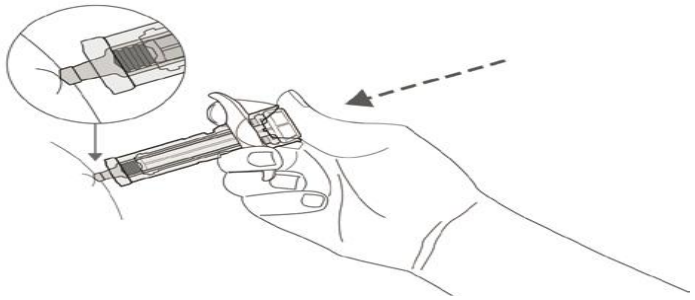
Figura 7



Paso 4: Inyección

Coloque el pulgar en el extremo del émbolo. Presione la varilla del émbolo y **empuje firmemente** para asegurar que la jeringa se vacíe por completo (ver Figura 8). Sujete la piel también firmemente hasta completar la administración.

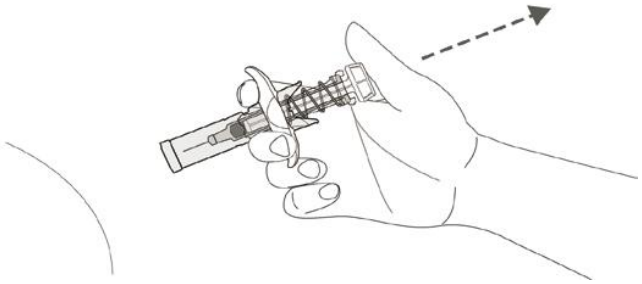
Figura 8



Paso 5: Protección contra pinchazos accidentales

El sistema de seguridad se activa cuando el émbolo se empuja hasta el final:
- Sin mover la jeringa, levante lentamente el pulgar del extremo del émbolo;
- El émbolo subirá con el pulgar y el muelle retraerá la aguja del lugar de inyección hacia el interior del protector de seguridad de la misma (ver Figura 9).

Figura 9



Recuerde
Si tiene cualquier duda, pida ayuda y consejos a su médico o enfermero.

Cómo desechar las jeringas usadas

El protector de seguridad de la aguja evita pinchazos con la aguja tras su uso, y por lo tanto, no se necesitan precauciones especiales para su eliminación. Elimine la jeringa de la forma indicada por su médico, enfermero o farmacéutico.

Si usa más Accofil del que debe
No aumente la dosis que le ha dado su médico. Si cree que se ha inyectado más de lo debido, póngase en contacto con su médico lo antes posible.

Si olvidó usar Accofil
Si se ha saltado una inyección o se ha inyectado demasiado poco, póngase en contacto con su médico para discutir cuándo debe inyectarse la siguiente dosis lo antes posible. No tome una dosis doble para compensar una inyección olvidada.

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

4. Posibles efectos adversos

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

Por favor, informe a su médico de inmediato durante el tratamiento:
- Si experimenta una reacción alérgica con debilidad, descenso de la presión sanguínea, dificultad para respirar, hinchazón en la cara (anafilaxia), exantema cutáneo, erupción cutánea (urticaria), hinchazón en la cara, labios, boca, lengua o garganta (angioedema) y falta de aliento (disnea).
- Si experimenta lesión renal (glomerulonefritis). Se han observado lesiones renales en pacientes que recibieron Accofil. Llame a su médico inmediatamente si experimenta hinchazón en la cara o los tobillos, sangre en la orina u orina de color marrón o si nota que orina menos de lo habitual.
- Si experimenta tos, fiebre y dificultad para respirar (disnea), ya que esto puede ser un signo de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).
- Si nota dolor en la parte superior izquierda del abdomen, dolor debajo de la cavidad torácica izquierda o dolor en el extremo del hombro, ya que puede haber un problema con su bazo (agrandamiento del bazo (esplenomegalia) o ruptura del bazo).
- Si está en tratamiento por neutropenia crónica grave y tiene sangre en la orina (hematuria). Su médico le puede analizar la orina periódicamente si experimenta este efecto adverso o si se encuentran proteínas en su orina (proteinuria).
- Si usted experimenta alguno de los siguientes efectos adversos o una combinación de los mismos: inflamación o hinchazón, que puede estar asociada con reducción de la frecuencia de la micción, dificultad para respirar, hinchazón abdominal y sensación de saciedad, y una sensación general de cansancio Estos síntomas por lo general se desarrollan rápidamente.

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

- Si experimenta una combinación de cualquiera de los siguientes síntomas:
  - fiebre o escalofríos, o sensación de mucho frío, frecuencia cardíaca alta, confusión o desorientación, falta de aliento, mucho dolor o malestar y piel sudorosa y pegajosa.

Estos podrían ser los síntomas de una afección denominada “sepsis” (también denominada “intoxicación sanguínea”), una grave infección con respuesta inflamatoria de todo el cuerpo que puede ser mortal y que necesita atención médica urgente.

Un efecto adverso común con el uso de Accofil es el dolor en los músculos o huesos (dolor musculoesquelético), que se puede aliviar tomando analgésicos convencionales. En pacientes sometidos a trasplante de células madre o de médula ósea se puede producir enfermedad de injerto

contra huésped (EICH): se trata de una reacción de las células del donante contra el paciente que recibe el trasplante; entre los signos y síntomas figuran erupción cutánea en las palmas de las manos o en las plantas de los pies y úlceras y llagas en la boca, intestino, hígado, piel o en los ojos, pulmones, vagina y articulaciones.

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

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):
- vómitos
- náuseas
- pérdida o debilitamiento del pelo (alopecia)
- cansancio (fatiga)
- dolor e hinchazón del revestimiento del tubo digestivo que va desde la boca hasta el ano (inflamación mucosa)
- disminución de las plaquetas, que reduce la capacidad de la sangre para coagularse (trombocitopenia)
- bajo recuento de glóbulos rojos (anemia)
- fiebre (pirexia)
- dolor de cabeza
- diarrea

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
- inflamación del pulmón (bronquitis)
- infección de las vías respiratorias superiores
- infección de las vías urinarias
- diminución del apetito
- dificultad para dormir (insomnio)
- mareos
- sensación reducida de sensibilidad, especialmente en la piel (hipoestesia)
- hormigueo o adormecimiento de las manos o los pies (parestesia)
- baja tensión arterial (hipotensión)
- alta tensión arterial (hipertensión)
- tos
- tos con sangre (hemoptisis)
- dolor en la boca y la garganta (dolor orofaríngeo)
- hemorragias nasales (epistaxis)
- estreñimiento
- dolor oral
- agrandamiento del hígado (hepatomegalia)
- erupción
- enrojecimiento de la piel (eritema)
- espasmos musculares
- dolor al orinar (disuria)
- dolor en el pecho
- dolor
- debilidad generalizada (astenia)
- sentirse mal en general (malestar general)
- hinchazón de las manos y los pies (edema periférico)
- aumento de ciertas enzimas de la sangre
- cambios en la química de la sangre
- reacción a la transfusión

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):
- aumento de los glóbulos blancos (leucocitosis)
- reacción alérgica (hipersensibilidad)
- rechazo de la médula ósea trasplantada (enfermedad de injerto contra huésped).
- altas concentraciones de ácido úrico en sangre que puede provocar gota (hiperuricemia) (aumento del ácido úrico en sangre)
- daño del hígado provocado por el bloqueo de las venas pequeñas dentro del hígado (enfermedad venooclusiva)
- los pulmones no funcionan como deben, provocando falta de aliento (fallo respiratorio)
- hinchazón o líquido en los pulmones (edema pulmonar)
- inflamación de los pulmones (neumopatía intersticial)
- anomalía radiográfica de los pulmones (infiltración pulmonar)
- sangrado en el pulmón (hemorragia pulmonar)
- falta de absorción de oxígeno en los pulmones (hipoxia)
- erupción cutánea escamosa (erupción máculopapular)
- enfermedad que provoca que los huesos sean menos densos, haciéndolos más débiles, más frágiles y con mayor probabilidad de romperse (osteoporosis)
- reacción en el lugar de la inyección

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes**):**
- inflamación de la aorta (el vaso sanguíneo grande que transporta sangre desde el corazón hasta el resto del cuerpo), ver sección 2.
- dolor intenso en huesos, pecho, intestino o articulaciones (crisis drepanocítica)
- reacción alérgica repentina con riesgo de muerte (reacción anafiláctica)
- dolor e hinchazón de las articulaciones, similar a la gota (pseudogota)
- cambio en como el organismo regula los líquidos corporales y que puede ocasionar hinchazón (alteraciones de volemia)
- inflamación de los vasos vasculares de la piel (vasculitis cutánea)
- lesiones dolorosas de color ciruela y con relieve en las extremidades, y a veces en la cara y cuello, junto con fiebre (Síndrome de Sweet)
- empeoramiento de la artritis reumatoide
- cambio raro de la orina
- disminución de la densidad ósea
- Formación de células sanguíneas fuera de la médula ósea (hematopoyesis extramedular)

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de Accofil

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

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

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

La jeringa se puede sacar de la nevera y dejarse a temperatura ambiente (pero a una temperatura no superior a 25 ºC) durante un periodo único de hasta un máximo de 15 días y nunca superior a la fecha

de caducidad de la etiqueta, Después de este periodo, el medicamento no se debe volver a refrigerar y se debe desechar.

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

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

No coloque la tapa en las agujas usadas, ya que puede pincharse accidentalmente. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Accofil
- El principio activo es filgrastim. Cada jeringa precargada contiene 30 MU (300 microgramos) de filgrastim en 0,5 ml lo que corresponde a 0,6 mg/ml.
- Los demás componentes son ácido acético, hidróxido de sodio, sorbitol (E420), polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

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

Accofil está disponible en envases de 1, 3, 5, 7 y 10 jeringas precargadas, con o sin protector de seguridad para la aguja prefijada y gasas impregnadas en alcohol.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización
Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
España

Responsable de la fabricación
Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polonia

Accord Healthcare Single Member S.A.,
64th Km National Road Athens Lamia, Schimatari,
32009, Grecia

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

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

EL
Win Medica A.E.
Tel: +30 210 7488 821

Fecha de la última revisión de este prospecto:

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

---

La siguiente información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario:

Accofil no contiene conservantes. En vista de un posible riesgo de contaminación microbiana, las jeringas precargadas de Accofil son para un solo uso.

La exposición accidental a temperaturas de congelación hasta un máximo de 48 horas no afecta a la estabilidad de Accofil. Si la exposición supera las 48 horas o si se congela más de una vez, NO se debe usar Accofil.

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los factores estimulantes de colonias de granulocitos, el nombre del producto (Accofil) y el número de lote del producto administrado deben estar claramente registrados en el historial del paciente

Accofil no se debe diluir con cloruro de sodio. Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto con los mencionados a continuación. La dilución de filgrastim puede ser adsorbida por el vidrio y materiales plásticos excepto si se diluye como se menciona a continuación.

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

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

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

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

Tras la dilución
Se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución para perfusión diluida para su uso dentro de un máximo de 30 horas a 25 ºC ± 2 ºC. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse de inmediato. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación previos a su uso son responsabilidad del usuario, y en general, no deben superar las 30 horas a 25 ºC ± 2 ºC, salvo que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

Uso de la jeringa recargada con protector de seguridad de la aguja
El protector de seguridad cubre la aguja tras la inyección para evitar que se produzcan pinchazos con la aguja, Esto no afecta el funcionamiento normal de la jeringa.
Presione el vástago del émbolo y **empuje firmemente** al final de la inyección para asegurarse de que se ha completado el vaciado de la jeringa. Sujete firmemente la piel hasta que se haya completado la inyección. Mantenga la jeringa inmóvil y levante lentamente el pulgar de la cabeza del vástago. El vástago del émbolo se moverá hacia arriba con el pulgar y el muelle retraerá la aguja del sitio, dentro del protector de seguridad de la aguja.

Uso de la jeringa precargada sin protector de seguridad para la aguja

Administre la dosis siguiendo el protocolo estándar.

Nunca use una jeringa precargada que se haya dejado caer sobre una superficie dura.

Eliminación

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

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Accofil 48 MU/0,5 ml (0,96 mg/ml) solución inyectable y para perfusión en jeringa precargada
filgrastim

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

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Accofil y para qué se utiliza

Qué es Accofil

Accofil es un factor de crecimiento de los glóbulos blancos (factor estimulante de las colonias de granulocitos) y pertenece a un grupo de medicamentos denominados citocinas. Los factores de crecimiento son proteínas que se producen de manera natural en el organismo, pero también se pueden elaborar mediante biotecnología para su uso como medicamentos. Accofil actúa haciendo que la médula ósea produzca más glóbulos blancos.

Una reducción en el número de glóbulos blancos (neutropenia) puede producirse por motivos diversos y hace que su cuerpo tenga menos posibilidades de luchar contra las infecciones. Accofil estimula la médula ósea para producir rápidamente nuevos glóbulos blancos.

