

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita contiene 30 milioni di unità (MU)/300 microgrammi (µg) di filgrastim in 0,5 mL (0,6 mg/mL) di soluzione iniettabile o per infusione.

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

Eccipiente con effetti noti:

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in siringa preriempita

Concentrato per soluzione per infusione in siringa preriempita

Soluzione limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

Accofil è indicato per la mobilitazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC).

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

Posologia

Chemioterapia citotossica standard

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

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

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

Pazienti sottoposti a terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo

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

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

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

ANC = Conta assoluta dei neutrofili

Per la mobilitazione delle PBPC nei pazienti sottoposti a terapia mielosoppressiva o mieloablativa seguita da trapianto di PBPC autologhe

La dose raccomandata di filgrastim per la mobilitazione delle PBPC, quando usato da solo, è di 1,0 MU (10 µg)/kg/die per 5-7 giorni consecutivi. Periodo di effettuazione delle leucoaferesi: sono spesso sufficienti 1 o 2 leucoaferesi nei giorni 5 e 6. In altri casi possono essere necessarie ulteriori leucoaferesi. La somministrazione di filgrastim deve proseguire fino all'ultima leucoaferesi.

La dose raccomandata di filgrastim per la mobilitazione delle PBPC dopo chemioterapia mielosoppressiva è di 0,5 MU/ (5 µg/kg/die dal primo giorno dopo il completamento della chemioterapia fino a quando l'atteso nadir dei neutrofili sia stato superato e la conta dei neutrofili sia tornata a un livello normale. La leucoaferesi deve essere effettuata nel periodo in cui l'ANC aumenta

da $< 0,5 \times 10^9/L$ a $> 5,0 \times 10^9/L$. Nei pazienti non sottoposti a chemioterapia estensiva, un'unica leucoaferesi è spesso sufficiente. In altri casi sono raccomandate ulteriori leucoaferesi.

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

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

Pazienti con neutropenia cronica severa (NCS)

Neutropenia congenita

La dose iniziale raccomandata è di 1,2 MU (12 µg)/kg/die in dose singola o suddivisa in più dosi.

Neutropenia idiopatica o ciclica

La dose iniziale raccomandata è di 0,5 MU (5 µg)/kg/die in dose singola o suddivisa in più dosi.

Modifiche della dose

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

Pazienti con infezione da HIV

Recupero della neutropenia

La dose iniziale raccomandata di filgrastim è 0,1 MU (1 µg/kg/die con aumenti graduali fino a un massimo di 0,4 MU (4 µg) /kg/die fino al raggiungimento e al mantenimento di una conta dei neutrofili normale ($ANC > 2,0 \times 10^9/L$). Negli studi clinici, più del 90% dei pazienti ha risposto a queste dosi, ottenendo il recupero della neutropenia in un periodo mediano di 2 giorni. In un piccolo numero di pazienti (<10%), sono state richieste dosi fino a 1,0 (10 µg/kg/die per ottenere il recupero della neutropenia.

Mantenimento della conta dei neutrofili normale

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

Popolazione speciale

Anziani

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

Pazienti con compromissione renale

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

Uso pediatrico nella NCS e patologie maligne

Il 65% dei pazienti studiati nel programma di sperimentazioni sulla NCS aveva meno di 18 anni di età. L'efficacia del trattamento è risultata chiara per questo gruppo di età, che includeva la maggior parte dei pazienti con neutropenia congenita. Non si sono osservate differenze nei profili di sicurezza per i pazienti pediatrici trattati per NCS.

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

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

Modo di somministrazione

Chemioterapia citotossica standard

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

In pazienti trattati con terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo

Filgrastim può essere somministrato per infusione endovenosa della durata di 30 minuti o 24 ore, o per infusione continua sottocutanea di 24 ore. Filgrastim deve essere diluito in 20 mL di una soluzione per infusione di glucosio al 5% (vedere il paragrafo 6.6).

Per la mobilizzazione delle PBPC in pazienti sottoposti a terapia mielosoppressiva o mieloablativa seguita da trapianto autologo di PBPC

Filgrastim può essere somministrato come infusione continua sottocutanea della durata di 24 ore oppure come iniezione sottocutanea.

Per le infusioni, filgrastim deve essere diluito in 20 mL di soluzione di glucosio al 5% (vedere il paragrafo 6.6).

Filgrastim per la mobilizzazione delle PBPC dopo chemioterapia mielosoppressiva

Filgrastim deve essere somministrato tramite iniezione sottocutanea.

Per la mobilizzazione delle PBPC nei donatori sani prima del trapianto delle PBPC allogeniche

Filgrastim deve essere somministrato tramite iniezione sottocutanea.

In pazienti con neutropenia cronica grave (NCS)

Per neutropenia congenita, idiopatica o ciclica, filgrastim deve essere somministrato per via sottocutanea.

In pazienti con infezione da HIV

Per il recupero della neutropenia e il mantenimento della conta dei neutrofili normale: filgrastim deve essere somministrato per iniezione sottocutanea.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di aumentare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome commerciale e il numero di lotto del prodotto somministrato deve essere riportato chiaramente.

Avvertenze speciali e precauzioni in tutte le indicazioni

Ipersensibilità

Nei pazienti trattati con filgrastim è stata osservata ipersensibilità, tra cui reazioni anafilattiche, che si verifica durante la terapia iniziale o successiva. La terapia con filgrastim deve essere interrotta permanentemente nei pazienti che mostrano un'ipersensibilità clinicamente significativa. Filgrastim non deve essere somministrato ai pazienti con anamnesi di ipersensibilità a filgrastim o pegfilgrastim.

Reazioni avverse polmonari

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

Glomerulonefrite

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

Sindrome da aumentata permeabilità capillare

Dopo somministrazione di G-CSF è stata riportata la sindrome da aumentata permeabilità capillare, che può essere fatale se il trattamento è ritardato, ed è caratterizzata da ipotensione, ipoalbuminemia, edema e emoconcentrazione. I pazienti che sviluppano i sintomi della sindrome da aumentata permeabilità capillare devono essere strettamente monitorati e ricevere il trattamento sintomatico standard, che può comprendere la necessità di terapia intensiva (vedere paragrafo 4.8).

Splenomegalia e rottura splenica

Casi di splenomegalia e di rottura splenica generalmente asintomatici sono stati riportati in pazienti e donatori sani dopo somministrazione di filgrastim. Alcuni casi di rottura splenica hanno avuto esito fatale. Pertanto, il volume della milza deve essere controllato con attenzione (ad es. mediante esame fisico, ecografia). Una diagnosi di rottura splenica deve essere presa in considerazione nei donatori e/o nei pazienti che lamentano dolore alla zona addominale superiore sinistra o dolore all'apice della spalla. Nei pazienti con neutropenia cronica si è osservato il rallentamento o l'arresto dell'ingrossamento della milza in seguito alla riduzione della dose di filgrastim, e nel 3% dei pazienti è stata necessaria una splenectomia.

Proliferazione di cellule maligne

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

Sindrome mielodisplastica o leucemia mieloide cronica

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

Leucemia mieloide acuta

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

Trombocitopenia

Trombocitopenia è stata riportata in pazienti trattati con filgrastim. La conta piastrinica deve essere attentamente monitorata, in particolare durante le prime settimane della terapia con filgrastim. Deve essere considerata l'interruzione temporanea del trattamento o la riduzione della dose di filgrastim in pazienti con neutropenia cronica grave che sviluppano trombocitopenia (conta piastrinica < 100 x 10⁹/L).

Leucocitosi

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

Immunogenicità

Come per tutte le proteine terapeutiche, sussiste un potenziale di immunogenicità. I tassi di generazione di anticorpi a filgrastim sono generalmente bassi. Gli anticorpi leganti si sviluppano come atteso con tutti i farmaci biologici; tuttavia al momento non sono stati associati ad un'azione neutralizzante.

Aortite

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

Avvertenze speciali e precauzioni correlate alle co-morbidità

Precauzioni particolari nel tratto falcemico e nell'anemia falciforme

Nei pazienti con tratto falcemico o anemia falciforme trattati con filgrastim sono state descritte crisi falciformi, in alcuni casi fatali. Nei pazienti con tratto falcemico o con anemia falciforme il medico deve usare cautela nel prescrivere filgrastim.

Osteoporosi

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

Precauzioni particolari nei pazienti oncologici

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

Rischi associati alla chemioterapia ad alte dosi

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

Effetto della chemioterapia su eritrociti e trombociti

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

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

Sindrome mielodisplastica e leucemia mieloide acuta in pazienti con tumore al seno e al polmone

Nell'ambito di studi osservazionali post-marketing, la sindrome mielodisplastica (SMD) e la leucemia mieloide acuta (LMA) sono state associate all'uso di pegfilgrastim, un medicinale alternativo al G-CSF, in associazione alla chemioterapia e/o alla radioterapia in pazienti affetti da tumore al seno e al polmone. Non è stata osservata un'associazione simile tra filgrastim e SMD/LMA. Tuttavia, le pazienti con tumore al seno e quelle con tumore ai polmoni devono essere monitorate per individuare segni e sintomi di SMD/LMA.

Altre precauzioni particolari

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

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

Nei pazienti trattati con G-CSF dopo trapianto allogenico di midollo osseo sono stati descritti casi di malattia del trapianto verso l'ospite (GvHD) e decessi (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

L'aumento dell'attività emopoietica del midollo osseo in risposta alla terapia con fattore di crescita è stato associato ad anomalie transitorie nelle scansioni ossee. Tale circostanza deve essere tenuta in considerazione nell'interpretazione delle immagini ossee.

Precauzioni particolari nei pazienti sottoposti a mobilizzazione delle PBPC

Mobilizzazione

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

Esposizione pregressa ad agenti citotossici

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

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

Valutazione della raccolta di cellule progenitrici

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

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

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

Precauzioni particolari in donatori sani sottoposti a mobilizzazione delle PBPC

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

La mobilizzazione delle PBPC deve essere presa in considerazione esclusivamente nei donatori che soddisfano gli abituali criteri di eleggibilità, clinici e di laboratorio, alla donazione di cellule staminali, prestando particolare attenzione ai valori ematologici e alla presenza di malattie infettive. La sicurezza e l'efficacia di filgrastim non sono state determinate in donatori sani di età inferiore a 16 anni o superiore a 60 anni.