Accofil se puede utilizar:
- para aumentar el número de glóbulos blancos tras el tratamiento con quimioterapia para ayudar a prevenir infecciones;
- para aumentar el número de glóbulos blancos tras un trasplante de médula ósea para ayudar a prevenir infecciones;
- antes de someterse a quimioterapia de altas dosis para que la médula ósea produzca más células madre que se pueden recoger y que se le pueden devolver después del tratamiento. Éstas pueden extraerse de usted mismo o de un donante. Las células madre regresarán luego a la médula ósea y producirán glóbulos;
- para aumentar el número de glóbulos blancos si padece neutropenia crónica grave para ayudarle a prevenir infecciones;
- en pacientes con infección por VIH avanzada para ayudar a reducir el riesgo de infecciones.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Accofil

No use Accofil

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

Advertencias y precauciones

Consulte con su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Accofil:

Antes de iniciar el tratamiento dígale a su médico si tiene:
- Anemia drepanocítica, Accofil puede provocar crisis drepanocitaria.
- Osteoporosis (enfermedad de los huesos)

Informe a su médico inmediatamente durante el tratamiento con Accofil si:
- Tiene dolor en el abdomen (barriga) superior izquierdo, dolor debajo de las costillas izquierdas o en el extremo del hombro izquierdo (estos pueden ser síntomas de agrandamiento del bazo (esplenomegalia) o posiblemente ruptura del bazo.
- Nota hemorragia poco habitual o hematomas (estos pueden ser síntomas de menor número de plaquetas en sangre (trombocitopenia) con una capacidad reducida de coagular la sangre).
- Tiene signos repentinos de alergia tales como erupciones, picores o urticaria en la piel, hinchazón de la cara, labios, lengua u otras partes del cuerpo, falta de aliento, sibilancias (sonido silbante que se produce al respirar) o problemas al respirar ya que podrían ser signos de una reacción alérgica grave (hipersensibilidad).
- Experimenta hinchazón en la cara o los tobillos, sangre en la orina u orina de color marrón o nota que orina menos de lo habitual (glomerulitis).
- Si tiene síntomas de inflamación de la aorta (el vaso sanguíneo grande que transporta sangre desde el corazón hasta el resto del cuerpo) esto rara vez se ha notificado en pacientes con cáncer y en donantes sanos. Los síntomas pueden incluir fiebre, dolor abdominal, malestar general, dolor de espalda y marcadores inflamatorios aumentados. Informe a su médico si presenta estos síntomas

Pérdida de respuesta a filgrastim
Si experimenta una pérfida de respuesta o fallo al mantener la respuesta con el tratamiento con filgrastim, su médico investigará los motivos incluyendo si ha desarrollado anticuerpos que neutralizan la actividad de filgrastim.

Su médico puede querer monitorizarle estrechamente, ver sección 4 del prospecto.

Si es un paciente con neutropenia crónica grave, puede tener el riesgo de desarrollar cáncer de la sangre (leucemia, síndrome mielodisplásico (SMD). Debe hablar con su médico sobre los riesgos de desarrollar cáncer de la sangre y qué análisis se deben hacer. Si desarrolla o tiene probabilidad de desarrollar cáncer de la sangre, no debe usar Accofil, a menos que se lo indique su médico.

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

Tenga especial cuidado con otros productos que estimulan los leucocitos
Accofil es uno del grupo de productos que estimula la producción de leucocitos. Su profesional sanitario deberá registrar siempre el producto exacto que está usando.

Otros medicamentos y Accofil
Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar otros medicamentos.

Embarazo y lactancia

Accofil no se ha probado en mujeres embarazadas o lactancia.

Accofil no está recomendado durante el embarazo.

Es importante decirle a su médico si:
- está embarazada o en periodo de lactancia;
- cree que puede estar embarazada; o

- tiene intención de quedarse embarazada.

Si se queda embarazada durante el tratamiento con Accofil, informe a su médico.

A menos que su médico le indique lo contrario, debe interrumpir la lactancia si utiliza Accofil.

Conducción y uso de máquinas
Accofil puede influir levemente en su capacidad para conducir o manejar máquinas. Este medicamento puede ocasionar mareos. Es aconsejable esperar y ver cómo se siente después de tomar Accofil y antes de conducir o manejar máquinas.

Accofil contiene sodio

Este medicamento también contiene sodio a menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por dosis, es decir, esencialmente "exento de sodio".

Accofil contiene sorbitol
Este medicamento contiene 50mg de sorbitol en cada ml. El sorbitol es una fuente de fructosa. Si usted (o su hijo) padecen intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), una enfermedad genética rara, no deben recibir este medicamento. Los pacientes con IHF no pueden descomponer la fructosa, lo que puede provocar efectos adversos graves.

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

Alergia al caucho natural (látex). La cubierta de la aguja de la jeringa precargada contiene caucho natural seco (un derivado del látex) que puede provocar una reacción alérgica grave.

3. Cómo usar Accofil

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

¿Cómo se administra Accofil y qué cantidad debo usar?

Accofil habitualmente se administra como una inyección diaria en el tejido situado justo debajo de la piel (es lo que se llama una inyección subcutánea). También se puede administrar como una inyección diaria lenta en la vena (lo que se conoce como infusión intravenosa). La dosis habitual varía en función de su enfermedad y peso. Su médico le indicará la cantidad de Accofil que debe usar.

Pacientes sometidos a un trasplante de médula ósea tras quimioterapia:

Normalmente recibirá su primera dosis de Accofil al menos 24 horas después de la quimioterapia y al menos 24 horas después del trasplante de médula ósea.

Usted, o las personas que le cuidan, pueden aprender a administrar inyecciones subcutáneas para que pueda continuar el tratamiento en casa. Sin embargo, no debe intentarlo a menos que su médico le haya enseñado antes.

¿Durante cuánto tiempo tendré que tomar Accofil?
Deberá tomar Accofil hasta que su recuento de glóbulos blancos sea normal. Se le realizarán análisis de sangre periódicos para controlar el número de glóbulos blancos de su organismo. Su médico le indicará durante cuánto tiempo deberá tomar Accofil.

Uso en niños y adolescentes

Accofil se utiliza para tratar a niños y adolescentes que están recibiendo quimioterapia o que padecen una disminución grave del recuento de glóbulos blancos (neutropenia). La posología en niños y adolescentes que reciben quimioterapia es la misma que para los adultos.

Información para autoinyectarse

Esta sección contiene información sobre cómo administrarse a uno mismo una inyección de Accofil. Es importante que no trate de administrarse una inyección sin haber recibido la formación necesaria por parte de su médico o enfermero. Si no está seguro de poder inyectarse o si tiene cualquier duda, consulte a su médico o enfermero.

¿Cómo he de inyectarme Accofil?
Deberá administrarse la inyección en el tejido justo bajo la piel. Esto se conoce como inyección subcutánea. La inyección deberá administrarse todos los días aproximadamente a la misma hora.

Equipo necesario
Para ponerse una inyección subcutánea, necesitará:
- una jeringa precargada de Accofil y
- gasa impregnada con alcohol o similar.

¿Qué debo hacer antes de administrarme una inyección subcutánea de Accofil?
Asegurarse de que la cubierta de la aguja permanece en la jeringa hasta justo antes de estar preparado para inyectarse
- Sacar la jeringa precargada de Accofil del frigorífico.
- Comprobar la fecha de caducidad que indica la jeringa precargada (CAD). No usarla si la fecha es superior al último día del mes que aparece o si se ha dejado fuera del frigorífico durante más de 15 días o ha caducado de otro modo.
- Comprobar la apariencia de Accofil. Debe ser un líquido transparente e incoloro. Si hay partículas en el interior, no debe utilizarlo.
- Para una inyección más cómoda, deje reposar la jeringa precargada durante 30 minutos a temperatura ambiente o sostenga la jeringa precargada con suavidad en sus manos durante unos minutos. No caliente Accofil de otra manera (por ejemplo, **no** lo caliente en un microondas ni en agua caliente)
- ***Lávese las manos cuidadosamente***.
- Buscar un lugar cómodo y bien iluminado y colocar todo lo necesario al alcance (la jeringa precargada de Accofil, y la gasa impregnada con alcohol).

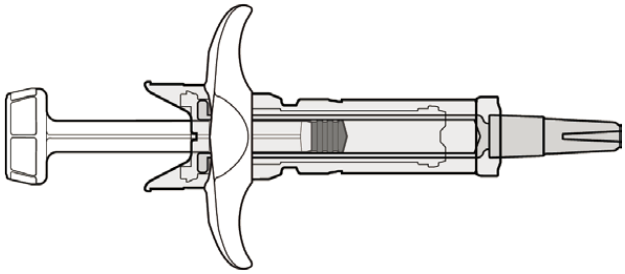
¿Cómo debo preparar la inyección de Accofil?
Antes de inyectar Accofil hay que:
Nunca use una jeringa precargada que se haya dejado caer sobre una superficie dura.

Paso 1: Verificar la integridad del sistema

Asegure que el sistema esté intacto y no presente daños. No use el producto si lo ve dañado (si la jeringa o el protector de la aguja están rotos) o con componentes sueltos, o si el protector de la aguja está en posición abierta como se muestra en la Figura 9, porque esto indica que el sistema ya ha sido accionado. En general, el producto no debe usarse si no se ajusta a la Figura 1. De ser así, el producto deberá desecharse en un recipiente para eliminar residuos biológicos peligrosos.

.

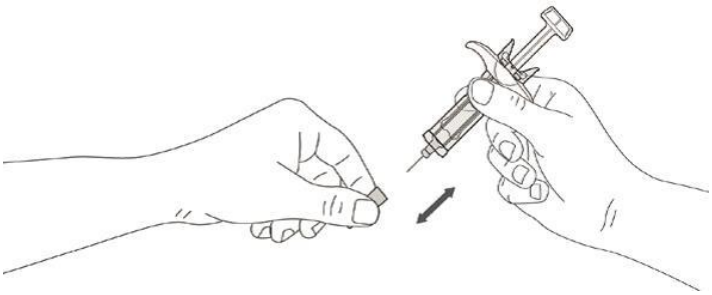
Figura 1



Paso 2: Retirar el protector de la aguja

1. Retirar el protector de la aguja según se indica en la Figura 2. Sujete el protector de la aguja con una mano, con la aguja apuntando en dirección opuesta a usted y sin tocar el émbolo de la jeringa. Quite el protector de la aguja con la otra mano. Tras hacerlo, deseche la tapa protectora en un recipiente para eliminar residuos biológicos peligrosos
2. Usted puede notar una pequeña burbuja de aire en la jeringa precargada. No es necesario eliminar la burbuja de aire antes de la inyección. La inyección de la solución con la burbuja de aire es inofensiva.
3. La jeringa puede contener más líquido del que necesita. Use la escala de la jeringa como se indica a continuación para ajustar la dosis correcta de Accofil que su médico le ha recetado. Expulse el líquido innecesario empujando el émbolo hasta el número (ml) de la jeringa que corresponde con la dosis recetada.
4. Compruebe de nuevo que la dosis de Accofil es la correcta.
5. Ahora puede utilizar la jeringa precargada.

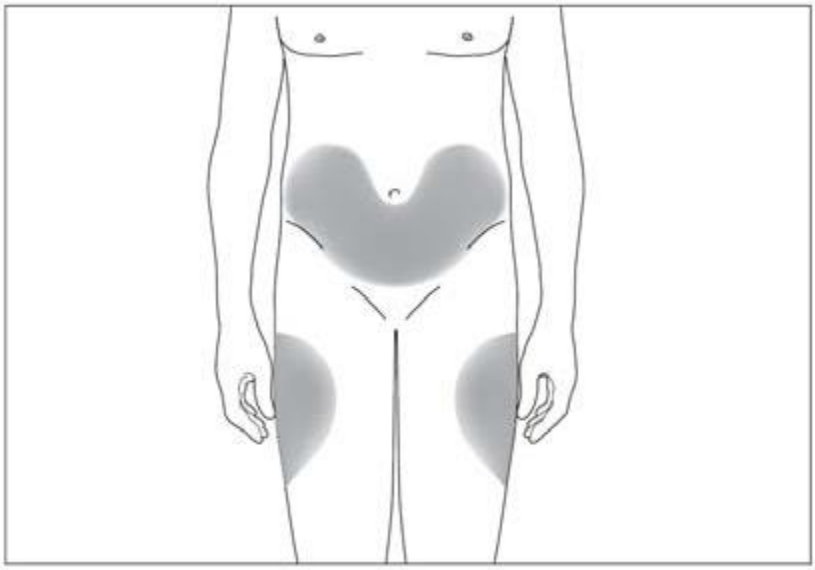
Figura 2



¿En qué lugar debo poner la inyección?

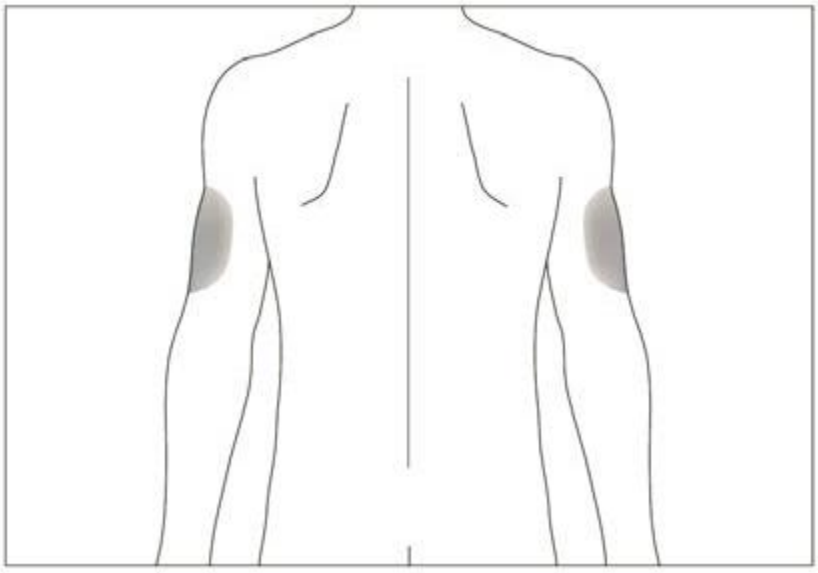
Los sitios más adecuados para la inyección son:
- La parte superior de los muslos, y
- El abdomen, excepto la zona alrededor del ombligo (ver Figura 3).

Figura 3



Si alguien le administra la inyección también podrá utilizar la parte posterior de sus antebrazos (ver Figura 4).

Figura 4



Para evitar el riesgo de dolor en un punto concreto es mejor cambiar cada día el lugar de la inyección.

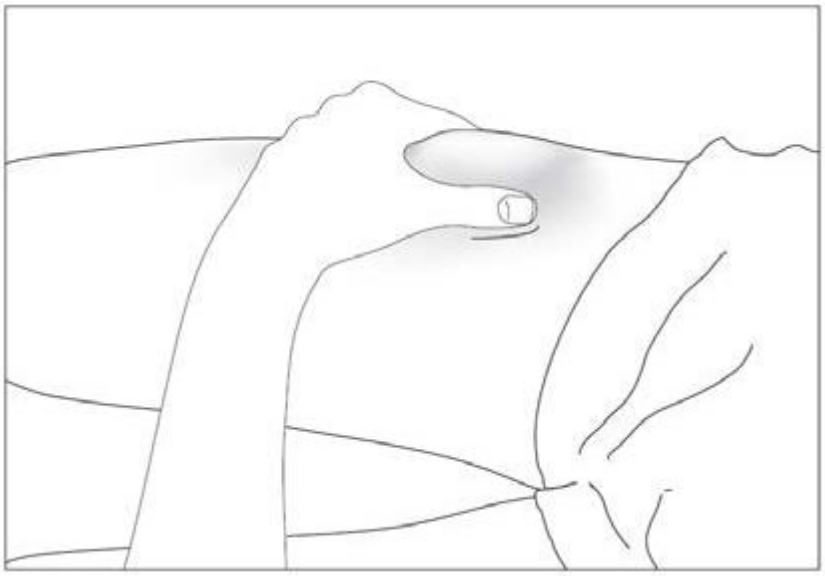
Paso 3: Insertar la aguja

- Con una mano pellizque levemente la piel en el lugar de inyección;
- Con la otra mano inserte la aguja en el lugar de inyección sin tocar el émbolo de la jeringa (con un ángulo de 45 a 90°). (Ver Figuras 6 y 7)

¿Cómo debo inyectarme?

Desinfecte el lugar de la inyección usando una gasa con alcohol y pellizcar la piel entre el pulgar y el índice, sin apretar (ver Figura 5).

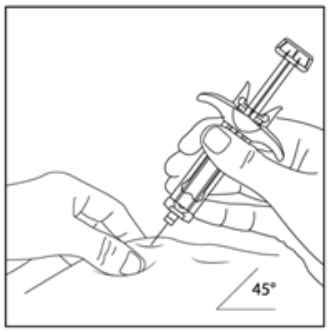
Figura 5



Jeringa precargada sin protector de seguridad para la aguja

a. Ponga la aguja totalmente en la piel tal como le indicó su enfermero o su médico (véase la Figura 6)
b. Tire ligeramente del émbolo para comprobar que no se haya pinchado un vaso sanguíneo. Si ve sangre en la jeringa, retire la aguja y vuelva a insertarla en otro lugar.
c. Manteniendo la piel pellizcada, empuje el émbolo lentamente hasta haber administrado toda la dosis, hasta que el émbolo ya no pueda seguir avanzando. ¡No deje de presionar el émbolo!
d. Sólo inyecte la dosis recetada por su médico.
e. Tras inyectar el líquido, retire la aguja manteniendo la presión en el émbolo, y luego suelte la piel.
f. Coloque la jeringa en el recipiente especial para su desecho. Cada jeringa es para una sola inyección.

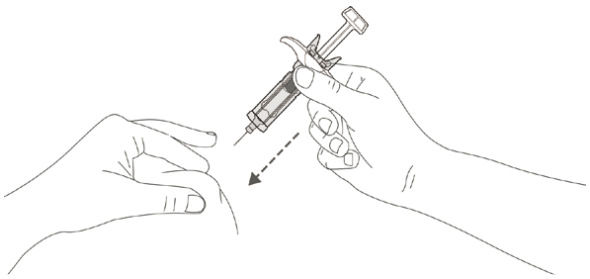
Figura 6



Jeringa precargada con protector de seguridad para la aguja

1. Insertar completamente la aguja en la piel tal como le indicó su enfermero o médico.
2. Tirar ligeramente del émbolo para comprobar que no se ha pinchado un vaso sanguíneo. Si se ve sangre en la jeringa, retirar la aguja y vuelva a insertarla en otro lugar. Inyecte solo la dosis que su médico le ha dicho siguiendo las instrucciones de abajo.

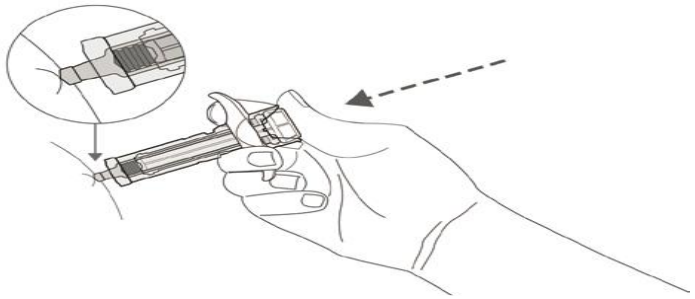
Figura 7



Paso 4: Inyección

Coloque el pulgar en el extremo del émbolo. Presione la varilla del émbolo y **empuje firmemente** para asegurar que la jeringa se vacíe por completo (ver Figura 8). Sujete la piel también firmemente hasta completar la administración.

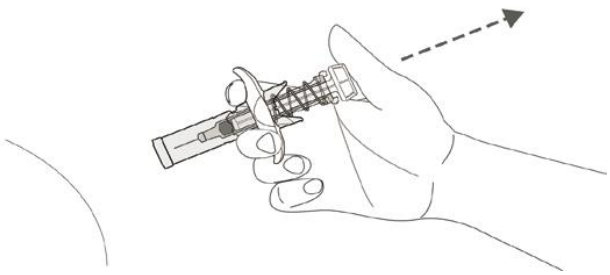
Figura 8



Paso 5: Protección contra pinchazos accidentales

El sistema de seguridad se activa cuando el émbolo se empuja hasta el final:
- Sin mover la jeringa, levante lentamente el pulgar del extremo del émbolo;
- El émbolo subirá con el pulgar y el muelle retraerá la aguja del lugar de inyección hacia el interior del protector de seguridad de la misma (ver Figura 9).

Figura 9



Recuerde
Si tiene cualquier duda, pida ayuda y consejos a su médico o enfermero.

Cómo desechar las jeringas usadas
El protector de seguridad de la aguja evita pinchazos con la aguja tras su uso, y por lo tanto, no se necesitan precauciones especiales para su eliminación. Elimine la jeringa de la forma indicada por su médico, enfermera o farmacéutico.

Si usa más Accofil del que debe

No aumente la dosis que le ha dado su médico. Si usa más Accofil del que **debe**, consulte a su médico o farmacéutico lo antes posible.

Si olvidó usar Accofil

Si se ha saltado una inyección o se ha inyectado demasiado poco, póngase en contacto con su médico lo antes posible para discutir cuándo debe inyectarse la siguiente dosis. No se administre una dosis doble para compensar las dosis olvidadas

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

4. Posibles efectos adversos

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

Por favor, informe a su médico de inmediato durante el tratamiento:

- Si experimenta una reacción alérgica con debilidad, descenso de la presión sanguínea, dificultad para respirar, hinchazón en la cara (anafilaxia), exantema cutáneo, erupción cutánea (urticaria), hinchazón en la cara, labios, boca, lengua o garganta (angioedema) y falta de aliento (disnea).
- Si experimenta tos, fiebre y dificultad para respirar (disnea), ya que esto puede ser un signo de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).
- Si experimenta lesión renal (glomerulonefritis). Se han observado lesiones renales en pacientes que recibieron Accofil. Llame a su médico inmediatamente si experimenta hinchazón en la cara o los tobillos, sangre en la orina u orina de color marrón o si nota que orina menos de lo habitual.
- Si nota dolor en la parte superior izquierda del abdomen, dolor debajo de la cavidad torácica izquierda o dolor en el extremo del hombro, ya que puede haber un problema con su bazo (agrandamiento del bazo (esplenomegalia) o ruptura del bazo).
- Si está en tratamiento por neutropenia crónica grave y tiene sangre en la orina (hematuria). Su médico le puede analizar la orina periódicamente si experimenta este efecto adverso o si se encuentran proteínas en su orina (proteinuria).
- Si usted experimenta alguno de los siguientes efectos adversos o una combinación de los mismos: inflamación o hinchazón, que puede estar asociada con reducción de la frecuencia de la micción, dificultad para respirar, hinchazón abdominal y sensación de saciedad, y una sensación general de cansancio Estos síntomas por lo general se desarrollan rápidamente.

Estos podrían ser síntomas de una afección llamada síndrome de extravasación capilar, que hace que la sangre se escape de los pequeños vasos sanguíneos del cuerpo y que precisa atención médica urgente.

- Si experimenta una combinación de cualquiera de los siguientes síntomas:
  - fiebre o escalofríos, o sensación de mucho frío, frecuencia cardíaca alta, confusión o desorientación, falta de aliento, mucho dolor o malestar y piel sudorosa y pegajosa.

Estos podrían ser los síntomas de una afección denominada "sepsis" (también denominada "intoxicación sanguínea"), una grave infección con respuesta inflamatoria de todo el cuerpo que puede ser mortal y que necesita atención médica urgente.

Un efecto adverso frecuente con el uso de Accofil es el dolor en los músculos o huesos (dolor musculoesquelético), que se puede aliviar tomando analgésicos convencionales. En pacientes sometidos a trasplante de células madre o de médula ósea se puede producir enfermedad de injerto contra huésped (EICH): se trata de una reacción de las células del donante contra el paciente que

recibe el trasplante; entre los signos y síntomas figuran erupción cutánea en las palmas de las manos o en las plantas de los pies y úlceras y llagas en la boca, intestino, hígado, piel o en los ojos, pulmones, vagina y articulaciones.
En los donantes sanos de células madre se puede observar un aumento de los glóbulos blancos (leucocitosis) y una disminución de las plaquetas que reduce la capacidad de su sangre para coagularse (trombocitopenia); su médico controlará estas reacciones.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):
- vómitos
- náuseas
- pérdida o debilitamiento del pelo (alopecia)
- cansancio (fatiga)
- dolor e hinchazón del revestimiento del tubo digestivo que va desde la boca hasta el ano (inflamación mucosa)
- disminución de las plaquetas, que reduce la capacidad de la sangre para coagularse (trombocitopenia)
- bajo recuento de glóbulos rojos (anemia)
- fiebre (pirexia)
- dolor de cabeza
- diarrea

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
- inflamación del pulmón (bronquitis)
- infección de las vías respiratorias superiores
- infección de las vías urinarias
- diminución del apetito
- dificultad para dormir (insomnio)
- mareos
- sensación reducida de sensibilidad, especialmente en la piel (hipoestesia)
- hormigueo o adormecimiento de las manos o los pies (parestesia)
- baja tensión arterial (hipotensión)
- alta tensión arterial (hipertensión)
- tos
- tos con sangre (hemoptisis)
- dolor en la boca y la garganta (dolor orofaríngeo)
- hemorragias nasales (epistaxis)
- estreñimiento
- dolor oral
- agrandamiento del hígado (hepatomegalia)
- erupción
- enrojecimiento de la piel (eritema)
- espasmos musculares
- dolor al orinar (disuria)
- dolor en el pecho
- dolor
- debilidad generalizada (astenia)
- sentirse mal en general (malestar general)
- hinchazón de las manos y los pies (edema periférico)
- aumento de ciertas enzimas de la sangre
- cambios en la química de la sangre
- reacción a la transfusión

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):
- aumento de los glóbulos blancos (leucocitosis)

- reacción alérgica (hipersensibilidad)
- rechazo de la médula ósea trasplantada (enfermedad de injerto contra huésped).
- altas concentraciones de ácido úrico en sangre que puede provocar gota (hiperuricemia) (aumento del ácido úrico en sangre)
- daño del hígado provocado por el bloqueo de los capilares dentro del hígado (enfermedad venooclusiva)
- los pulmones no funcionan como deben, provocando falta de aliento (fallo respiratorio)
- hinchazón o líquido en los pulmones (edema pulmonar)
- inflamación de los pulmones (neumopatía intersticial)
- anomalía radiográfica de los pulmones (infiltración pulmonar)
- sangrado del pulmón (hemorragia pulmonar)
- falta de absorción de oxígeno en los pulmones (hipoxia)
- erupción cutánea escamosa (erupción máculopapular)
- enfermedad que provoca que los huesos sean menos densos, haciéndolos más débiles, más frágiles y con mayor probabilidad de romperse (osteoporosis)
- reacción en el lugar de la inyección

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

- inflamación de la aorta (el vaso sanguíneo grande que transporta sangre desde el corazón hasta el resto del cuerpo), ver sección 2.
- dolor intenso en huesos, pecho, intestino o articulaciones (crisis drepanocítica)
- reacción alérgica repentina con riesgo de muerte (reacción anafiláctica)
- dolor e hinchazón de las articulaciones, similar a la gota (pseudogota)
- cambio en como el organismo regula los líquidos corporales y que puede ocasionar hinchazón (alteraciones de volemia)
- inflamación de los vasos vasculares de la piel (vasculitis cutánea)
- lesiones dolorosas de color ciruela y con relieve en las extremidades, y a veces en la cara y cuello, junto con fiebre (Síndrome de Sweet)
- empeoramiento de la artritis reumatoide
- cambio raro de la orina
- disminución de la densidad ósea
- Formación de células sanguíneas fuera de la médula ósea (hematopoyesis extramedular)

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de Accofil

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

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

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

La jeringa se puede sacar de la nevera y dejarse a temperatura ambiente (pero a una temperatura no superior a 25ºC), durante un periodo único de hasta un máximo de 15 días y nunca superior a la fecha

de caducidad de la etiqueta, Después de este periodo, el medicamento no se debe volver a refrigerar y se debe desechar.