Nel 35% dei soggetti studiati è stata riscontrata una trombocitopenia transitoria (piastrine $< 100 \times 10^9/L$) dopo somministrazione di filgrastim e leucoaferesi. Tra questi, sono stati descritti due casi con piastrine $< 50 \times 10^9/L$, attribuiti alla procedura di leucoaferesi. Se fosse necessaria più di una leucoaferesi, i donatori con piastrine $< 100 \times 10^9/L$ prima della leucoaferesi devono essere controllati con particolare attenzione; in generale, l'aferesi non deve essere effettuata se il numero di piastrine è $< 75 \times 10^9/L$.

La leucoaferesi non deve essere effettuata nei donatori in terapia con anticoagulanti o che presentano

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

Precauzioni particolari nei riceventi di PBPC allogeniche mobilizzate con filgrastim

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

Precauzioni particolari nei pazienti con NCS

Filgrastim non deve essere somministrato a pazienti affetti da neutropenia congenita grave che sviluppino leucemia o che manifestino evoluzione a leucemia.

Emocromo

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

Trasformazione in leucemia o sindrome mielodisplastica

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

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

Altre precauzioni particolari

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

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

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

Precauzioni particolari nei pazienti con infezione da HIV

Emocromo

La conta assoluta di neutrofili (ANC) deve essere controllata frequentemente, in particolare nelle prime settimane di terapia con filgrastim. Alcuni pazienti possono rispondere molto rapidamente e con un considerevole incremento della conta dei neutrofili alla dose iniziale di filgrastim. Si raccomanda di determinare quotidianamente l'ANC nei primi 2-3 giorni di somministrazione di filgrastim. Successivamente, si raccomanda di determinare l'ANC almeno due volte alla settimana nelle prime due settimane e, successivamente, una volta alla settimana o a settimane alterne durante la terapia di mantenimento. In caso di somministrazione intermittente di 30 MU (300 µg)/die di

filgrastim si possono verificare ampie fluttuazioni nel tempo dell'ANC. Per determinare il valore minimo o nadir dell'ANC di un paziente, si raccomanda di prelevare i campioni di sangue destinati alla determinazione dell'ANC immediatamente prima della somministrazione prevista di filgrastim.

Rischi associati ad alte dosi di medicinali mielosoppressivi

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

Infezioni e neoplasie maligne che inducono mielosoppressione

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

Tutti i pazienti

Accofil contiene l'eccipiente sorbitolo (E420). Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale se non strettamente necessario.

Nei bambini con meno di 2 anni di età può non essere ancora diagnosticata l'intolleranza ereditaria al fruttosio. I medicinali contenenti sorbitolo/fruttosio somministrati per via endovenosa possono mettere in pericolo la vita e devono essere controindicati in questi pazienti a meno che il bisogno clinico sia evidente e non ci siano alternative terapeutiche disponibili.

Deve essere raccolta la storia clinica dei pazienti con particolare attenzione ai sintomi di intolleranza ereditaria al fruttosio prima di somministrare questo medicinale.

Accofil contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, ovvero è essenzialmente 'senza sodio'.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di filgrastim in donne in gravidanza non ci sono o sono in numero limitato. Gli studi condotti negli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva. Nei conigli si è osservata una maggiore incidenza di perdita degli embrioni per multipli elevati rispetto all'esposizione clinica e in presenza di tossicità materna (vedere paragrafo 5.3). Nella letteratura sono descritti casi nei quali è stato dimostrato il passaggio trans-placentare di filgrastim nelle donne in gravidanza. L'uso di filgrastim durante la gravidanza non è raccomandato.

Allattamento

Non è noto se filgrastim/metaboliti vengano escreti nel latte umano. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Si dovrà decidere se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con filgrastim, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la madre.

Fertilità

Filgrastim non ha influito sulla prestazione riproduttiva o sulla fertilità nei ratti di entrambi i sessi (vedere paragrafo 5.3).

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

Accofil ha modesti effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

In seguito alla somministrazione di Accofil, il paziente può accusare la comparsa di vertigini (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più gravi dovute al trattamento con filgrastim comprendono: reazione anafilattica, reazioni avverse polmonari gravi (tra cui polmonite interstiziale e ARDS), sindrome da perdita capillare, splenomegalia grave/ rottura splenica, trasformazione in sindrome mielodisplastica o leucemia nei pazienti con NCS, GvHD nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di midollo osseo o trapianto autologo di cellule progenitrici ematiche periferiche e crisi falciformi nei pazienti affetti da anemia a cellule falciformi.

Le reazioni avverse più comuni sono piressia, dolore muscoloscheletrico (che comprende dolore osseo, dolore dorsale, artralgia, mialgia, dolore agli arti, dolore muscoloscheletrico, dolore toracico muscoloscheletrico, cervicalgia), anemia, vomito e nausea. Negli studi clinici, il dolore muscoloscheletrico dei pazienti oncologici era lieve o moderato nel 10% e grave nel 3% dei pazienti.

b. Riassunto tabellare delle reazioni avverse

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

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse			
	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, < 1/10)	Non comune ($\geq 1/1,000$, < 1/100)	Raro ($\geq 1/10,000$, < 1/1,000)
Infezioni e infestazioni		Sepsi Bronchiti Infezione del tratto respiratorio superiore Infezione del tratto urinario		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia, anemia ^e	Splenomegalia, calo dell'emoglobina ^e	Leucocitosi ^a	Rottura splenica ^a , anemia falciforme con crisi Ematopoiesi extramidollare
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità Ipersensibilità al farmaco ^a Malattia del trapianto verso l'ospite ^b	Reazione anafilattica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Riduzione dell'appetito ^e Aumento della lattato deidrogenasi nel sangue	Iperuricemia Aumento dell'acido urico nel sangue	Ipoglicemia Pseudogotta ^a (Condrococalcinosi da cristalli di pirofosfato) Disturbi del volume idrico
Disturbi psichiatrici		Insonnia		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea ^a	Vertigini Ipoestesia Parestesia		
Patologie vascolari		Ipotensione Ipertensione	Malattia veno-occlusiva ^d	Sindrome da aumentata permeabilità capillare ^a , Aortite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Emottisi Dispnea Tosse ^a Dolore orofaringeo ^{a, e} Epistassi	Sindrome da distress respiratorio acuto ^a Insufficienza respiratoria ^a Edema polmonare ^a	

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse			
	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1,000, < 1/100)	Raro (≥ 1/10,000, < 1/1,000)
			Pneumopatia interstiziale ^a Infiltrazione polmonare ^a Emorragia polmonare Ipossia	
Patologie gastrointestinali	Diarrea ^{a, e} Vomito ^{a, e} Nausea ^a	Stitichezza ^e Dolore orale		
Patologie epatobiliari		Aumento della fosfatasi alcalina nel sangue Epatomegalia	Aumento della gammaglutamil transferasi Aumento dell'aspartato aminotransferasi	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia ^a	Eruzione cutanea ^a Eritema	Rash maculopapulare	Sindrome di Sweet (dermatosi acuta febbrile neutrofila) Vasculite cutanea ^a
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore muscoloscheletrico ^c	Spasmi muscolari	Osteoporosi	Diminuzione della densità ossea Peggioramento dell'artrite reumatoide
Patologie renali e urinarie		Disuria Ematuria	Proteinuria	Anomalia delle urine Glomerulonefrit e
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento ^a Infiammazione della mucosa ^a Piressia	Dolore toracico ^a Astenia ^a Dolore ^a Malessere ^e Edema	Reazione nel sito di iniezione	

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse			
	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, < 1/10)	Non comune ($\geq 1/1,000$, < 1/100)	Raro ($\geq 1/10,000$, < 1/1,000)
		periferico ^e		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Reazioni trasfusionali ^e		

^aVedere sezione c (Descrizione delle reazioni avverse selezionate)

^bNei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di midollo osseo sono stati descritti casi di GvHD e decessi (vedere sezione c)

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

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

^eEventi avversi con maggiore incidenza nei pazienti trattati con filgrastim rispetto a quelli trattati con placebo e associati a postumi di tumore maligno e chemioterapia citotossica

c. Descrizione di reazioni avverse selezionate

GvHD

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

Sindrome da aumentata permeabilità capillare

Sono stati riscontrati casi di sindrome da aumentata permeabilità capillare associate all'uso di G-CSF. Tali casi si sono verificati generalmente in pazienti affetti da patologie maligne avanzate, sepsi, trattati con più farmaci chemioterapici oppure sottoposti ad aferesi (vedere paragrafo 4.4).

Sindrome di Sweet

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

Eventi avversi polmonari

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

Splenomegalia e rottura splenica

In seguito alla somministrazione di filgrastim sono stati riportati casi di splenomegalia e rottura splenica. Alcuni casi di rottura splenica hanno avuto esito fatale (vedere paragrafo 4.4).

Ipersensibilità

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

Vasculite cutanea

È stata riportata vasculite cutanea in pazienti trattati con filgrastim. Non è noto il meccanismo della vasculite nei pazienti trattati con filgrastim. Nel 2% dei pazienti con NCS è stata segnalata vasculite

cutanea dopo uso protratto.

Pseudogotta (condrocalcinosi da cristalli di pirofosfato)

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

Leucocitosi

Nel 41% dei donatori sani è stata osservata leucocitosi (leucociti $> 50 \times 10^9/L$), e trombocitopenia transitoria (piastrine $< 100 \times 10^9/L$) in seguito a filgrastim e leucoaferesi è stata segnalata nel 35% dei donatori (vedere paragrafo 4.4).

d. Popolazione pediatrica

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

Non vi sono dati sufficienti per valutare ulteriormente l'uso di filgrastim nei soggetti pediatrici.

e. Altre popolazioni speciali

Uso geriatrico

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

Pazienti pediatrici con NCS

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

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

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

L'uso di filgrastim in monoterapia o dopo chemioterapia mobilita le PBPC. Tali PBPC autologhe possono essere prelevate e reinfuse dopo chemioterapia citotossica ad alte dosi, in alternativa o in aggiunta al trapianto di midollo osseo. L'infusione di PBPC accelera il recupero emopoietico e riduce quindi la durata del rischio di complicanze emorragiche e la necessità di trasfusioni di piastrine. I riceventi di PBPC allogeniche mobilitate con filgrastim hanno mostrato un recupero ematologico significativamente più rapido, con conseguente riduzione significativa del tempo di recupero naturale delle piastrine, in confronto ai pazienti trattati con trapianto allogenico di midollo osseo.

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

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

^aL'analisi comprende gli studi riguardanti il trapianto di midollo osseo nel periodo in questione; in alcuni studi è stato utilizzato fattore stimolante le colonie di granulociti e macrofagi (GM-CSF)

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

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

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

L'uso di filgrastim in in pazienti pediatrici o adulti, con NCS (neutropenia congenita grave, ciclica o idiopatica) induce un incremento prolungato della conta assoluta dei neutrofili nel sangue periferico e una riduzione degli episodi infettivi e degli eventi correlati.

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Distribuzione

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

Eliminazione

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

Linearità

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Filgrastim è stato valutato in studi di tossicità con dosi ripetute fino ad una durata di un anno, che hanno rivelato delle variazioni ascrivibili all'azione farmacologica attesa, tra cui l'aumento dei leucociti, l'iperplasia mieloide nel midollo osseo, la granulopoiesi extramidollare e l'ingrossamento splenico. In seguito all'interruzione del trattamento queste variazioni sono cessate.

Gli effetti di filgrastim sullo sviluppo prenatale sono stati studiati nei ratti e nei conigli. La somministrazione intravenosa (80 µg/kg/die) di filgrastim ai conigli durante il periodo di organogenesi si è rivelata tossica per la madre e si sono osservati aumenti degli aborti spontanei, della perdita postimpianto e del calo delle dimensioni dei cuccioli e del peso fetale.

In base ai dati riportati per un altro prodotto contenente filgrastim simile ad Accofil, si sono osservati risultati analoghi e in più un incremento delle malformazioni fetali con 100 µg/kg/die, un dosaggio tossico per la madre equivalente ad un'esposizione sistemica di circa 50-90 volte l'esposizione osservata nei pazienti trattati con la dose clinica di 5 µg/kg/die. La dose senza effetto nocivo osservata per la tossicità embrionofetale, in questo studio è stata di 10 µg/kg/die, equivalente ad un'esposizione sistemica di circa 3-5 volte l'esposizione osservata nei pazienti trattati con la dose clinica. Nei ratti gravidi, non si è osservata alcuna tossicità materna o fetale fino ad un dosaggio di 575 µg/kg/die. I cuccioli di ratti trattati con filgrastim durante il periodo perinatale e di lattazione hanno mostrato un ritardo nella differenziazione esterna e nella crescita (≥ 20 µg/kg/day), riducendo leggermente il tasso di sopravvivenza (100 µg/kg/day).

Filgrastim non ha mostrato un effetto evidente sulla fertilità dei ratti di entrambi i sessi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

Accofil non deve essere diluito con soluzioni di cloruro di sodio.

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

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

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Una singola esposizione accidentale a temperatura di congelamento non ha effetti negativi sulla stabilità di Accofil. Se l'esposizione ha avuto una durata superiore a 48 ore o se è stato congelato

ripetutamente, Accofil NON deve essere usato.

Entro il periodo di validità e per l'impiego ambulatoriale, il paziente può togliere il medicinale dal frigorifero e conservarlo a temperatura ambiente (non al di sopra di 25°C) per un singolo periodo fino a 15 giorni. Al termine di questo periodo, il medicinale non deve essere rimesso in frigorifero e deve essere eliminato.

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

La stabilità chimica e fisica durante l'uso della soluzione per infusione diluita è stata dimostrata per 30 ore a 25 °C ± 2 °C. Dal punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, l'utilizzatore è responsabile della durata e delle condizioni di conservazione prima dell'uso; il medicinale può essere conservato per un massimo di 30 ore a 25 °C ± 2 °C, a meno che la diluizione non sia stata effettuata in condizioni aseptiche controllate e validate.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

Ogni confezione contiene una, tre, cinque, sette o dieci siringhe preriempite, con o senza un dispositivo di sicurezza per l'ago, e tamponi imbevuti di alcol. Le confezioni senza blister sono per siringhe prive di dispositivo di sicurezza per l'ago. Le confezioni con blister sono per siringhe singole con dispositivo di sicurezza per l'ago prefissato.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

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

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

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

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

Quando diluito in soluzione glucosata al 5%, Accofil è compatibile con il vetro e con diversi materiali plastici come PVC, poliolefina (un copolimero di polipropilene e polietilene) e polipropilene.

Uso della siringa preriempita con dispositivo di sicurezza per l'ago

Il dispositivo di sicurezza per l'ago ricopre l'ago dopo l'iniezione e impedisce all'operatore di ferirsi. Il dispositivo non interferisce con l'uso normale della siringa. Premere l'asta dello stantuffo e **spingere con forza** al termine dell'iniezione per accertarsi che la siringa si sia svuotata completamente. Tenere la cute ferma in posizione fino al completamento dell'iniezione. Tenere

ferma la siringa e sollevare lentamente il pollice dall'estremità dell'asta dello stantuffo. L'asta dello stantuffo si solleverà assieme al pollice e la molla farà ritrarre l'ago dal sito, all'interno del dispositivo di sicurezza dell'ago.

Uso della siringa preriempita senza dispositivo di sicurezza per l'ago

Somministrare la dose secondo la procedura standard.

Non utilizzare la siringa preriempita se la si è fatta cadere su una superficie dura.

Smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18.09.2014
Data del rinnovo più recente: 12 giugno 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita contiene 48 milioni di unità (MU)/480 microgrammi (μg) di filgrastim in 0,5mL (0,96 mg/ml) di soluzione iniettabile o per infusione.

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

Eccipiente con effetti noti:

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in siringa preriempita

Concentrato per soluzione per infusione in siringa preriempita

Soluzione limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

Accofil è indicato per la mobilitazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC).

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

Accofil è indicato per il trattamento della neutropenia persistente (ANC inferiore o uguale a $1,0 \times 10^9/\text{L}$) in pazienti con infezione avanzata da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), per ridurre il rischio di infezioni batteriche quando altre opzioni per la gestione della neutropenia sono inadeguate.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con Accofil deve essere effettuata unicamente in collaborazione con un centro oncologico con esperienza nel trattamento con il fattore stimolante le colonie granulocitarie (G-CSF) e in campo ematologico, e che disponga delle attrezzature diagnostiche necessarie. Le procedure di

mobilizzazione e aferesi devono essere effettuate in collaborazione con un centro di oncologia-ematologia con esperienza adeguata nel campo e presso il quale possa essere correttamente effettuato il monitoraggio delle cellule progenitrici emopoietiche.

Posologia

Chemioterapia citotossica standard

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

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

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

Pazienti sottoposti a terapia mieloablattiva seguita da trapianto di midollo osseo

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

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

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

ANC = conta assoluta dei neutrofili

Per la mobilizzazione delle PBPC nei pazienti sottoposti a terapia mielosoppressiva o mieloablattiva seguita da trapianto di PBPC autologhe

La dose raccomandata di filgrastim per la mobilizzazione delle PBPC, quando usato da solo, è di 1,0 MU (10 µg) /kg/die per 5-7 giorni consecutivi. Periodo di effettuazione delle leucoaferesi: sono spesso sufficienti 1 o 2 leucoaferesi nei giorni 5 e 6. In altri casi possono essere necessarie ulteriori leucoaferesi. La somministrazione di filgrastim deve proseguire fino all'ultima leucoaferesi.

La dose raccomandata di filgrastim per la mobilizzazione delle PBPC dopo chemioterapia mielosoppressiva è di 0,5 MU (5 µg)/kg/die, dal primo giorno dopo il completamento della chemioterapia fino a quando l'atteso nadir dei neutrofili sia stato superato e la conta dei neutrofili sia tornata a un livello normale. La leucoaferesi deve essere effettuata nel periodo in cui l'ANC aumenta

da $< 0,5 \times 10^9/L$ a $> 5,0 \times 10^9/L$. Nei pazienti non sottoposti a chemioterapia estensiva, un'unica leucoaferesi è spesso sufficiente. In altri casi sono raccomandate ulteriori leucoaferesi.

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

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

In pazienti con neutropenia cronica severa (NCS)

Neutropenia congenita

La dose iniziale raccomandata è di 1,2 MU (12 µg)/kg/die in dose singola o suddivisa in più dosi.

Neutropenia idiopatica o ciclica

La dose iniziale raccomandata è di 0,5 MU/ (5 µg)/kg/die in dose singola o suddivisa in più dosi.

Modifiche della dose

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

In pazienti con infezione da HIV

Recupero della neutropenia

La dose iniziale raccomandata di filgrastim è 0,1 MU (1 µg/kg/die con aumenti graduali fino a un massimo di 0,4 MU (4 µg) /kg/die fino al raggiungimento e al mantenimento di una conta dei neutrofili normale ($ANC > 2,0 \times 10^9/L$). Negli studi clinici, più del 90% dei pazienti ha risposto a queste dosi, ottenendo il recupero della neutropenia in un periodo mediano di 2 giorni. In un piccolo numero di pazienti (<10%), sono state richieste dosi fino a 1,0 MU (10 µg)/kg/die per ottenere il recupero della neutropenia.

Mantenimento della una conta dei neutrofili normale

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

Popolazioni speciali

Anziani

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

Pazienti con compromissione renale

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

Uso pediatrico nella con NCS e patologie maligne

Il 65% dei pazienti studiati nel programma di sperimentazioni sulla NCS, aveva meno di 18 anni di età. L'efficacia del trattamento è stata chiara per questo gruppo di età, che ha incluso gran parte dei pazienti con neutropenia congenita. Non si sono osservate delle differenze nei profili di sicurezza per i pazienti pediatrici trattati per NCS.

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

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

Modo di somministrazione

Chemioterapia citotossica standard

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

In pazienti trattati con terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo

Filgrastim può essere somministrato per infusione endovenosa della durata di 30 minuti o 24 ore, o per infusione continua sottocutanea di 24 ore. Filgrastim deve essere diluito in 20 mL di una soluzione per infusione di glucosio al 5% (vedere il paragrafo 6.6).