Conservar la jeringa precargada en el embalaje con el fin de protegerlo de la luz.

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

No coloque la tapa en las agujas usadas, ya que puede pincharse accidentalmente. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Accofil

- El principio activo es filgrastim. Cada jeringa precargada contiene 48 MU (480 microgramos) de filgrastim en 0,5 ml lo que corresponde a 0,96 mg/ml.
- Los demás componentes son ácido acético, hidróxido de sodio, sorbitol (E420), polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

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

Accofil está disponible en envases de 1, 3, 5, 7 y 10 jeringas precargadas, con o sin protector de seguridad para la aguja prefijada y gasas impregnadas en alcohol.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización
Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
España

Responsable de la fabricación
Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polonia

Accord Healthcare Single Member S.A.,
64th Km National Road Athens Lamia, Schimatari,
32009, Grecia

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

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

Win Medica A.E.
Tel: +30 210 7488 821

Fecha de la última revisión de este prospecto:

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

---

La siguiente información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario:

Accofil no contiene conservantes. En vista de un posible riesgo de contaminación microbiana, las jeringas precargadas de Accofil son para un solo uso.

La exposición accidental a temperaturas de congelación hasta un máximo de 48 horas no afecta a la estabilidad de Accofil. Si la exposición supera las 48 horas o si se congela más de una vez, NO se debe usar Accofil.

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los factores estimulantes de colonias de granulocitos, el nombre del producto (Accofil) y el número de lote del producto administrado deben estar claramente registrados en el historial del paciente

Accofil no se debe diluir con cloruro de sodio. Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto con los mencionados a continuación. La dilución de filgrastim puede ser adsorbida por el vidrio y materiales plásticos excepto si se diluye como se menciona a continuación.

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

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

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

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

Tras la dilución

Se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución para perfusión diluida para su uso dentro de un máximo de 30 horas a 25 º C ± 2 ºC. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse de inmediato. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación previos a su uso son responsabilidad del usuario, y en general, no deben superar las 30 horas a 25 º C ± 2 ºC, salvo que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

Uso de la jeringa recargada con protector de seguridad de la aguja
El protector de seguridad cubre la aguja tras la inyección para evitar que se produzcan pinchazos con la aguja, Esto no afecta el funcionamiento normal de la jeringa. Presione el vástago del émbolo y **empuje firmemente** al final de la inyección para asegurarse de que se ha completado el vaciado de la jeringa. Sujete firmemente la piel hasta que se haya completado la inyección. Mantenga la jeringa inmóvil y levante lentamente el pulgar de la cabeza del vástago. El vástago del émbolo se moverá

hacia arriba con el pulgar y el muelle retraerá la aguja del sitio, dentro del protector de seguridad de la aguja.

Uso de la jeringa precargada sin protector de seguridad para la aguja
Administre la dosis siguiendo el protocolo estándar.

Nunca use una jeringa precargada que se haya dejado caer sobre una superficie dura.

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

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Accofil 12 MU/0,2 ml (0,6 mg/ml) solución inyectable y para perfusión en jeringa precargada
filgrastim

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

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Accofil y para qué se utiliza

Qué es Accofil

Accofil es un factor de crecimiento de los glóbulos blancos (factor estimulante de las colonias de granulocitos) y pertenece a un grupo de medicamentos denominados citocinas. Los factores de crecimiento son proteínas que se producen de manera natural en el organismo, pero también se pueden elaborar mediante biotecnología para su uso como medicamentos. Accofil actúa haciendo que la médula ósea produzca más glóbulos blancos.

Una reducción del número de glóbulos blancos (neutropenia) se puede producir por motivos diversos y hace que su cuerpo tenga menos posibilidades de luchar contra las infecciones. Accofil estimula la médula ósea para producir rápidamente nuevos glóbulos blancos.

Accofil se puede utilizar:
- para aumentar el número de glóbulos blancos tras el tratamiento con quimioterapia para ayudar a prevenir infecciones;
- para aumentar el número de glóbulos blancos tras un trasplante de médula ósea para ayudar a prevenir infecciones;
- antes de someterse a quimioterapia de altas dosis para que la médula ósea produzca más células madre que se pueden recoger y que se le pueden devolver después del tratamiento. Éstas pueden extraerse de usted mismo o de un donante. Las células madre regresarán luego a la médula ósea y producirán glóbulos;
- para aumentar el número de glóbulos blancos si padece neutropenia crónica grave para ayudarle a prevenir infecciones;
- en pacientes con infección por VIH avanzada para ayudar a reducir el riesgo de infecciones.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Accofil

No use Accofil

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

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Accofil:

Antes de iniciar el tratamiento dígale a su médico si tiene:
- Anemia drepanocítica, Accofil puede provocar crisis drepanocitaria.
- Osteoporosis (enfermedad de los huesos)

Informe a su médico inmediatamente durante el tratamiento con Accofil si:
- Tiene dolor en el abdomen (barriga) superior izquierdo, dolor debajo de las costillas izquierdas o en el extremo del hombro izquierdo (estos pueden ser síntomas de agrandamiento del bazo (esplenomegalia) o posiblemente ruptura del bazo).
- Nota hemorragia poco habitual o hematomas (estos pueden ser síntomas de menor número de plaquetas en sangre (trombocitopenia) con una capacidad reducida de coagular la sangre).
- Tiene signos repentinos de alergia tales como erupciones, picores o urticaria en la piel, hinchazón de la cara, labios, lengua u otras partes del cuerpo, falta de aliento, sibilancias (sonido silbante que se produce al respirar) o problemas al respirar ya que podrían ser signos de una reacción alérgica grave (hipersensibilidad).
- Experimenta hinchazón en la cara o los tobillos, sangre en la orina u orina de color marrón o nota que orina menos de lo habitual (glomerulonefritis).
- Si tiene síntomas de inflamación de la aorta (el vaso sanguíneo grande que transporta sangre desde el corazón hasta el resto del cuerpo) esto rara vez se ha notificado en pacientes con cáncer y en donantes sanos. Los síntomas pueden incluir fiebre, dolor abdominal, malestar general, dolor de espalda y marcadores inflamatorios aumentados. Informe a su médico si presenta estos síntomas.

Pérdida de respuesta a filgrastim
Si experimenta una pérfida de respuesta o fallo al mantener la respuesta con el tratamiento con filgrastim, su médico investigará los motivos incluyendo si ha desarrollado anticuerpos que neutralizan la actividad de filgrastim.

Su médico puede querer monitorizarle estrechamente, ver sección 4 del prospecto.

Si es un paciente con neutropenia crónica grave, puede tener el riesgo de desarrollar cáncer de la sangre (leucemia, síndrome mielodisplásico (SMD). Debe hablar con su médico sobre los riesgos de desarrollar cáncer de la sangre y qué análisis se deben hacer. Si desarrolla o tiene probabilidad de desarrollar cáncer de la sangre, no debe usar Accofil, a menos que se lo indique su médico.

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

Tenga especial cuidado con otros productos que estimulan los leucocitos
Accofil es uno del grupo de productos que estimula la producción de leucocitos. Su profesional sanitario deberá registrar siempre el producto exacto que está usando.

Otros medicamentos y Accofil

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar otros medicamentos.

Embarazo y lactancia

Accofil no se ha probado en las mujeres embarazadas o lactancia.

Accofil no está recomendado durante el embarazo.

Es importante decirle a su médico si:
- está embarazada o en periodo de lactancia;
- cree que puede estar embarazada; o
- tiene intención de quedarse embarazada.

Si se queda embarazada durante el tratamiento con Accofil, informe a su médico.

A menos que su médico le indique lo contrario, debe interrumpir la lactancia si utiliza Accofil.

Conducción y uso de máquinas
Accofil puede influir levemente en su capacidad para conducir o manejar máquinas. Este medicamento puede ocasionar mareos. Es aconsejable esperar y ver cómo se siente después de tomar Accofil y antes de conducir o manejar máquinas.

Accofil contiene sodio
Este medicamento también contiene sodio menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por dosis, es decir, esencialmente "exento de sodio".

Accofil contiene sorbitol
Este medicamento contiene 50mg de sorbitol en cada ml. El sorbitol es una fuente de fructosa. Si usted (o su hijo) padecen intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), una enfermedad genética rara, no deben recibir este medicamento. Los pacientes con IHF no pueden descomponer la fructosa, lo que puede provocar efectos adversos graves.

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

Alergia al caucho natural (látex). La cubierta de la aguja de la jeringa precargada contiene caucho natural seco (un derivado del látex) que puede provocar una reacción alérgica grave.

3. Cómo usar Accofil

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

¿Cómo se administra filgrastim y qué cantidad debo usar?

Accofil habitualmente se administra como una inyección diaria en el tejido situado justo debajo de la piel (es lo que se llama una inyección subcutánea). También se puede administrar como una inyección diaria lenta en la vena (lo que se conoce como infusión intravenosa). La dosis habitual varía en función de su enfermedad y peso. Su médico le indicará la cantidad de Accofil que debe usar.

Pacientes sometidos a un trasplante de médula ósea tras quimioterapia:

Normalmente recibirá su primera dosis de Accofil al menos 24 horas después de la quimioterapia y al menos 24 horas después del trasplante de médula ósea.

Usted, o las personas que le cuidan, pueden aprender a administrar inyecciones subcutáneas para que pueda continuar el tratamiento en casa. Sin embargo, no debe intentarlo a menos que su médico le haya enseñado antes.

¿Durante cuánto tiempo tendré que tomar Accofil?
Deberá tomar Accofil hasta que su recuento de glóbulos blancos sea normal. Se le realizarán análisis de sangre periódicos para controlar el número de glóbulos blancos de su organismo. Su médico le indicará durante cuánto tiempo deberá tomar Accofil.

Uso en niños y adolescentes
Accofil se utiliza para tratar a niños y adolescentes que están recibiendo quimioterapia o que padecen una disminución grave del recuento de glóbulos blancos (neutropenia). La posología en niños y adolescentes que reciben quimioterapia es la misma que para los adultos.

Información para autoinyectarse

Esta sección contiene información sobre cómo administrarse a uno mismo una inyección de Accofil. Es importante que no trate de administrarse una inyección sin haber recibido la formación necesaria por parte de su médico o enfermero. Si no está seguro de poder inyectarse o si tiene cualquier duda, consulte a su médico o enfermero.

¿Cómo he de inyectarme Accofil?
Deberá administrarse la inyección en el tejido justo bajo la piel. Esto se conoce como inyección subcutánea. La inyección deberá administrarse todos los días aproximadamente a la misma hora.

Equipo necesario
Para ponerse una inyección subcutánea, necesitará:
- una jeringa precargada de Accofil y
- gasa impregnada con alcohol o similar.

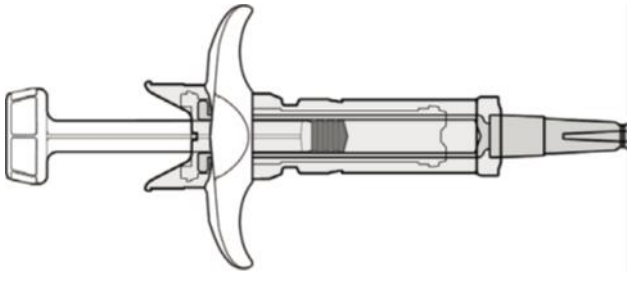
¿Qué debo hacer antes de administrarme una inyección subcutánea de Accofil?
Asegurarse de que la cubierta de la aguja permanece en la jeringa hasta justo antes de estar preparado para inyectarse.
a. Sacar la jeringa precargada de Accofil del frigorífico.
b. Comprobar la fecha de caducidad que indica la jeringa precargada (CAD). No usarla si la fecha es superior al último día del mes que aparece o si se ha mantenido fuera del frigorífico durante más de 15 días o ha caducado de otro modo.
c. Comprobar la apariencia de Accofil. Debe ser un líquido transparente e incoloro. Si hay partículas en el interior, no debe utilizarlo.
d. Para una inyección más cómoda, deje reposar la jeringa precargada durante 30 minutos a temperatura ambiente o sostenga la jeringa precargada con suavidad en sus manos durante unos minutos. No caliente Accofil de otra manera (por ejemplo, **no** lo caliente en un microondas ni en agua caliente)
e. ***Lávese las manos cuidadosamente***.
f. Buscar un lugar cómodo y bien iluminado y colocar todo lo necesario al alcance (la jeringa precargada de Accofil, y la gasa impregnada con alcohol).