Per la mobilizzazione delle PBPC in pazienti sottoposti a terapia mielosoppressiva o mieloablativa seguita da trapianto autologo di PBPC

Filgrastim per la mobilizzazione delle PBPC in monoterapia:

Filgrastim può essere somministrato come infusione continua sottocutanea della durata di 24 ore oppure come iniezione sottocutanea.

Per le infusioni, filgrastim deve essere diluito in 20 mL di soluzione di glucosio al 5% (vedere il paragrafo 6.6).

Filgrastim per la mobilizzazione delle PBPC in seguito a chemioterapia mielosoppressiva

Filgrastim deve essere somministrato tramite iniezione sottocutanea.

Per la mobilizzazione delle PBPC nei donatori sani prima del trapianto delle PBPC allogeniche

Filgrastim deve essere somministrato tramite iniezione sottocutanea.

In pazienti con neutropenia cronica grave (NCS)

Per neutropenia congenita, idiopatica o ciclica, filgrastim deve essere somministrato per via sottocutanea.

In pazienti con infezione da HIV

Per il recupero della neutropenia e il mantenimento della conta dei neutrofili normale: filgrastim deve essere somministrato per iniezione sottocutanea.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome commerciale e il numero di lotto del prodotto somministrato deve essere riportato chiaramente.

Avvertenze speciali e precauzioni in tutte le indicazioni

Ipersensibilità

Nei pazienti trattati con filgrastim è stata osservata ipersensibilità, tra cui le reazioni anafilattiche, che si verifica durante la terapia iniziale o successiva. La terapia con filgrastim deve essere interrotta permanentemente nei pazienti che mostrano un'ipersensibilità clinicamente significativa. Filgrastim non deve essere somministrato ai pazienti con anamnesi di ipersensibilità a filgrastim o pegfilgrastim.

Reazioni avverse polmonari

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

Glomerulonefrite

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

Sindrome da aumentata permeabilità capillare

Dopo somministrazione di G-CSF è stata riportata la sindrome da aumentata permeabilità capillare, che può essere fatale se il trattamento è ritardato, ed è caratterizzata da ipotensione, ipoalbuminemia, edema e emoconcentrazione. I pazienti che sviluppano i sintomi della sindrome da aumentata permeabilità capillare devono essere strettamente monitorati e ricevere il trattamento sintomatico standard, che può comprendere la necessità di terapia intensiva (vedere paragrafo 4.8).

Splenomegalia e rottura splenica

Casi di splenomegalia e casi di rottura splenica generalmente asintomatici sono stati riportati in pazienti e donatori sani dopo somministrazione di filgrastim. Alcuni casi di rottura splenica hanno avuto esito fatale. Pertanto, il volume della milza deve essere controllato con attenzione (ad es. mediante esame fisico, ecografia). Una diagnosi di rottura splenica deve essere presa in considerazione nei donatori e/o nei pazienti che lamentano dolore alla zona addominale superiore sinistra o dolore all'apice della spalla. Nei pazienti con neutropenia cronica si è osservato il rallentamento o l'arresto dell'ingrossamento della milza in seguito alla riduzione della dose di

filgrastim, e nel 3% dei pazienti è stata necessaria una splenectomia.

Proliferazione di cellule maligne

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

Sindrome mielodisplastica o leucemia mieloide cronica

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

Leucemia mieloide acuta

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

Trombocitopenia

Trombocitopenia è stata riportata in pazienti trattati con filgrastim. La conta piastrinica deve essere attentamente monitorata, in particolare durante le prime settimane della terapia con filgrastim. Deve essere considerata l'interruzione temporanea del trattamento o la riduzione della dose di filgrastim in pazienti con neutropenia cronica grave che sviluppano trombocitopenia (conta piastrinica < 100 x 10⁹/L).

Leucocitosi

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

Immunogenicità

Come per tutte le proteine terapeutiche, sussiste un potenziale di immunogenicità. I tassi di generazione di anticorpi a filgrastim sono generalmente bassi. Gli anticorpi leganti si sviluppano come per tutti i farmaci biologici; tuttavia al momento non sono stati associati alla neutralizzazione dell'azione.

Aortite

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

Avvertenze speciali e precauzioni correlate alle co-morbidità

Precauzioni particolari nel tratto falcemico e nell'anemia falciforme

Nei pazienti con tratto falcemico o anemia falciforme trattati con filgrastim sono state descritte crisi falciformi, in alcuni casi fatali. Nei pazienti con tratto falcemico o con anemia falciforme il medico deve usare cautela nel prescrivere filgrastim.

Osteoporosi

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

Precauzioni particolari nei pazienti oncologici

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

Rischi associati alla chemioterapia ad alte dosi

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

Effetto della chemioterapia su eritrociti e trombociti

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

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

Sindrome mielodisplastica e leucemia mieloide acuta in pazienti con tumore al seno e al polmone

Nell'ambito di studi osservazionali post-marketing, la sindrome mielodisplastica (SMD) e la leucemia mieloide acuta (LMA) sono state associate all'uso di pegfilgrastim, un medicinale alternativo al G-CSF, in associazione alla chemioterapia e/o alla radioterapia in pazienti affetti da tumore al seno e al polmone. Non è stata osservata un'associazione simile tra filgrastim e SMD/LMA. Tuttavia, le pazienti con tumore al seno e quelle con tumore ai polmoni devono essere monitorate per individuare segni e sintomi di SMD/LMA.

Altre precauzioni particolari

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

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

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

Precauzioni particolari nei pazienti sottoposti a mobilizzazione delle PBPC

Mobilizzazione

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

Esposizione pregressa ad agenti citotossici

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

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

Valutazione della raccolta di cellule progenitrici

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

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

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

Precauzioni particolari in donatori sani sottoposti a mobilitazione delle PBPC

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

La mobilitazione delle PBPC deve essere presa in considerazione esclusivamente nei donatori che soddisfano gli abituali criteri di eleggibilità, clinici e di laboratorio, alla donazione di cellule staminali, prestando particolare attenzione ai valori ematologici e alla presenza di malattie infettive. La sicurezza e l'efficacia di filgrastim non sono state determinate in donatori sani di età inferiore a 16 anni o superiore a 60 anni.

Nel 35% dei soggetti studiati è stata riscontrata una trombocitopenia transitoria (piastrine $< 100 \times 10^9/L$) dopo somministrazione di filgrastim e leucoaferesi. Tra questi, sono stati descritti due casi con piastrine $< 50 \times 10^9/L$, attribuiti alla procedura di leucoaferesi. Se fosse necessaria più di una leucoaferesi, i donatori con piastrine $< 100 \times 10^9/L$ prima della leucoaferesi devono essere controllati con particolare attenzione; in generale, l'aferesi non deve essere effettuata se il numero di piastrine è $< 75 \times 10^9/L$.

La leucoaferesi non deve essere effettuata nei donatori in terapia con anticoagulanti o che presentano difetti emostatici noti. I donatori che ricevono G-CSF per la mobilitazione delle PBPC devono essere controllati fino alla normalizzazione dei parametri ematologici.

Precauzioni particolari nei riceventi di PBPC allogeniche mobilizzate con filgrastim

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

Precauzioni particolari nei pazienti con NCS

Filgrastim non deve essere somministrato a pazienti affetti da neutropenia congenita grave che sviluppino leucemia o che manifestino evoluzione a leucemia.

Emocromo

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

Trasformazione in leucemia o sindrome mielodisplastica

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

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

Altre precauzioni particolari

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

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

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

Precauzioni particolari nei pazienti con infezione da HIV

Emocromo

La conta assoluta di neutrofili (ANC) deve essere controllata frequentemente, in particolare nelle prime settimane di terapia con filgrastim. Alcuni pazienti possono rispondere molto rapidamente e con un considerevole incremento della conta dei neutrofili alla dose iniziale di filgrastim. Si raccomanda di determinare quotidianamente l'ANC nei primi 2-3 giorni di somministrazione di filgrastim. Successivamente, si raccomanda di determinare l'ANC almeno due volte alla settimana nelle prime due settimane e, successivamente, una volta alla settimana o a settimane alterne durante

la terapia di mantenimento. In caso di somministrazione intermittente di 30 MU (300 µg)/die di filgrastim si possono verificare ampie fluttuazioni nel tempo dell'ANC. Per determinare il valore minimo o nadir dell'ANC di un paziente, si raccomanda di prelevare i campioni di sangue destinati alla determinazione dell'ANC immediatamente prima della somministrazione prevista di filgrastim.

Rischi associati ad alte dosi di medicinali mielosoppressivi

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

Infezioni e neoplasie maligne che inducono mielosoppressione

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

Tutti i pazienti

Accofil contiene l'eccezionale sorbitolo (E420). Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale se non strettamente necessario.

Nei bambini con meno di 2 anni di età può non essere ancora diagnosticata l'intolleranza ereditaria al fruttosio. I medicinali contenenti sorbitolo/fruttosio somministrati per via endovenosa possono mettere in pericolo la vita e devono essere controindicati in questi pazienti a meno che il bisogno clinico sia evidente e non ci siano alternative terapeutiche disponibili.

Deve essere raccolta la storia clinica dei pazienti con particolare attenzione ai sintomi di intolleranza ereditaria al fruttosio prima di somministrare questo medicinale.

Accofil contiene, meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, ovvero è essenzialmente 'senza sodio'.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di filgrastim in donne in gravidanza non ci sono sono in numero limitato. Gli studi condotti sugli animali hanno mostrato la tossicità riproduttiva. Nei conigli si è osservata una maggiore incidenza di perdite degli embrioni ad elevata esposizione clinica e in presenza di tossicità materna (vedere paragrafo 5.3). Nella letteratura sono descritti casi nei quali è stata dimostrata la diffusione placentare di filgrastim nelle donne in gravidanza. L'uso di filgrastim durante la gravidanza non è raccomandato.

Allattamento

Non è noto se filgrastim/metaboliti vengano escreti nel latte umano. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Si dovrà decidere se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con filgrastim, tenendo in considerazione il vantaggio dell'allattamento per il bambino e della terapia per la madre.

Fertilità

Filgrastim non ha limitato la prestazione riproduttiva o la fertilità nei ratti di entrambi i sessi (vedere paragrafo 5.3).

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

Accofil ha modesti effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

In seguito alla somministrazione di Accofil, il paziente può accusare la comparsa di vertigini (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più gravi dovute al trattamento con filgrastim comprendono: reazione anafilattica, reazioni avverse polmonari gravi (tra cui polmonite interstiziale e ARDS), sindrome da perdita capillare, splenomegalia grave/ rottura splenica, trasformazione in sindrome mielodisplastica o leucemia nei pazienti con NCS, GvHD nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di midollo osseo o trapianto autologo di cellule progenitrici ematiche periferiche e crisi falciformi nei pazienti affetti da anemia a cellule falciformi.

Le reazioni avverse più comuni sono piressia, dolore muscoloscheletrico (che comprende dolore osseo, dolore dorsale, artralgia, mialgia, dolore agli arti, dolore muscoloscheletrico, dolore toracico muscoloscheletrico, cervicalgia), anemia, vomito e nausea. Negli studi clinici, il dolore muscoloscheletrico dei pazienti oncologici era lieve o moderato nel 10% e grave nel 3% dei pazienti.

b. Riassunto tabellare delle reazioni avverse

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

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse			
	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1,000, < 1/100)	Raro (≥ 1/10,000, < 1/1,000)
Infezioni ed infestazioni		Sepsi		

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse			
	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, < 1/10)	Non comune ($\geq 1/1,000$, < 1/100)	Raro ($\geq 1/10,000$, < 1/1,000)
		Bronchiti Infezione del tratto respiratorio superiore Infezione del tratto urinario		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia, anemia ^e	Splenomegalia ^a , calo dell'emoglobina ^e	Leucocitosi ^a	Rottura splenica ^a , anemia falciforme con crisi Ematopoiesi extramidollare
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità Ipersensibilità al farmaco ^a Malattia del trapianto verso l'ospite ^b	Reazione anafilattica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Riduzione dell'appetito ^e Aumento della lattato deidrogenasi nel sangue	Iperuricemia Aumento dell'acido urico nel sangue	Ipoglicemia Pseudogotta ^a (Condrocalinosi da cristalli di pirofosfato) Disturbi del volume idrico
Disturbi psichiatrici		Insomnia		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea ^a	Vertigini Ipoestesia Parestesia		
Patologie vascolari		Ipotensione Ipertensione	Malattia veno-occlusiva ^d	Sindrome da aumentata permeabilità capillare ^a , Aortite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Emottisi Dispnea Tosse ^a Dolore	Sindrome da distress respiratorio acuto ^a Insufficienza respiratoria ^a	

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse			
	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1,000, < 1/100)	Raro (≥ 1/10,000, < 1/1,000)
		orofaringeo ^{a, e} Epistassi	Edema polmonare ^a Pneumopatia interstiziale ^a Infiltrazione polmonare ^a Emorragia polmonare Ipossia	
Patologie gastrointestinali	Diarrea ^{a, e} Vomito ^{a, e} Nausea ^a	Stitichezza ^e Dolore orale		
Patologie epatobiliari		Aumento della fosfatasi alcalina nel sangue Epatomegalia	Aumento della gammaglutamil transferasi Aumento dell'aspartato aminotransferasi	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia ^a	Eruzione cutanea ^a Eritema	Rash maculopapulare	Sindrome di Sweet (dermatosi acuta febbrile neutrofilia) Vasculite cutanea ^a
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore muscoloscheletrico ^c	Spasmi muscolari	Osteoporosi	Diminuzione della densità ossea Peggioramento dell'artrite reumatoide
Patologie renali e urinarie		Disuria Ematuria	Proteinuria	Anomalia delle urine Glomerulonefrit e
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di	Affaticamento ^a Infiammazione della mucosa ^a	Dolore toracico ^a Astenia ^a Dolore ^a	Reazione nel sito di iniezione	

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse			
	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1,000, < 1/100)	Raro (≥ 1/10,000, < 1/1,000)
somministrazione	Piressia	Malessere ^e Edema periferico ^e		
Traumatismo avvelenamento e complicazioni da procedura		Reazioni trasfusionali ^e		

^aVedere sezione c (Descrizione delle reazioni avverse selezionate)

^bNei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di midollo osseo sono stati descritti casi di GvHD e decessi (vedere sezione c)

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

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

^eEventi avversi con maggiore incidenza nei pazienti trattati con filgrastim rispetto a quelli trattati con placebo e associati a postumi di tumore maligno e chemioterapia citotossica

c. Descrizione di reazioni avverse selezionate

GvHD

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

Sindrome da aumentata permeabilità

Sono stati riscontrati casi di sindrome da aumentata permeabilità capillare associate all'uso di G-CSF. Tali casi si sono verificati generalmente in pazienti affetti da patologie maligne avanzate, sepsi, trattati con più farmaci chemioterapici oppure sottoposti ad aferesi (vedere paragrafo 4.4).

Sindrome di Sweet

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

Eventi avversi polmonari

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

Splenomegalia e rottura splenica

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

Ipersensibilità

Negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing sono state segnalate reazioni di tipo ipersensibilità comprese anafilassi, rash, orticaria, angioedema, dispnea e ipotensione che si sono verificate all'inizio o successivamente al trattamento. Nel complesso, le segnalazioni sono state più comuni dopo somministrazione e.v. In alcuni casi, i sintomi si sono ripresentati alla ripresa del trattamento, il che suggerisce una relazione causale. Filgrastim deve essere interrotto definitivamente

nei pazienti che manifestano una grave reazione allergica.

Vasculite cutanea

È stata riportata vasculite cutanea in pazienti trattati con filgrastim. Non è noto il meccanismo della vasculite nei pazienti trattati con filgrastim. Nel 2% dei pazienti con NCS è stata segnalata vasculite cutanea dopo uso protratto.

Pseudogotta (condrocalcinosi da cristalli di pirofosfato)

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

Leucocitosi

Nel 41% dei donatori sani è stata osservata leucocitosi (leucociti $> 50 \times 10^9/L$), e trombocitopenia transitoria (piastrine $< 100 \times 10^9/L$) in seguito a filgrastim e leucoafèresi è stata segnalata nel 35% dei donatori (vedere paragrafo 4.4).

d. Popolazione pediatrica

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

e. Altre popolazioni speciali

Uso geriatrico

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

Pazienti pediatrici con NCS

I casi di diminuzione della densità ossea e l'osteoporosi sono stati riportati in pazienti pediatrici con neutropenia cronica grave in trattamento cronico con filgrastim

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

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

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

L'uso di filgrastim in monoterapia o dopo chemioterapia mobilita le PBPC. Tali PBPC autologhe possono essere prelevate e reinfuse dopo chemioterapia citotossica ad alte dosi, in alternativa o in aggiunta al trapianto di midollo osseo. L'infusione di PBPC accelera il recupero emopoietico e riduce quindi la durata del rischio di complicanze emorragiche e la necessità di trasfusioni di piastrine. I riceventi di PBPC allogeniche mobilitate con filgrastim hanno mostrato un recupero ematologico significativamente più rapido, con conseguente riduzione significativa del tempo di recupero naturale delle piastrine, in confronto ai pazienti trattati con trapianto allogenico di midollo osseo.

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

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

^aL'analisi comprende gli studi riguardanti il trapianto di midollo osseo nel periodo in questione; in

alcuni studi è stato utilizzato fattore stimolante le colonie di granulociti e macrofagi (GM-CSF)
^bL'analisi comprende i pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo nel periodo in questione

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

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

L'uso di filgrastim in pazienti pediatrici o adulti, con NCS (neutropenia congenita grave, ciclica o idiopatica) induce un incremento prolungato della conta assoluta dei neutrofili nel sangue periferico e una riduzione degli episodi infettivi e degli eventi correlati.

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Distribuzione

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

Eliminazione

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

Linearità

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Filgrastim è stato valutato negli studi di tossicità con dosaggio ripetuto fino ad una durata di un anno, che hanno rivelato delle variazioni ascrivibili all'azione farmacologica prevista, tra cui l'aumento dei leucociti, l'iperplasia mieloide nel midollo, la granulopoiesi extramidollare e l'ingrossamento splenico. In seguito all'interruzione del trattamento queste variazioni sono cessate.

Gli effetti di filgrastim sullo sviluppo prenatale sono stati studiati nei ratti e nei conigli. La somministrazione intravenosa (80 µg/kg/die) di filgrastim ai conigli durante il periodo di organogenesi si è rivelata tossica, si sono osservati quindi un aumento dell'aborto spontaneo, della perdita postimpianto e del calo delle dimensioni dei cuccioli e del peso fetale.

In base ai dati riferiti di un altro prodotto contenente filgrastim simile ad Accofil, si sono osservati dei risultati confrontabili e un incremento delle malformazioni fetali con 100 µg/kg/die, un dosaggio tossico per la madre equivalente ad un'esposizione sistemica di circa 50-90 volte l'esposizione osservata nei pazienti trattati con la dose clinica di 5 µg/kg/die. La dose senza effetto nocivo osservata per la tossicità embrio-fetale, in questo studio è stata di 10 µg/kg/die, equivalente ad un'esposizione sistemica di circa 3-5 volte l'esposizione osservata nei pazienti trattati con la dose clinica. Nei ratti gravidi, non si è osservata alcuna tossicità materna o fetale fino ad un dosaggio di 575 µg/kg/die. I cuccioli di ratti trattati con filgrastim durante il periodo perinatale e di lattazione hanno mostrato un ritardo nella differenziazione esterna e nella crescita (≥ 20 µg/kg/day), riducendo leggermente il tasso di sopravvivenza (100 µg/kg/day). Filgrastim non ha mostrato un effetto evidente sulla fertilità dei ratti di entrambi i sessi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

Accofil non deve essere diluito con soluzioni di cloruro di sodio.

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

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

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Una singola esposizione accidentale a temperatura di congelamento non ha effetti negativi sulla stabilità di Accofil. Se l'esposizione ha avuto una durata superiore a 48 ore o se è stato congelato ripetutamente, Accofil NON deve essere usato.

Entro il periodo di validità e per l'impiego ambulatoriale, il paziente può togliere il medicinale dal frigorifero e conservarlo a temperatura ambiente (non al di sopra di 25°C) per un singolo periodo fino a 15 giorni. Al termine di questo periodo, il medicinale non deve essere rimesso in frigorifero e deve essere eliminato.