¿Cómo debo preparar la inyección de Accofil?
Antes de inyectar Accofil hay que:
Nunca use una jeringa precargada que se haya dejado caer sobre una superficie dura.

Paso 1: Verificar la integridad del sistema

Se debe asegurar que el sistema esté intacto y no presente daños. No use el producto si lo ve dañado (si la jeringa o el protector de la aguja están rotos) o con componentes sueltos, o si el protector de la aguja está en posición abierta como se muestra en la Figura 9, porque esto indica que el sistema ya ha sido accionado. En general, el producto no debe usarse si no se ajusta a la Figura 1. De ser así, el producto deberá desecharse en un recipiente para eliminar residuos biológicos peligrosos.

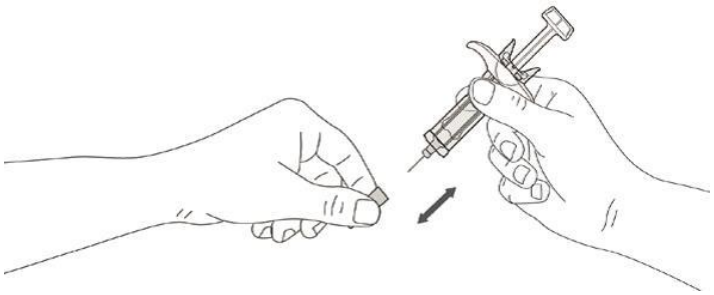
Figura 1



Paso 2: Retirar el protector de la aguja

1. Retirar el protector de la aguja según se indica en la Figura 2. Sujete el protector de la aguja con una mano, con la aguja apuntando en dirección opuesta a usted y sin tocar el émbolo de la jeringa. Quite el protector de la aguja con la otra mano. Tras hacerlo, deseche la tapa protectora en un recipiente para eliminar residuos biológicos peligrosos
2. Usted puede notar pequeña burbuja de aire en la jeringa precargada. No es necesario eliminar la burbuja de aire antes de la inyección. La inyección de la solución con la burbuja de aire es inofensiva.
3. La jeringa puede contener más líquido del que necesita. Use la escala de la jeringa como se indica a continuación para ajustar la dosis correcta de Accofil que su médico le ha recetado. Expulse el líquido innecesario empujando el émbolo hasta el número (ml) de la jeringa que corresponde con la dosis recetada.
4. Compruebe de nuevo que la dosis de Accofil es la correcta.
5. Ahora puede utilizar la jeringa precargada.

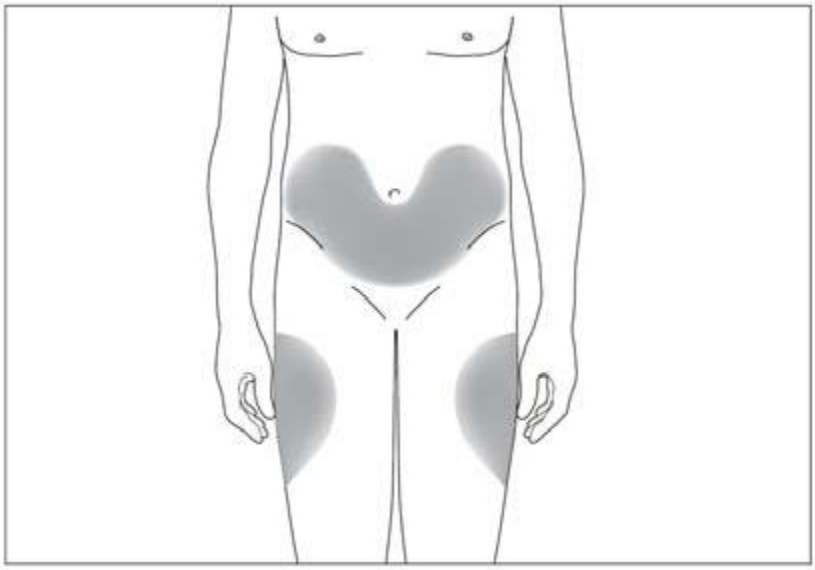
Figura 2



¿En qué lugar debo poner la inyección?

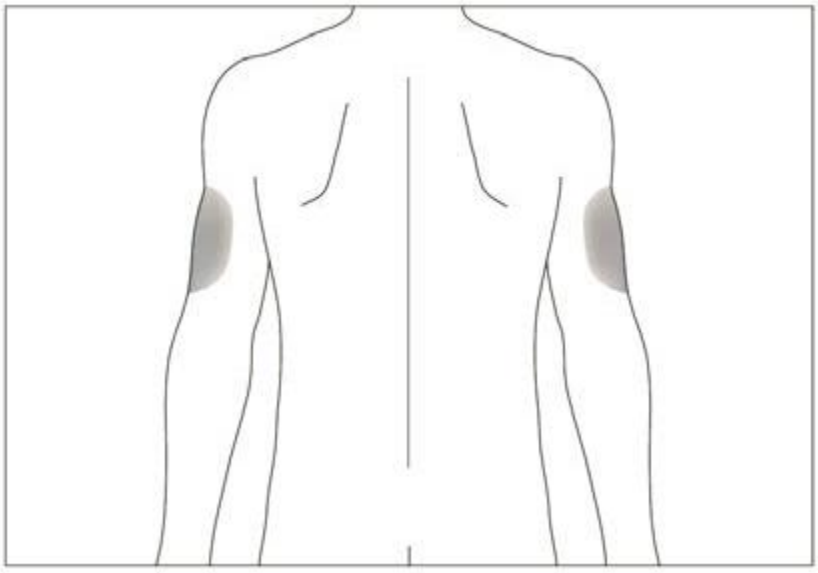
Los sitios más adecuados para la inyección son:
- La parte superior de los muslos, y
- El abdomen, excepto la zona alrededor del ombligo (ver Figura 3).

Figura 3



Si alguien le administra la inyección también podrá utilizar la parte posterior de sus antebrazos (ver Figura 4).

Figura 4



Para evitar el riesgo de dolor en un punto concreto es mejor cambiar cada día el lugar de la inyección.

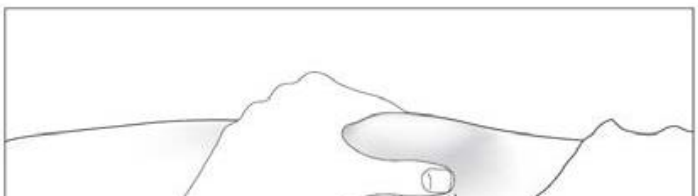
Paso 3: Insertar la aguja

- Con una mano pellizque levemente la piel en el lugar de inyección;
- Con la otra mano inserte la aguja en el lugar de inyección sin tocar el émbolo de la jeringa (con un ángulo de 45 a 90°). (Ver Figuras 6 y 7)

¿Cómo debo inyectarme?

Desinfecte el lugar de la inyección usando una gasa con alcohol y pellizcar la piel entre el pulgar y el índice, sin apretar (ver Figura 5).

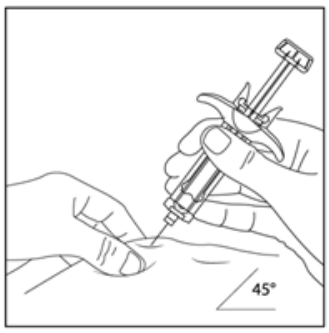
Figura 5



Jeringa precargada sin protector de seguridad para la aguja

a. Inserte la aguja totalmente en la piel tal como le indicó su enfermero o médico (véase la Figura 6).
b. Tire ligeramente del émbolo para comprobar que no se ha pinchado un vaso sanguíneo. Si ve sangre en la jeringa, retire la aguja y vuelva a insertarla en otro lugar.
c. Manteniendo la piel pellizcada, empuje el émbolo lentamente hasta haber administrado toda la dosis, hasta que el émbolo ya no pueda seguir avanzando. ¡No deje de presionar el émbolo!
d. Sólo inyecte la dosis recetada por su médico.
e. Tras inyectar el líquido, retire la aguja manteniendo la presión en el émbolo, y luego suelte la piel.
f. Coloque la jeringa en el recipiente especial para su desecho. Cada jeringa es para una sola inyección.

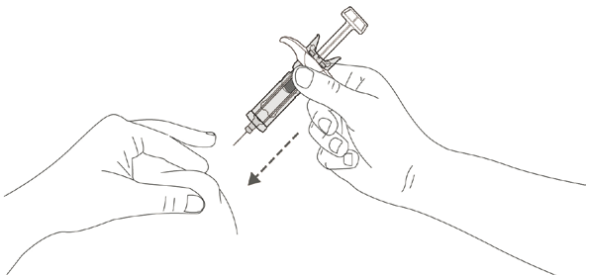
Figura 6



Jeringa precargada con protector de seguridad para la aguja

- Insertar completamente la aguja en la piel tal como le indicó su enfermero o médico
- Tirar ligeramente del émbolo para comprobar que no se ha pinchado un vaso sanguíneo. Si se ve sangre en la jeringa, retirar la aguja y vuelva a insertarla en otro lugar.
- Inyecte únicamente la dosis que le ha indicado su médico siguiendo las instrucciones de abajo.

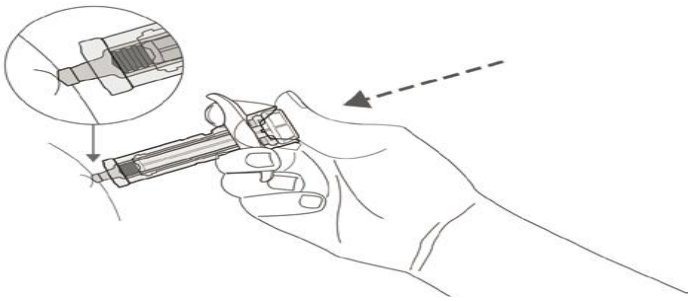
Figura 7



Paso 4: Inyección

Coloque el pulgar en el extremo del émbolo. Presione la varilla del émbolo y empuje firmemente para asegurar que la jeringa se vacíe por completo (ver Figura 8). Sujete la piel también firmemente hasta completar la administración.

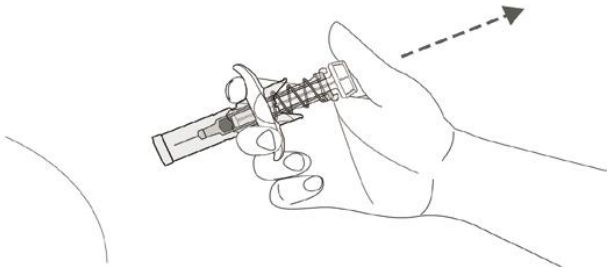
Figura 8



Paso 5: Protección contra pinchazos accidentales

El sistema de seguridad se activa cuando el émbolo se empuja hasta el final:
- Sin mover la jeringa, levante lentamente el pulgar del extremo del émbolo;
- El émbolo subirá con el pulgar y el muelle retraerá la aguja del lugar de inyección hacia el interior del protector de seguridad de la misma (ver Figura 9).

Figura 9



Recuerde
Si tiene cualquier duda, pida ayuda y consejos a su médico o enfermero.

Cómo desechar las jeringas usadas
- El protector de seguridad de la aguja evita pinchazos con la aguja tras su uso, y por lo tanto, no se necesitan precauciones especiales para su eliminación. Elimine la jeringa de la forma indicada por su médico, enfermero o farmacéutico.

Si usa más Accofil del que debe

No aumente la dosis que le ha dado su médico. Si usa más Accofil del que debe, consulte a su médico o farmacéutico lo antes posible.

Si olvidó usar Accofil

Si se ha saltado una inyección o se ha inyectado demasiado poco, póngase en contacto con su médico lo antes posible para discutir cuándo debe inyectarse la siguiente dosis. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

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

4. Posibles efectos adversos

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

Por favor, informe a su médico de inmediato durante el tratamiento:

- Si experimenta una reacción alérgica con debilidad, descenso de la presión sanguínea, dificultad para respirar, hinchazón en la cara (anafilaxia), exantema cutáneo, erupción cutánea (urticaria), hinchazón en la cara, labios, boca, lengua o garganta (angioedema) y falta de aliento (disnea).
- Si experimenta lesión renal (glomerulonefritis). Se han observado lesiones renales en pacientes que recibieron Accofil. Llame a su médico inmediatamente si experimenta hinchazón en la cara o los tobillos, sangre en la orina u orina de color marrón o si nota que orina menos de lo habitual.
- Si experimenta tos, fiebre y dificultad para respirar (disnea), ya que esto puede ser un signo de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).
- Si nota dolor en la parte superior izquierda del abdomen, dolor debajo de la cavidad torácica izquierda o dolor en el extremo del hombro, ya que puede haber un problema con su bazo (agrandamiento del bazo (esplenomegalia) o ruptura del bazo).
- Si está en tratamiento por neutropenia crónica grave y tiene sangre en la orina (hematuria). Su médico le puede analizar la orina periódicamente si experimenta este efecto adverso o si se encuentran proteínas en su orina (proteinuria).
- Si usted experimenta alguno de los siguientes efectos adversos o una combinación de los mismos: inflamación o hinchazón, que puede estar asociada con reducción de la frecuencia de la micción, dificultad para respirar, hinchazón abdominal y sensación de saciedad, y una sensación general de cansancio Estos síntomas por lo general se desarrollan rápidamente.