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

La stabilità chimica e fisica durante l'uso della soluzione per infusione diluita è stata dimostrata per 30 ore a 25 °C $\pm$ 2 °C. Dal punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, l'utilizzatore è responsabile della durata e delle condizioni di conservazione prima dell'uso; il medicinale può essere conservato per un massimo di 30 ore a 25 °C $\pm$ 2 °C, a meno che la diluizione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e validate.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

Ogni confezione contiene una, tre, cinque, sette o dieci siringhe preriempite, con o senza un dispositivo di sicurezza per l'ago, e tamponi imbevuti di alcol. Le confezioni senza blister sono per siringhe prive di dispositivo di sicurezza per l'ago. Le confezioni con blister sono per siringhe singole con dispositivo di sicurezza per l'ago prefissato.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

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

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

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

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

Quando diluito in soluzione glucosata al 5%, Accofil è compatibile con il vetro e con diversi materiali plastici come PVC, poliolefina (un copolimero di polipropilene e polietilene) e polipropilene.

Uso della siringa preriempita con dispositivo di sicurezza per l'ago

Il dispositivo di sicurezza per l'ago ricopre l'ago dopo l'iniezione e impedisce all'operatore di ferirsi. Il dispositivo non interferisce con l'uso normale della siringa. Premere l'asta dello stantuffo e **spingere con forza** al termine dell'iniezione per accertarsi che la siringa si sia svuotata completamente. Tenere la cute ferma in posizione fino al completamento dell'iniezione. Tenere ferma la siringa e sollevare lentamente il pollice dall'estremità dell'asta dello stantuffo. L'asta dello stantuffo si solleverà assieme al pollice e la molla farà ritrarre l'ago dal sito, all'interno del dispositivo di sicurezza dell'ago.

Uso della siringa preriempita senza dispositivo di sicurezza per l'ago

Somministrare la dose secondo la procedura standard.

Non utilizzare la siringa preriempita se la si è fatta cadere su una superficie dura.

Smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18.09.2014
Data del rinnovo più recente: 12 giugno 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Accofil 12 MU/0,2 mL soluzione iniettabile/infusione in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita contiene 12 milioni di unità (MU)/120 microgrammi (µg) di filgrastim in 0,2 mL (0,6 mg/mL) di soluzione iniettabile o per infusione.

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

Eccipiente con effetti noti:

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in siringa preriempita

Concentrato per soluzione per infusione in siringa preriempita

Soluzione limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

Accofil è indicato per la mobilitazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC).

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

La siringa preriempita Accofil 12 MU / 0,2 mL è appositamente progettata per consentire una somministrazione di dosi uguali o inferiori a 12MU in pazienti pediatrici. La siringa presenta una scala graduata (tacche maggiori a 0,1 mL e tacche minori a 0,025 mL fino a 1,0 mL) necessaria per misurare accuratamente dosi di Accofil equivalenti o inferiori a 12MU in funzione della posologia individuale dei pazienti pediatrici.

Posologia

Chemioterapia citotossica standard

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

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

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

Pazienti sottoposti a terapia mieloablattiva seguita da trapianto di midollo osseo

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

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

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

ANC = Conta assoluta dei neutrofili

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

La dose raccomandata di filgrastim per la mobilitazione delle PBPC, quando usato da solo, è di 1,0 MU (10 µg)/kg/die per 5-7 giorni consecutivi. Periodo di effettuazione delle leucoafesi: sono spesso sufficienti 1 o 2 leucoafesi nei giorni 5 e 6. In altri casi possono essere necessarie ulteriori

leucoaferesi. La somministrazione di filgrastim deve proseguire fino all'ultima leucoaferesi.

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

Per la mobilitazione delle PBPC, nei donatori sani prima del trapianto di PBPC allogeniche

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

Pazienti con neutropenia cronica severa (NCS)

Neutropenia congenita

La dose iniziale raccomandata è di 1,2 MU (12 µg)/kg/die in dose singola o suddivisa in più dosi.

Neutropenia idiopatica o ciclica

La dose iniziale raccomandata è di 0,5 MU (5 µg)/kg/die in dose singola o suddivisa in più dosi.

Modifiche della dose

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

In pazienti con infezione da HIV

Recupero della neutropenia

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

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

Mantenimento della conta dei neutrofili normale

Quando il recupero della neutropenia è stato ottenuto deve essere determinata la dose minima efficace per mantenere la conta dei neutrofili normale. Si raccomanda una modifica della dose iniziale con somministrazione a giorni alterni di 30 MU (300 µg/die. Possono essere necessarie ulteriori modifiche della dose, a seconda dell'ANC del paziente, al fine di mantenere la conta dei neutrofili a valori $> 2,0 \times 10^9/L$. Negli studi clinici sono state necessarie dosi di 30 MU (300 µg/die

per 1 - 7 giorni alla settimana per mantenere l'ANC > 2,0 x 10⁹/L, con una frequenza di somministrazione mediana di 3 giorni alla settimana. Può essere necessaria la somministrazione a lungo termine per mantenere l'ANC > 2,0 x 10⁹/L.

Popolazione speciale

Anziani

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

Pazienti con compromissione renale

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

Uso pediatrico nella NCS e patologie maligne

Il 65% dei pazienti studiati nel programma di sperimentazioni sulla NCS aveva meno di 18 anni di età. L'efficacia del trattamento è risultata chiara per questo gruppo di età, che includeva la maggior parte dei pazienti con neutropenia congenita. Non si sono osservate differenze nei profili di sicurezza per i pazienti pediatrici trattati per NCS.

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

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

Modo di somministrazione

Chemioterapia citotossica standard

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

In pazienti trattati con terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo

Filgrastim può essere somministrato per infusione endovenosa della durata di 30 minuti o 24 ore, o per infusione continua sottocutanea di 24 ore. Filgrastim deve essere diluito in 20 mL di una soluzione per infusione di glucosio al 5% (vedere il paragrafo 6.6).

Per la mobilizzazione delle PBPC in pazienti sottoposti a terapia mielosoppressiva o mieloablativa seguita da trapianto autologo di PBPC

Filgrastim per la mobilizzazione delle PBPC quando usato in monoterapia:

Filgrastim può essere somministrato come infusione continua sottocutanea della durata di 24 ore oppure come iniezione sottocutanea.

Per le infusioni, filgrastim deve essere diluito in 20 mL di soluzione di glucosio al 5% (vedere il paragrafo 6.6).

Filgrastim per la mobilitazione delle PBPC dopo chemioterapia mielosoppressiva
Filgrastim deve essere somministrato tramite iniezione sottocutanea.

Per la mobilitazione delle PBPC nei donatori sani prima del trapianto delle PBPC allogeniche
Filgrastim deve essere somministrato tramite iniezione sottocutanea.

In pazienti con neutropenia cronica grave (NCS)

Per neutropenia congenita, idiopatica o ciclica, filgrastim deve essere somministrato per via sottocutanea.

In pazienti con infezione da HIV

Per il recupero della neutropenia e il mantenimento della conta dei neutrofili normale: filgrastim deve essere somministrato per iniezione sottocutanea.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di aumentare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome commerciale e il numero di lotto del prodotto somministrato deve essere riportato chiaramente.

Avvertenze speciali e precauzioni in tutte le indicazioni

Ipersensibilità

Nei pazienti trattati con filgrastim è stata osservata ipersensibilità, tra cui reazioni anafilattiche, che si verifica durante la terapia iniziale o successiva. La terapia con filgrastim deve essere interrotta permanentemente nei pazienti che mostrano un'ipersensibilità clinicamente significativa. Filgrastim non deve essere somministrato ai pazienti con anamnesi di ipersensibilità a filgrastim o pegfilgrastim.

Reazioni avverse polmonari

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

Glomerulonefrite

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

Sindrome da aumentata permeabilità capillare

Dopo somministrazione di G-CSF è stata riportata la sindrome da aumentata permeabilità capillare, che può essere fatale se il trattamento è ritardato, ed è caratterizzata da ipotensione, ipoalbuminemia, edema e emoconcentrazione. I pazienti che sviluppano i sintomi della sindrome da aumentata permeabilità capillare devono essere strettamente monitorati e ricevere il trattamento sintomatico standard, che può comprendere la necessità di terapia intensiva (vedere paragrafo 4.8).

Splenomegalia e rottura splenica

Casi di splenomegalia e casi di rottura splenica generalmente asintomatici sono stati riportati in pazienti e donatori sani dopo somministrazione di filgrastim. Alcuni casi di rottura splenica hanno avuto esito fatale. Pertanto, il volume della milza deve essere controllato con attenzione (ad es. mediante esame fisico, ecografia). Una diagnosi di rottura splenica deve essere presa in considerazione nei donatori e/o nei pazienti che lamentano dolore alla zona addominale superiore sinistra o dolore all'apice della spalla. Nei pazienti con neutropenia cronica si è osservato il rallentamento o l'arresto dell'ingrossamento della milza in seguito alla riduzione della dose di filgrastim, e nel 3% dei pazienti è stata necessaria una splenectomia.

Proliferazione di cellule maligne

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

Sindrome mielodisplastica o leucemia mieloide cronica

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

Leucemia mieloide acuta

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

Trombocitopenia

Trombocitopenia è stata riportata in pazienti trattati con filgrastim. La conta piastrinica deve essere attentamente monitorata, in particolare durante le prime settimane della terapia con filgrastim. Deve essere considerata l'interruzione temporanea del trattamento o la riduzione della dose di filgrastim in pazienti con neutropenia cronica grave che sviluppano trombocitopenia (conta piastrinica < 100 x 10⁹/L).

Leucocitosi

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

Immunogenicità

Come per tutte le proteine terapeutiche, sussiste un potenziale di immunogenicità. I tassi di generazione di anticorpi a filgrastim sono generalmente bassi. Gli anticorpi leganti si sviluppano come atteso con tutti i farmaci biologici; tuttavia al momento non sono stati associati ad un'azione neutralizzante.

Aortite

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

Avvertenze speciali e precauzioni correlate alle co-morbidità

Precauzioni particolari nel tratto falcemico e nell'anemia falciforme

Nei pazienti con tratto falcemico o anemia falciforme trattati con filgrastim sono state descritte crisi falciformi, in alcuni casi fatali. Nei pazienti con tratto falcemico o con anemia falciforme il medico deve usare cautela nel prescrivere filgrastim.