Estos podrían ser síntomas de una afección llamada síndrome de extravasación capilar, que hace que la sangre se escape de los pequeños vasos sanguíneos del cuerpo y que precisa atención médica urgente.

- Si experimenta una combinación de cualquiera de los siguientes síntomas:
  - fiebre o escalofríos, o sensación de mucho frío, frecuencia cardíaca alta, confusión o desorientación, falta de aliento, mucho dolor o malestar y piel sudorosa y pegajosa.

Estos podrían ser los síntomas de una afección denominada "sepsis" (también denominada "intoxicación sanguínea"), una grave infección con respuesta inflamatoria de todo el cuerpo que puede ser mortal y que necesita atención médica urgente.

Un efecto adverso común con el uso de Accofil es el dolor en los músculos o huesos (dolor musculoesquelético), que se puede aliviar tomando analgésicos convencionales. En pacientes

sometidos a trasplante de células madre o de médula ósea se puede producir enfermedad de injerto contra huésped (EICH): se trata de una reacción de las células del donante contra el paciente que recibe el trasplante; entre los signos y síntomas figuran erupción cutánea en las palmas de las manos o en las plantas de los pies y úlceras y llagas en la boca, intestino, hígado, piel o en los ojos, pulmones, vagina y articulaciones.

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

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):
- vómitos
- náuseas
- pérdida o debilitamiento del pelo (alopecia)
- cansancio (fatiga)
- dolor e hinchazón del revestimiento del tubo digestivo que va desde la boca hasta el ano (inflamación mucosa)
- disminución de las plaquetas, que reduce la capacidad de la sangre para coagularse (trombocitopenia)
- bajo recuento de glóbulos rojos (anemia)
- fiebre (pirexia)
- dolor de cabeza
- diarrea

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
- inflamación del pulmón (bronquitis)
- infección de las vías respiratorias superiores
- infección de las vías urinarias
- diminución del apetito
- dificultad para dormir (insomnio)
- mareos
- sensación reducida de sensibilidad, especialmente en la piel (hipoestesia)
- hormigueo o adormecimiento de las manos o los pies (parestesia)
- baja tensión arterial (hipotensión)
- alta tensión arterial (hipertensión)
- tos
- tos con sangre (hemoptisis)
- dolor en la boca y la garganta (dolor orofaríngeo)
- hemorragias nasales (epistaxis)
- estreñimiento
- dolor oral
- agrandamiento del hígado (hepatomegalia)
- erupción
- enrojecimiento de la piel (eritema)
- espasmos musculares
- dolor al orinar (disuria)
- dolor en el pecho
- dolor
- debilidad generalizada (astenia)
- sentirse mal en general (malestar general)
- hinchazón de las manos y los pies (edema periférico)
- aumento de ciertas enzimas de la sangre
- cambios en la química de la sangre
- reacción a la transfusión

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):
- aumento de los glóbulos blancos (leucocitosis)
- reacción alérgica (hipersensibilidad)
- rechazo de la médula ósea trasplantada (enfermedad de injerto contra huésped).
- altas concentraciones de ácido úrico en sangre que puede provocar gota (hiperuricemia) (aumento del ácido úrico en sangre)
- daño del hígado provocado por el bloqueo de las venas pequeñas dentro del hígado (enfermedad venooclusiva)
- los pulmones no funcionan como deben, provocando falta de aliento (fallo respiratorio)
- hinchazón o líquido en los pulmones (edema pulmonar)
- inflamación de los pulmones (neumopatía intersticial)
- anomalía radiográfica de los pulmones (infiltración pulmonar)
- sangrado en el pulmón (hemorragia pulmonar)
- falta de absorción de oxígeno en los pulmones (hipoxia)
- erupción cutánea escamosa (erupción máculopapular)
- enfermedad que provoca que los huesos sean menos densos, haciéndolos más débiles, más frágiles y con mayor probabilidad de romperse (osteoporosis)
- reacción en el lugar de la inyección

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

- inflamación de la aorta (el vaso sanguíneo grande que transporta sangre desde el corazón hasta el resto del cuerpo), ver sección 2.
- dolor intenso en huesos, pecho, intestino o articulaciones (crisis drepanocítica)
- reacción alérgica repentina con riesgo de muerte (reacción anafiláctica)
- dolor e hinchazón de las articulaciones, similar a la gota (pseudogota)
- cambio en como el organismo regula los líquidos corporales y que puede ocasionar hinchazón (alteraciones de volemia)
- inflamación de los vasos vasculares de la piel (vasculitis cutánea)
- lesiones dolorosas de color ciruela y con relieve en las extremidades, y a veces en la cara y cuello, junto con fiebre (Síndrome de Sweet)
- empeoramiento de la artritis reumatoide
- cambio raro de la orina
- disminución de la densidad ósea
- Formación de células sanguíneas fuera de la médula ósea (hematopoyesis extramedular)

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de Accofil

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

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

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

La jeringa se puede sacar de la nevera y dejarse a temperatura ambiente (pero a una temperatura no superior a 25ºC) durante un periodo único de hasta un máximo de 15 días y nunca superior a la fecha de caducidad de la etiqueta, Después de este periodo, el medicamento no se debe volver a refrigerar y se debe desechar.

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

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

No coloque la tapa en las agujas usadas, ya que puede pincharse accidentalmente. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Accofil

- El principio activo es filgrastim. Cada jeringa precargada contiene 12 MU (120 microgramos) de filgrastim en 0,2 ml lo que corresponde a 0,6 mg/ml.
- Los demás componentes son ácido acético, hidróxido de sodio, sorbitol (E420), polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Accofil es una solución transparente e incolora para inyección o infusión en una jeringa precargada marcado con 1/40 marcas impresas de 0,1 ml a 1 ml en el cilindro de la jeringa con una aguja para inyección. Cada jeringa precargada contiene 0,2 ml de solución.

Accofil está disponible en envases de 1, 3, 5, 7 y 10 jeringas precargadas, con o sin protector de seguridad para la aguja prefijada y gasas impregnadas en alcohol.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización
Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
España

Responsable de la fabricación
Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polonia

Accord Healthcare Single Member S.A.,
64th Km National Road Athens Lamia, Schimatari,
32009, Grecia

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

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

EL
Win Medica A.E.
Tel: +30 210 7488 821

Fecha de la última revisión de este prospecto:

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

---

La siguiente información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario:

Accofil no contiene conservantes. En vista de un posible riesgo de contaminación microbiana, las jeringas precargadas de Accofil son para un solo uso.

La exposición accidental a temperaturas de congelación hasta un máximo de 48 horas no afecta a la estabilidad de Accofil. Si la exposición supera las 48 horas o si se congela más de una vez, NO se debe usar Accofil.

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los factores estimulantes de colonias de granulocitos, el nombre del producto (Accofil) y el número de lote del producto administrado deben estar claramente registrados en el historial del paciente

Accofil no se debe diluir con cloruro de sodio. Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto con los mencionados a continuación. La dilución de filgrastim puede ser adsorbida por el vidrio y materiales plásticos excepto si se diluye como se menciona a continuación.

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

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

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

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

<u>Tras la dilución</u>

Se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución para perfusión diluida para su uso dentro de un máximo de 30 horas a 25 º C ± 2 ºC. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse de inmediato. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación previos a su uso son responsabilidad del usuario, y en general, no deben superar las 30 horas a 25 º C ± 2 ºC, salvo que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

<u>Uso de la jeringa recargada con protector de seguridad de la aguja</u>

El protector de seguridad cubre la aguja tras la inyección para evitar que se produzcan pinchazos con la aguja, Esto no afecta el funcionamiento normal de la jeringa.

Presione el vástago del émbolo y **empuje firmemente** al final de la inyección para asegurarse de que se ha completado el vaciado de la jeringa. Sujete firmemente la piel hasta que se haya completado la inyección. Mantenga la jeringa inmóvil y levante lentamente el pulgar de la cabeza del vástago. El vástago del émbolo se moverá hacia arriba con el pulgar y el muelle retraerá la aguja del sitio, dentro del protector de seguridad de la aguja.

Uso de la jeringa precargada sin protector de seguridad para la aguja

Administre la dosis siguiendo el protocolo estándar.

Nunca use una jeringa precargada que se haya dejado caer sobre una superficie dura.

Eliminación

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

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Accofil 70 MU/0,73 ml (0,96 mg/ml) solución inyectable y para perfusión en jeringa precargada
filgrastim

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

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Accofil y para qué se utiliza

Qué es Accofil

Accofil es un factor de crecimiento de los glóbulos blancos (factor estimulante de las colonias de granulocitos) y pertenece a un grupo de medicamentos denominados citocinas. Los factores de crecimiento son proteínas que se producen de manera natural en el organismo, pero también se pueden elaborar mediante biotecnología para su uso como medicamentos. Accofil actúa haciendo que la médula ósea produzca más glóbulos blancos.

Una reducción del número de glóbulos blancos (neutropenia) se puede producir por motivos diversos y hace que su cuerpo tenga menos posibilidades de luchar contra las infecciones. Accofil estimula la médula ósea para producir rápidamente nuevos glóbulos blancos.

Accofil se puede utilizar:
- para aumentar el número de glóbulos blancos tras el tratamiento con quimioterapia para ayudar a prevenir infecciones;
- para aumentar el número de glóbulos blancos tras un trasplante de médula ósea para ayudar a prevenir infecciones;
- antes de someterse a quimioterapia de altas dosis para que la médula ósea produzca más células madre que se pueden recoger y que se le pueden devolver después del tratamiento. Éstas pueden extraerse de usted mismo o de un donante. Las células madre regresarán luego a la médula ósea y producirán glóbulos;
- para aumentar el número de glóbulos blancos si padece neutropenia crónica grave para ayudarle a prevenir infecciones;
- en pacientes con infección por VIH avanzada para ayudar a reducir el riesgo de infecciones.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Accofil

No use Accofil

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

Advertencias y precauciones

Consulte con su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Accofil:

Antes de iniciar el tratamiento dígale a su médico si tiene:
- Anemia drepanocítica, accofil puede provocar crisis drepanocitaria.
- Osteoporosis (enfermedad de los huesos)

Informe a su médico inmediatamente durante el tratamiento con Accofil si:
- Tiene dolor en el abdomen (barriga) superior izquierdo, dolor debajo de las costillas izquierdas o en el extremo del hombro izquierdo (estos pueden ser síntomas de agrandamiento del bazo (esplenomegalia) o posiblemente ruptura del bazo.
- Nota hemorragia poco habitual o hematomas (estos pueden ser síntomas de menor número de plaquetas en sangre (trombocitopenia) con una capacidad reducida de coagular la sangre).
- Tiene signos repentinos de alergia tales como erupciones, picores o urticaria en la piel, hinchazón de la cara, labios, lengua u otras partes del cuerpo, falta de aliento, sibilancias (sonido silbante que se produce al respirar) o problemas al respirar ya que podrían ser signos de una reacción alérgica grave (hipersensibilidad).
- Experimenta hinchazón en la cara o los tobillos, sangre en la orina u orina de color marrón o nota que orina menos de lo habitual (glomerulitis).
- Si tiene síntomas de inflamación de la aorta (el vaso sanguíneo grande que transporta sangre desde el corazón hasta el resto del cuerpo) esto rara vez se ha notificado en pacientes con cáncer y en donantes sanos. Los síntomas pueden incluir fiebre, dolor abdominal, malestar general, dolor de espalda y marcadores inflamatorios aumentados. Informe a su médico si presenta estos síntomas

Pérdida de respuesta a filgrastim
Si experimenta una pérfida de respuesta o fallo al mantener la respuesta con el tratamiento con filgrastim, su médico investigará los motivos incluyendo si ha desarrollado anticuerpos que neutralizan la actividad de filgrastim.

Su médico puede querer monitorizarle estrechamente, ver sección 4 del prospecto.

Si es un paciente con neutropenia crónica grave, puede tener el riesgo de desarrollar cáncer de la sangre (leucemia, síndrome mielodisplásico (SMD). Debe hablar con su médico sobre los riesgos de desarrollar cáncer de la sangre y qué análisis se deben hacer. Si desarrolla o tiene probabilidad de desarrollar cáncer de la sangre, no debe usar Accofil, a menos que se lo indique su médico. Si es donante de células madre, debe tener entre 16 y 60 años.

Tenga especial cuidado con otros productos que estimulan los leucocitos
Accofil es uno del grupo de productos que estimula la producción de leucocitos. Su profesional sanitario deberá registrar siempre el producto exacto que está usando.

Otros medicamentos y Accofil

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Embarazo y lactancia
Accofil no se ha probado en mujeres embarazadas o lactancia.

Accofil no está recomendado durante el embarazo.

Es importante decirle a su médico si:

- está embarazada o en periodo de lactancia;
- cree que puede estar embarazada; o
- tiene intención de quedarse embarazada.

Si se queda embarazada durante el tratamiento con Accofil, informe a su médico.

A menos que su médico le indique lo contrario, debe interrumpir la lactancia si utiliza Accofil.

Conducción y uso de máquinas

Accofil puede influir levemente en su capacidad para conducir o manejar máquinas. Este medicamento puede ocasionar mareos. Es aconsejable esperar y ver cómo se siente después de tomar Accofil y antes de conducir o manejar máquinas.

Accofil contiene sodio

Este medicamento también contiene sodio a menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por dosis, es decir, esencialmente "exento de sodio".

Accofil contiene sorbitol

Este medicamento contiene 50 ml de sorbitol por ml. El sorbitol es una fuente de fructosa. Si usted (o su hijo) padecen intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), una enfermedad genética rara, no deben recibir este medicamento. Los pacientes con IHF no pueden descomponer la fructosa, lo que puede provocar efectos adversos graves.

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

Alergia al caucho natural (látex). La cubierta de la aguja de la jeringa precargada contiene caucho natural seco (un derivado del látex) que puede provocar una reacción alérgica grave.

3. Cómo usar Accofil

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

¿Cómo se administra Accofil y qué cantidad debo usar?

Accofil habitualmente se administra como una inyección diaria en el tejido situado justo debajo de la piel (es lo que se llama una inyección subcutánea). También se puede administrar como una inyección diaria lenta en la vena (lo que se conoce como infusión intravenosa). La dosis habitual varía en función de su enfermedad y peso. Su médico le indicará la cantidad de Accofil que debe usar.

Pacientes sometidos a un trasplante de médula ósea tras quimioterapia:

Normalmente recibirá su primera dosis de Accofil al menos 24 horas después de la quimioterapia y al menos 24 horas después del trasplante de médula ósea.

Usted, o las personas que le cuidan, pueden aprender a administrar inyecciones subcutáneas para que pueda continuar el tratamiento en casa. Sin embargo, no debe intentarlo a menos que su médico le haya enseñado antes.

¿Durante cuánto tiempo tendré que tomar Accofil?

Deberá tomar Accofil hasta que su recuento de glóbulos blancos sea normal. Se le realizarán análisis de sangre periódicos para controlar el número de glóbulos blancos de su organismo. Su médico le indicará durante cuánto tiempo deberá tomar Accofil.

Uso en niños y adolescentes
Accofil se utiliza para tratar a niños y adolescentes que están recibiendo quimioterapia o que padecen una disminución grave del recuento de glóbulos blancos (neutropenia). La posología en niños y adolescentes que reciben quimioterapia es la misma que para los adultos.

Información para autoinyectarse

Esta sección contiene información sobre cómo administrarse a uno mismo una inyección de Accofil. Es importante que no trate de administrarse una inyección sin haber recibido la formación necesaria por parte de su médico o enfermero. Si no está seguro de poder inyectarse o si tiene cualquier duda, consulte a su médico o enfermero.

¿Cómo he de inyectarme Accofil?
Deberá administrarse la inyección en el tejido justo bajo la piel. Esto se conoce como inyección subcutánea. La inyección deberá administrarse todos los días aproximadamente a la misma hora.

Equipo necesario
Para ponerse una inyección subcutánea, necesitará:
- una jeringa precargada de Accofil y
- gasa impregnada con alcohol o similar.

¿Qué debo hacer antes de administrarme una inyección subcutánea de Accofil?
Asegurarse de que la cubierta de la aguja permanece en la jeringa hasta justo antes de estar preparado para inyectarse
a. Sacar la jeringa precargada de Accofil del frigorífico.
b. Comprobar la fecha de caducidad que indica la jeringa precargada (CAD). No usarla si la fecha es superior al último día del mes que aparece o si se ha mantenido fuera del frigorífico durante más de 15 días o ha caducado de otro modo.
c. Comprobar la apariencia de Accofil. Debe ser un líquido transparente e incoloro. Si hay partículas en el interior, no debe utilizarlo.
d. Para una inyección más cómoda, deje reposar la jeringa precargada durante 30 minutos a temperatura ambiente o sostenga la jeringa precargada con suavidad en sus manos durante unos minutos. No caliente Accofil de otra manera (por ejemplo, **no** lo caliente en un microondas ni en agua caliente)
e. ***Lávese las manos cuidadosamente***.
f. Buscar un lugar cómodo y bien iluminado y colocar todo lo necesario al alcance (la jeringa precargada de Accofil, y la gasa impregnada con alcohol).

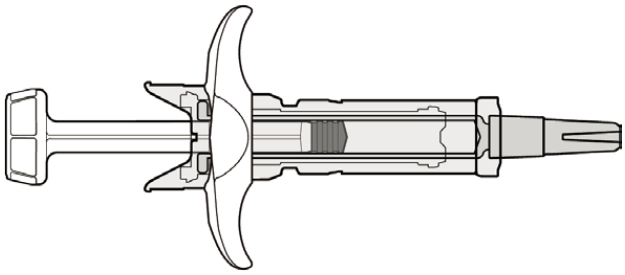
¿Cómo debo preparar la inyección de Accofil?

Antes de inyectar Accofil hay que:
Nunca use una jeringa precargada que se haya dejado caer sobre una superficie dura.

Paso 1: Verificar la integridad del sistema

Se debe asegurar que el sistema esté intacto y no presente daños. No use el producto si lo ve dañado (si la jeringa o el protector de la aguja están rotos) o con componentes sueltos, o si el protector de la aguja está en posición abierta como se muestra en la Figura 9, porque esto indica que el sistema ya ha sido accionado. En general, el producto no debe usarse si no se ajusta a la Figura 1. De ser así, el producto deberá desecharse en un recipiente para eliminar residuos biológicos peligrosos.

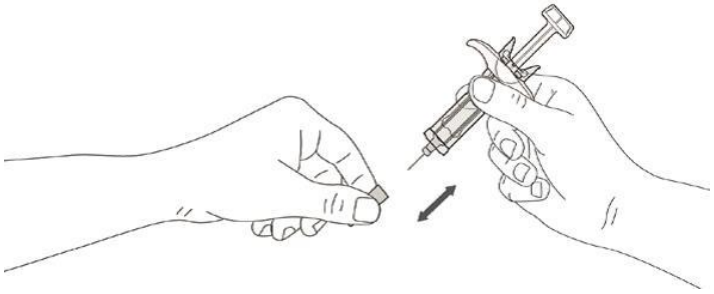
Figura 1



Paso 2: Retirar el protector de la aguja

1. Retirar el protector de la aguja según se indica en la Figura 2. Sujete el protector de la aguja con una mano, con la aguja apuntando en dirección opuesta a usted y sin tocar el émbolo de la jeringa. Quite el protector de la aguja con la otra mano. Tras hacerlo, deseche la tapa protectora en un recipiente para eliminar residuos biológicos peligrosos
2. Usted puede notar una pequeña burbuja de aire en la jeringa precargada. No es necesario eliminar la burbuja de aire antes de la inyección. La inyección de la solución con la burbuja de aire es inofensiva.
3. La jeringa puede contener más líquido del que necesita. Use la escala de la jeringa como se indica a continuación para ajustar la dosis correcta de Accofil que su médico le ha recetado. Expulse el líquido innecesario empujando el émbolo hasta el número (ml) de la jeringa que corresponde con la dosis recetada.
4. Compruebe de nuevo que la dosis de Accofil es la correcta.
5. Ahora puede utilizar la jeringa precargada.

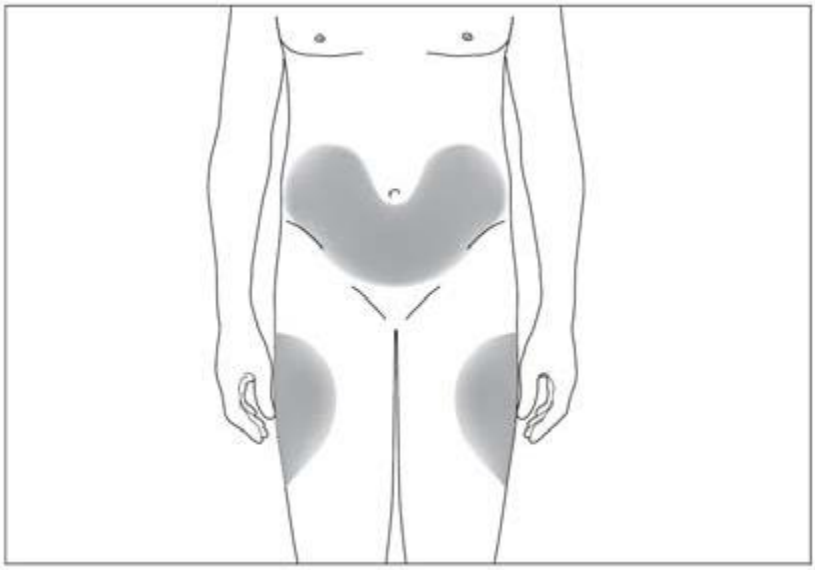
Figura 2



¿En qué lugar debo poner la inyección?

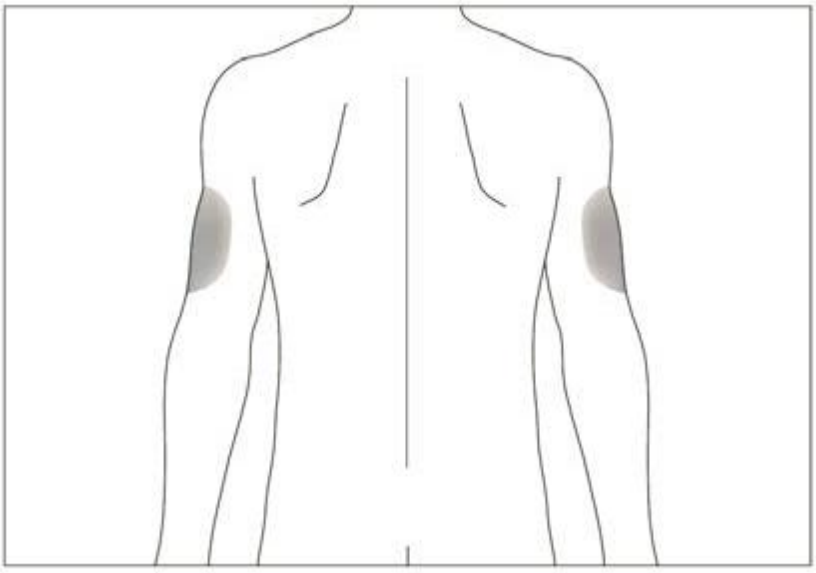
Los sitios más adecuados para la inyección son:
- La parte superior de los muslos, y
- El abdomen, excepto la zona alrededor del ombligo (ver Figura 3).

Figura 3



Si alguien le administra la inyección también podrá utilizar la parte posterior de sus antebrazos (ver Figura 4).

Figura 4



Para evitar el riesgo de dolor en un punto concreto es mejor cambiar cada día el lugar de la inyección.

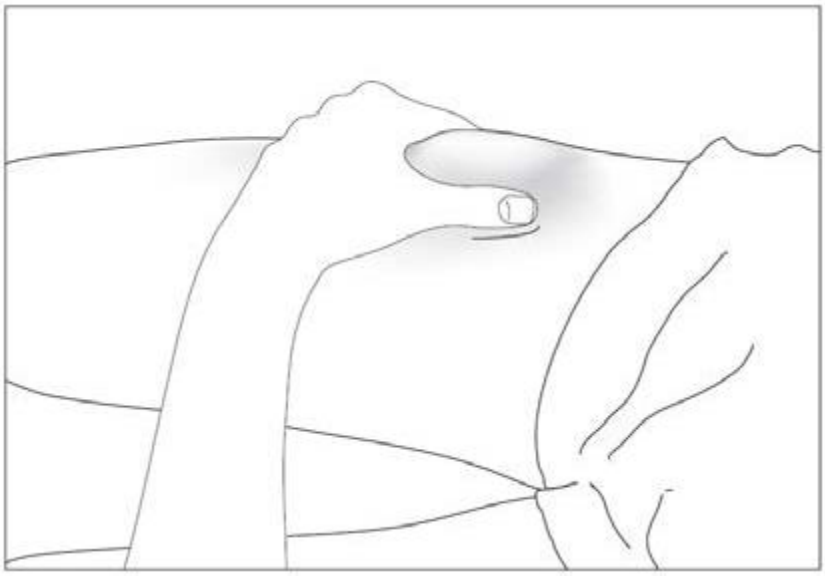
Paso 3: Insertar la aguja

- Con una mano pellizque levemente la piel en el lugar de inyección;
- Con la otra mano inserte la aguja en el lugar de inyección sin tocar el émbolo de la jeringa (con un ángulo de 45 a 90°). (Ver Figuras 6 y 7)

¿Cómo debo inyectarme?

Desinfecte el lugar de la inyección usando una gasa con alcohol y pellizcar la piel entre el pulgar y el índice, sin apretar (ver Figura 5).