Osteoporosi

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

Precauzioni particolari nei pazienti oncologici

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

Rischi associati alla chemioterapia ad alte dosi

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

Effetto della chemioterapia su eritrociti e trombociti

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

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

Sindrome mielodisplastica e leucemia mieloide acuta in pazienti con tumore al seno e al polmone

Nell'ambito di studi osservazionali post-marketing, la sindrome mielodisplastica (SMD) e la leucemia mieloide acuta (LMA) sono state associate all'uso di pegfilgrastim, un medicinale alternativo al G-CSF, in associazione alla chemioterapia e/o alla radioterapia in pazienti affetti da tumore al seno e al polmone. Non è stata osservata un'associazione simile tra filgrastim e SMD/LMA. Tuttavia, le pazienti con tumore al seno e quelle con tumore ai polmoni devono essere monitorate per individuare segni e sintomi di SMD/LMA.

Altre precauzioni particolari

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

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

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

Precauzioni particolari nei pazienti sottoposti a mobilizzazione delle PBPC

Mobilizzazione

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

Esposizione pregressa ad agenti citotossici

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

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

Valutazione della raccolta di cellule progenitrici

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

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

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

Precauzioni particolari in donatori sani sottoposti a mobilizzazione delle PBPC

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

La mobilizzazione delle PBPC deve essere presa in considerazione esclusivamente nei donatori che soddisfano gli abituali criteri di eleggibilità, clinici e di laboratorio, alla donazione di cellule staminali, prestando particolare attenzione ai valori ematologici e alla presenza di malattie infettive. La sicurezza e l'efficacia di filgrastim non sono state determinate in donatori sani di età inferiore a 16 anni o superiore a 60 anni.

Nel 35% dei soggetti studiati è stata riscontrata una trombocitopenia transitoria (piastrine $< 100 \times$

$10^9/L$) dopo somministrazione di filgrastim e leucoafèresi. Tra questi, sono stati descritti due casi con piastrine $< 50 \times 10^9/L$, attribuiti alla procedura di leucoafèresi. Se fosse necessaria più di una leucoafèresi, i donatori con piastrine $< 100 \times 10^9/L$ prima della leucoafèresi devono essere controllati con particolare attenzione; in generale, l'aferesi non deve essere effettuata se il numero di piastrine è $< 75 \times 10^9/L$.

La leucoafèresi non deve essere effettuata nei donatori in terapia con anticoagulanti o che presentano difetti emostatici noti. I donatori che ricevono G-CSF per la mobilitazione delle PBPC devono essere controllati fino alla normalizzazione dei parametri ematologici.

Precauzioni particolari nei riceventi di PBPC allogeniche mobilizzate con filgrastim

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

Precauzioni particolari nei pazienti con NCS

Filgrastim non deve essere somministrato a pazienti affetti da neutropenia congenita grave che sviluppino leucemia o che manifestino evoluzione a leucemia.

Emocromo

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

Trasformazione in leucemia o sindrome mielodisplastica

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

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

Altre precauzioni particolari

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

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

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

Precauzioni particolari nei pazienti con infezione da HIV

Emocromo

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

Rischi associati ad alte dosi di medicinali mielosoppressivi

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

Infezioni e neoplasie maligne che inducono mielosoppressione

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

Tutti i pazienti

Accofil contiene l'eccipiente sorbitolo (E420). Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale se non strettamente necessario.

Nei bambini con meno di 2 anni di età può non essere ancora diagnosticata l'intolleranza ereditaria al fruttosio. I medicinali contenenti sorbitolo/fruttosio somministrati per via endovenosa possono mettere in pericolo la vita e devono essere controindicati in questi pazienti a meno che il bisogno clinico sia evidente e non ci siano alternative terapeutiche disponibili.

Deve essere raccolta la storia clinica dei pazienti con particolare attenzione ai sintomi di intolleranza ereditaria al fruttosio prima di somministrare questo medicinale.

Accofil contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, ovvero è essenzialmente 'senza sodio'.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di filgrastim in donne in gravidanza non ci sono o sono in numero limitato. Gli studi condotti negli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva. Nei conigli si è osservata una maggiore incidenza di perdita degli embrioni per multipli elevati rispetto all'esposizione clinica e in presenza di tossicità materna (vedere paragrafo 5.3). Nella letteratura sono descritti casi nei quali è stato dimostrato il passaggio trans-placentare di filgrastim nelle donne in gravidanza. L'uso di filgrastim durante la gravidanza non è raccomandato.

Allattamento

Non è noto se filgrastim/metaboliti vengano escreti nel latte umano. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Si dovrà decidere se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con filgrastim, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la madre.

Fertilità

Filgrastim non ha influito sulla prestazione riproduttiva o sulla fertilità nei ratti di entrambi i sessi (vedere paragrafo 5.3).

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

Accofil ha modesti effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

In seguito alla somministrazione di Accofil, il paziente può accusare la comparsa di vertigini (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più gravi dovute al trattamento con filgrastim comprendono: reazione anafilattica, reazioni avverse polmonari gravi (tra cui polmonite interstiziale e ARDS), sindrome da perdita capillare, splenomegalia grave/ rottura splenica, trasformazione in sindrome mielodisplastica o leucemia nei pazienti con NCS, GvHD nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di midollo osseo o trapianto autologo di cellule progenitrici ematiche periferiche e crisi falciformi nei pazienti affetti da anemia a cellule falciformi.

Le reazioni avverse più comuni sono piressia, dolore muscoloscheletrico (che comprende dolore osseo, dolore dorsale, artralgia, mialgia, dolore agli arti, dolore muscoloscheletrico, dolore toracico muscoloscheletrico, cervicalgia), anemia, vomito e nausea. Negli studi clinici, il dolore muscoloscheletrico dei pazienti oncologici era lieve o moderato nel 10% e grave nel 3% dei pazienti.

b. Riassunto tabellare delle reazioni avverse

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

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse			
	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, < 1/10)	Non comune ($\geq 1/1,000$, < 1/100)	Raro ($\geq 1/10,000$, < 1/1,000)
Infezioni e infestazioni		Sepsi Bronchiti Infezione del tratto respiratorio superiore Infezione del tratto urinario		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia, anemia ^e	Splenomegalia, calo dell'emoglobina ^e	Leucocitosi ^a	Rottura splenica ^a , anemia falciforme con crisi Ematopoiesi extramidollare
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità Ipersensibilità al farmaco ^a Malattia del trapianto verso l'ospite ^b	Reazione anafilattica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Riduzione dell'appetito ^e Aumento della lattato deidrogenasi nel sangue	Iperuricemia Aumento dell'acido urico nel sangue	Ipoglicemia Pseudogotta ^a (Condrococalcinosi da cristalli di pirofosfato) Disturbi del volume idrico
Disturbi psichiatrici		Insonnia		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea ^a	Vertigini Ipoestesia Parestesia		
Patologie vascolari		Ipotensione Ipertensione	Malattia veno-occlusiva ^d	Sindrome da aumentata permeabilità capillare ^a , Aortite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Emottisi Dispnea Tosse ^a Dolore orofaringeo ^{a, e}	Sindrome da distress respiratorio acuto ^a Insufficienza respiratoria ^a	

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse			
	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1,000, < 1/100)	Raro (≥ 1/10,000, < 1/1,000)
		Epistassi	Edema polmonare ^a Pneumopatia interstiziale ^a Infiltrazione polmonare ^a Emorragia polmonare Ipossia	
Patologie gastrointestinali	Diarrea ^{a, e} Vomito ^{a, e} Nausea ^a	Stitichezza ^e Dolore orale		
Patologie epatobiliari		Aumento della fosfatasi alcalina nel sangue Epatomegalia	Aumento della gammaglutamil transferasi Aumento dell'aspartato aminotransferasi	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia ^a	Eruzione cutanea ^a Eritema	Rash maculopapulare	Sindrome di Sweet (dermatosi acuta febbrile neutrofila) Vasculite cutanea ^a
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore muscoloscheletrico ^c	Spasmi muscolari	Osteoporosi	Diminuzione della densità ossea Peggioramento dell'artrite reumatoide
Patologie renali e urinarie		Disuria Ematuria	Proteinuria	Anomalia delle urine Glomerulonefrit e
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento ^a Infiammazione della mucosa ^a	Dolore toracico ^a Astenia ^a Dolore ^a	Reazione nel sito di iniezione	

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse			
	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1,000, < 1/100)	Raro (≥ 1/10,000, < 1/1,000)
	Piressia	Malessere ^e Edema periferico ^e		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Reazioni trasfusionali ^e		

^aVedere sezione c (Descrizione delle reazioni avverse selezionate)

^bNei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di midollo osseo sono stati descritti casi di GvHD e decessi (vedere sezione c)

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

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

^eEventi avversi con maggiore incidenza nei pazienti trattati con filgrastim rispetto a quelli trattati con placebo e associati a postumi di tumore maligno e chemioterapia citotossica

c. Descrizione di reazioni avverse selezionate

GvHD

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

Sindrome da aumentata permeabilità capillare

Sono stati riscontrati casi di sindrome da aumentata permeabilità capillare associate all'uso di G-CSF. Tali casi si sono verificati generalmente in pazienti affetti da patologie maligne avanzate, sepsi, trattati con più farmaci chemioterapici oppure sottoposti ad aferesi (vedere paragrafo 4.4).

Sindrome di Sweet

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

Eventi avversi polmonari

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

Splenomegalia e rottura splenica

In seguito alla somministrazione di filgrastim sono stati riportati casi di splenomegalia e rottura splenica. Alcuni casi di rottura splenica hanno avuto esito fatale (vedere paragrafo 4.4).

Ipersensibilità

Negli studi clinici e nell'esperienza *post-marketing* sono state segnalate reazioni di tipo ipersensibilità comprese anafilassi, rash, orticaria, angioedema, dispnea e ipotensione che si manifestavano all'inizio o successivamente al trattamento. Nel complesso, le segnalazioni sono state più comuni dopo somministrazione e.v. In alcuni casi, i sintomi si sono ripresentati alla ripresa del trattamento, il che suggerisce una relazione causale. Filgrastim deve essere interrotto definitivamente nei pazienti che manifestano una grave reazione allergica.