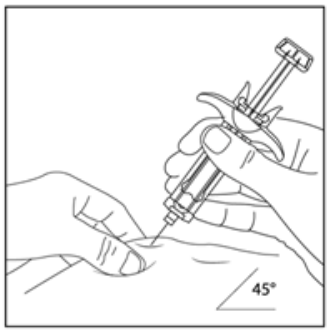
Figura 5



Jeringa precargada sin protector de seguridad para la aguja

a. Inserte la aguja totalmente en la piel tal como le indicó su enfermero o su médico (véase la Figura 6)
b. Tire ligeramente del émbolo para comprobar que no se haya pinchado un vaso sanguíneo. Si ve sangre en la jeringa, retire la aguja y vuelva a insertarla en otro lugar.
c. Manteniendo la piel pellizcada, empuje el émbolo lentamente hasta haber administrado toda la dosis, hasta que el émbolo ya no pueda seguir avanzando. ¡No deje de presionar el émbolo!
d. Sólo inyecte la dosis recetada por su médico.
e. Tras inyectar el líquido, retire la aguja manteniendo la presión en el émbolo, y luego suelte la piel.
f. Coloque la jeringa en el recipiente especial para su desecho. Cada jeringa es para una sola inyección.

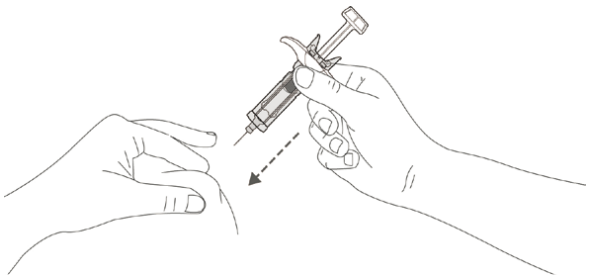
Figura 6



Jeringa precargada con protector de seguridad para la aguja

- Insertar completamente la aguja en la piel tal como le indicó su enfermero o médico.
- Tirar ligeramente del émbolo para comprobar que no se ha pinchado un vaso sanguíneo. Si se ve sangre en la jeringa, retirar la aguja y vuelva a insertarla en otro lugar.
- Inyecte únicamente la dosis que le ha indicado su médico siguiendo las instrucciones de abajo.

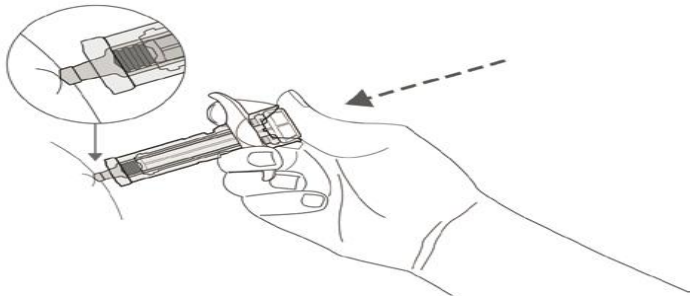
Figura 7



Paso 4: Inyección

Coloque el pulgar en el extremo del émbolo. Presione la varilla del émbolo y empuje firmemente para asegurar que la jeringa se vacíe por completo (ver Figura 8). Sujete la piel también firmemente hasta completar la administración.

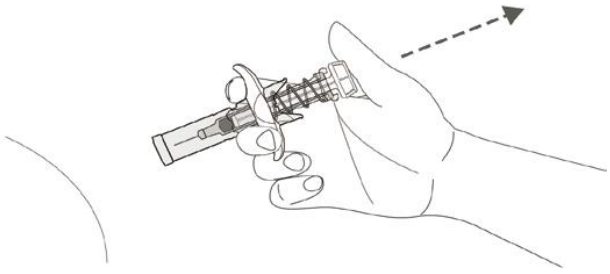
Figura 8



Paso 5: Protección contra pinchazos accidentales

El sistema de seguridad se activa cuando el émbolo se empuja hasta el final:
- Sin mover la jeringa, levante lentamente el pulgar del extremo del émbolo;
- El émbolo subirá con el pulgar y el muelle retraerá la aguja del lugar de inyección hacia el interior del protector de seguridad de la misma (ver Figura 9).

Figura 9



Recuerde
Si tiene cualquier duda, pida ayuda y consejos a su médico o enfermero.

Cómo desechar las jeringas usadas
- El protector de seguridad de la aguja evita pinchazos con la aguja tras su uso, y por lo tanto, no se necesitan precauciones especiales para su eliminación. Elimine la jeringa de la forma indicada por su médico, enfermero o farmacéutico.

Si usa más Accofil del que debe

No aumente la dosis que le ha dado su médico. Si cree que se ha inyectado más Accofil de lo debido, póngase en contacto consu médico lo antes posible.

Si olvidó usar Accofil

Si se ha saltado una inyección o se ha inyectado demasiado poco, póngase en contacto con su médico lo antes posible para discutir cuándo debe inyectarse la siguiente dosis. No tome una dosis doble para compensar una inyección olvidada.

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

4. Posibles efectos adversos

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

Por favor, informe a su médico de inmediato durante el tratamiento:

- Si experimenta una reacción alérgica con debilidad, descenso de la presión sanguínea, dificultad para respirar, hinchazón en la cara (anafilaxia), exantema cutáneo, erupción cutánea (urticaria), hinchazón en la cara, labios, boca, lengua o garganta (angioedema) y falta de aliento (disnea).
- Si experimenta lesión renal (glomerulonefritis). Se han observado lesiones renales en pacientes que recibieron Accofil. Llame a su médico inmediatamente si experimenta hinchazón en la cara o los tobillos, sangre en la orina u orina de color marrón o si nota que orina menos de lo habitual.
- Si experimenta tos, fiebre y dificultad para respirar (disnea), ya que esto puede ser un signo de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).
- Si nota dolor en la parte superior izquierda del abdomen, dolor debajo de la cavidad torácica izquierda o dolor en el extremo del hombro, ya que puede haber un problema con su bazo (agrandamiento del bazo (esplenomegalia) o ruptura del bazo).
- Si está en tratamiento por neutropenia crónica grave y tiene sangre en la orina (hematuria). Su médico le puede analizar la orina periódicamente si experimenta este efecto adverso o si se encuentran proteínas en su orina (proteinuria).
- Si usted experimenta alguno de los siguientes efectos adversos o una combinación de los mismos: inflamación o hinchazón, que puede estar asociada con reducción de la frecuencia de la micción, dificultad para respirar, hinchazón abdominal y sensación de saciedad, y una sensación general de cansancio Estos síntomas por lo general se desarrollan rápidamente.

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

- Si experimenta una combinación de cualquiera de los siguientes síntomas:
  - fiebre o escalofríos, o sensación de mucho frío, frecuencia cardíaca alta, confusión o desorientación, falta de aliento, mucho dolor o malestar y piel sudorosa y pegajosa.

Estos podrían ser los síntomas de una afección denominada "sepsis" (también denominada "intoxicación sanguínea"), una grave infección con respuesta inflamatoria de todo el cuerpo que puede ser mortal y que necesita atención médica urgente.

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

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

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):
- vómitos
- náuseas
- pérdida o debilitamiento del pelo (alopecia)
- cansancio (fatiga)
- dolor e hinchazón del revestimiento del tubo digestivo que va desde la boca hasta el ano (inflamación mucosa)
- disminución de las plaquetas, que reduce la capacidad de la sangre para coagularse (trombocitopenia)
- bajo recuento de glóbulos rojos (anemia)
- fiebre (pirexia)
- dolor de cabeza
- diarrea

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
- inflamación del pulmón (bronquitis)
- infección de las vías respiratorias superiores
- infección de las vías urinarias
- diminución del apetito
- dificultad para dormir (insomnio)
- mareos
- sensación reducida de sensibilidad, especialmente en la piel (hipoestesia)
- hormigueo o adormecimiento de las manos o los pies (parestesia)
- baja tensión arterial (hipotensión)
- alta tensión arterial (hipertensión)
- tos
- tos con sangre (hemoptisis)
- dolor en la boca y la garganta (dolor orofaríngeo)
- hemorragias nasales (epistaxis)
- estreñimiento
- dolor oral
- agrandamiento del hígado (hepatomegalia)
- erupción
- enrojecimiento de la piel (eritema)
- espasmos musculares
- dolor al orinar (disuria)
- dolor en el pecho
- dolor
- debilidad generalizada (astenia)
- sentirse mal en general (malestar general)
- hinchazón de las manos y los pies (edema periférico)
- aumento de ciertas enzimas de la sangre
- cambios en la química de la sangre
- reacción a la transfusión

Efectos adversos poco frecuentes (Pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- aumento de los glóbulos blancos (leucocitosis)
- reacción alérgica (hipersensibilidad)

- rechazo de la médula ósea trasplantada (enfermedad de injerto contra huésped).
- altas concentraciones de ácido úrico en sangre que puede provocar gota (hiperuricemia) (aumento del ácido úrico en sangre)
- daño del hígado provocado por el bloqueo de las venas pequeñas dentro del hígado (enfermedad venooclusiva)
- los pulmones no funcionan como deben, provocando falta de aliento (fallo respiratorio)
- hinchazón o líquido en los pulmones (edema pulmonar)
- inflamación de los pulmones (neumopatía intersticial)
- anomalía radiográfica de los pulmones (infiltración pulmonar)
- sangrado en el pulmón (hemorragia pulmonar)
- falta de absorción de oxígeno en los pulmones (hipoxia)
- erupción cutánea escamosa (erupción máculopapular)
- enfermedad que provoca que los huesos sean menos densos, haciéndolos más débiles, más frágiles y con mayor probabilidad de romperse (osteoporosis)
- reacción en el lugar de la inyección

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

- inflamación de la aorta (el vaso sanguíneo grande que transporta sangre desde el corazón hasta el resto del cuerpo), ver sección 2.
- dolor intenso en huesos, pecho, intestino o articulaciones (crisis drepanocítica)
- reacción alérgica repentina con riesgo de muerte (reacción anafiláctica)
- dolor e hinchazón de las articulaciones, similar a la gota (pseudogota)
- cambio en como el organismo regula los líquidos corporales y que puede ocasionar hinchazón (alteraciones de volemia)
- inflamación de los vasos vasculares de la piel (vasculitis cutánea)
- lesiones dolorosas de color ciruela y con relieve en las extremidades, y a veces en la cara y cuello, junto con fiebre (Síndrome de Sweet)
- empeoramiento de la artritis reumatoide
- cambio raro de la orina
- disminución de la densidad ósea
- Formación de células sanguíneas fuera de la médula ósea (hematopoyesis extramedular)

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de Accofil

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

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

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

La jeringa se puede sacar de la nevera y dejarse a temperatura ambiente (pero a una temperatura no superior a 25ºC), durante un periodo único de hasta un máximo de 15 días y nunca superior a la fecha de caducidad de la etiqueta, Después de este periodo, el medicamento no se debe volver a refrigerar y se debe desechar.

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

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

No coloque la tapa en las agujas usadas, ya que puede pincharse accidentalmente. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Accofil

- El principio activo es filgrastim. Cada jeringa precargada contiene 70 MU (700 microgramos) de filgrastim en 0,73 ml lo que corresponde a 0,96 mg/ml.
- Los demás componentes son ácido acético, hidróxido de sodio, sorbitol (E420), polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Accofil es una solución transparente e incolora para inyección o infusión en una jeringa precargada marcado con 1/40 marcas impresas de 0,1 ml a 1 ml en el cilindro de la jeringa con una aguja para inyección. Cada jeringa precargada contiene 0,73 ml de solución.

Accofil está disponible en envases de 1, 3, 5, 7 y 10 jeringas precargadas, con o sin protector de seguridad para la aguja prefijada y gasas impregnadas en alcohol.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización
Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
España

Responsable de la fabricación
Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polonia

Accord Healthcare Single Member S.A.,
64th Km National Road Athens Lamia, Schimatari,
32009, Grecia

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

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

EL
Win Medica A.E.
Tel: +30 210 7488 821

Fecha de la última revisión de este prospecto:

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

---

La siguiente información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario:

Accofil no contiene conservantes. En vista de un posible riesgo de contaminación microbiana, las jeringas precargadas de Accofil son para un solo uso.

La exposición accidental a temperaturas de congelación hasta un máximo de 48 horas no afecta a la estabilidad de Accofil. Si la exposición supera las 48 horas o si se congela más de una vez, NO se debe usar Accofil.

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los factores estimulantes de colonias de granulocitos, el nombre del producto (Accofil) y el número de lote del producto administrado deben estar claramente registrados en el historial del paciente

Accofil no se debe diluir con cloruro de sodio. Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto con los mencionados a continuación. La dilución de filgrastim puede ser adsorbida por el vidrio y materiales plásticos excepto si se diluye como se menciona a continuación.

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

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

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

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

Tras la dilución

Se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución para perfusión diluida para su uso dentro de un máximo de 30 horas a 25 º C ± 2 ºC. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse de inmediato. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación previos a su uso son responsabilidad del usuario, y en general, no deben superar las 30 horas a 25 º C ± 2 ºC, salvo que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

Uso de la jeringa recargada con protector de seguridad de la aguja

El protector de seguridad cubre la aguja tras la inyección para evitar que se produzcan pinchazos con la aguja, Esto no afecta el funcionamiento normal de la jeringa. Presione el vástago del émbolo y **empuje firmemente** al final de la inyección para asegurarse de que se ha completado el vaciado de la jeringa. Sujete firmemente la piel hasta que se haya completado la inyección. Mantenga la jeringa inmóvil y levante lentamente el pulgar de la cabeza del vástago. El vástago del émbolo se moverá

hacia arriba con el pulgar y el muelle retraerá la aguja del sitio, dentro del protector de seguridad de la aguja.

Uso de la jeringa precargada sin protector de seguridad para la aguja

Administre la dosis siguiendo el protocolo estándar.
Nunca use una jeringa precargada que se haya dejado caer sobre una superficie dura.

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