Vasculite cutanea

È stata riportata vasculite cutanea in pazienti trattati con filgrastim. Non è noto il meccanismo della vasculite nei pazienti trattati con filgrastim. Nel 2% dei pazienti con NCS è stata segnalata vasculite cutanea dopo uso protratto.

Pseudogotta (condrocalcinosi da cristalli di pirofosfato)

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

Leucocitosi

Nel 41% dei donatori sani è stata osservata leucocitosi (leucociti $> 50 \times 10^9/L$), e trombocitopenia transitoria (piastrine $< 100 \times 10^9/L$) in seguito a filgrastim e leucoaferesi è stata segnalata nel 35% dei donatori (vedere paragrafo 4.4).

d. Popolazione pediatrica

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

Non vi sono dati sufficienti per valutare ulteriormente l'uso di filgrastim nei soggetti pediatrici.

e. Altre popolazioni speciali

Uso geriatrico

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

Pazienti pediatrici con NCS

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

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

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

L'uso di filgrastim in monoterapia o dopo chemioterapia mobilita le PBPC. Tali PBPC autologhe possono essere prelevate e reinfuse dopo chemioterapia citotossica ad alte dosi, in alternativa o in aggiunta al trapianto di midollo osseo. L'infusione di PBPC accelera il recupero emopoietico e riduce quindi la durata del rischio di complicanze emorragiche e la necessità di trasfusioni di piastrine. I riceventi di PBPC allogeniche mobilitate con filgrastim hanno mostrato un recupero ematologico significativamente più rapido, con conseguente riduzione significativa del tempo di recupero naturale delle piastrine, in confronto ai pazienti trattati con trapianto allogenico di midollo osseo.

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

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

^aL'analisi comprende gli studi riguardanti il trapianto di midollo osseo nel periodo in questione; in alcuni studi è stato utilizzato fattore stimolante le colonie di granulociti e macrofagi (GM-CSF)

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

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

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

L'uso di filgrastim in pazienti pediatrici o adulti con NCS (neutropenia congenita grave, ciclica o idiopatica) induce un incremento prolungato della conta assoluta dei neutrofili nel sangue periferico e una riduzione degli episodi infettivi e degli eventi correlati.

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Distribuzione

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

Eliminazione

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

Linearità

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Filgrastim è stato valutato in studi di tossicità con dosi ripetute fino ad una durata di un anno, che hanno rivelato delle variazioni ascrivibili all'azione farmacologica attesa, tra cui l'aumento dei leucociti, l'iperplasia mieloide nel midollo osseo, la granulopoiesi extramidollare e l'ingrossamento splenico. In seguito all'interruzione del trattamento queste variazioni sono cessate.

Gli effetti di filgrastim sullo sviluppo prenatale sono stati studiati nei ratti e nei conigli. La somministrazione intravenosa (80 µg/kg/die) di filgrastim ai conigli durante il periodo di organogenesi si è rivelata tossica per la madre e si sono osservati aumenti degli aborti spontanei, della perdita postimpianto e del calo delle dimensioni dei cuccioli e del peso fetale.

In base ai dati riportati per un altro prodotto contenente filgrastim simile ad Accofil, si sono osservati risultati analoghi e in più un incremento delle malformazioni fetali con 100 µg/kg/die, un dosaggio tossico per la madre equivalente ad un'esposizione sistemica di circa 50-90 volte l'esposizione osservata nei pazienti trattati con la dose clinica di 5 µg/kg/die. La dose senza effetto nocivo osservata per la tossicità embrionofetale, in questo studio è stata di 10 µg/kg/die, equivalente ad un'esposizione sistemica di circa 3-5 volte l'esposizione osservata nei pazienti trattati con la dose clinica. Nei ratti gravidi, non si è osservata alcuna tossicità materna o fetale fino ad un dosaggio di 575 µg/kg/die. I cuccioli di ratti trattati con filgrastim durante il periodo perinatale e di lattazione hanno mostrato un ritardo nella differenziazione esterna e nella crescita (≥ 20 µg/kg/day), riducendo leggermente il tasso di sopravvivenza (100 µg/kg/day).

Filgrastim non ha mostrato un effetto evidente sulla fertilità dei ratti di entrambi i sessi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

Accofil non deve essere diluito con soluzioni di cloruro di sodio.

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

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

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Una singola esposizione accidentale a temperatura di congelamento non ha effetti negativi sulla stabilità di Accofil. Se l'esposizione ha avuto una durata superiore a 48 ore o se è stato congelato

ripetutamente, Accofil NON deve essere usato.

Entro il periodo di validità e per l'impiego ambulatoriale, il paziente può togliere il medicinale dal frigorifero e conservarlo a temperatura ambiente (non al di sopra di 25°C) per un singolo periodo fino a 15 giorni. Al termine di questo periodo, il medicinale non deve essere rimesso in frigorifero e deve essere eliminato.

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

La stabilità chimica e fisica durante l'uso della soluzione per infusione diluita è stata dimostrata per 30 ore a 25 °C $\pm$ 2 °C. Dal punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, l'utilizzatore è responsabile della durata e delle condizioni di conservazione prima dell'uso; il medicinale può essere conservato per un massimo di 30 ore a 25 °C $\pm$ 2 °C, a meno che la diluizione non sia stata effettuata in condizioni aseptiche controllate e validate.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa preriempita in vetro tipo I con all'estremità un ago fisso in acciaio inossidabile e stampata sul corpo della siringa una scala graduata con 40 tacche da 0,1 mL a 1 mL. Il cappuccio dell'ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (vedere paragrafo 4.4). Ogni siringa preriempita contiene 0,2 mL di soluzione.

Ogni confezione contiene una, tre, cinque, sette o dieci siringhe preriempite, con o senza un dispositivo di sicurezza per l'ago, e tamponi imbevuti di alcol. Le confezioni senza blister sono per siringhe prive di dispositivo di sicurezza per l'ago. Le confezioni con blister sono per siringhe singole con dispositivo di sicurezza per l'ago prefissato.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

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

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

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

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

Quando diluito in soluzione glucosata al 5%, Accofil è compatibile con il vetro e con diversi materiali plastici come PVC, poliolefina (un copolimero di polipropilene e polietilene) e polipropilene.

Uso della siringa preriempita con dispositivo di sicurezza per l'ago

Il dispositivo di sicurezza per l'ago ricopre l'ago dopo l'iniezione e impedisce all'operatore di ferirsi. Il dispositivo non interferisce con l'uso normale della siringa. Premere l'asta dello stantuffo e **spingere con forza** al termine dell'iniezione per accertarsi che la siringa si sia svuotata completamente. Tenere la cute ferma in posizione fino al completamento dell'iniezione. Tenere

ferma la siringa e sollevare lentamente il pollice dall'estremità dell'asta dello stantuffo. L'asta dello stantuffo si solleverà assieme al pollice e la molla farà ritrarre l'ago dal sito, all'interno del dispositivo di sicurezza dell'ago.

Uso della siringa preriempita senza dispositivo di sicurezza per l'ago

Somministrare la dose secondo la procedura standard.

Non utilizzare la siringa preriempita se la si è fatta cadere su una superficie dura.

Smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18.09.2014
Data del rinnovo più recente: 12 giugno 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Accofil 70 MU/0,73 mL soluzione iniettabile/infusione in siringa preriempita
filgrastim

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita contiene 70 milioni di unità (MU)/700 microgrammi (µg) di filgrastim in 0,73 mL (0,96 mg/mL) di soluzione iniettabile o per infusione.

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

Eccipiente con effetti noti:

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in siringa preriempita

Concentrato per soluzione per infusione in siringa preriempita

Soluzione limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

Accofil è indicato per la mobilitazione delle cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC).

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

La siringa preriempita Accofil 70 MU/0,73 mL è appositamente progettata per consentire la somministrazione di dosi di Filgrastim di 10 µg/kg/die in pazienti adulti, minimizzando il numero di somministrazioni richieste con più siringhe preriempite da 30 MU/0,5 mL e 48 MU/0,5 mL nei seguenti ambiti:

- Mobilitazione di cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC) non correlate a chemioterapia per trapianto autologo di PBPC
- Mobilitazione delle PBPC a seguito di chemioterapia mielosoppressiva
- Per la mobilitazione delle PBPC in volontari sani per l'uso nel trapianto di PBPC allogeniche
- Per la riduzione della durata della neutropenia in pazienti sottoposti a terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo

Posologia

Chemioterapia citotossica standard

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

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

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

Pazienti sottoposti a terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo

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

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

Conta dei neutrofili	Aggiustamento posologico di filgrastim
> $1,0 \times 10^9/L$ per 3 giorni consecutivi	Ridurre a 0,5 MU (5 µg)/kg/die
Quindi, se l'ANC rimane > $1,0 \times 10^9/L$ per altri 3 giorni consecutivi	Sospendere il trattamento con filgrastim
Se l'ANC scende a valori < $1,0 \times 10^9/L$ durante il trattamento, la dose di filgrastim deve essere ripristinata in modo scalare in base alle indicazioni precedenti	

ANC = conta assoluta dei neutrofili

Per la mobilizzazione delle PBPC nei pazienti sottoposti a terapia mielosoppressiva o mieloablattiva seguita da trapianto di PBPC autologhe

La dose raccomandata di filgrastim per la mobilizzazione delle PBPC, quando usato da solo, è di 1,0 MU (10 µg) /kg/die per 5-7 giorni consecutivi. Periodo di effettuazione delle leucoaferesi: sono spesso sufficienti 1 o 2 leucoaferesi nei giorni 5 e 6. In altri casi possono essere necessarie ulteriori leucoaferesi. La somministrazione di filgrastim deve proseguire fino all'ultima leucoaferesi.

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

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

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

Pazienti con neutropenia cronica severa (NCS)

Neutropenia congenita

La dose iniziale raccomandata è di 1,2 MU (12 µg)/kg/die in dose singola o suddivisa in più dosi.

Neutropenia idiopatica o ciclica

La dose iniziale raccomandata è di 0,5 MU/ (5 µg)/kg/die in dose singola o suddivisa in più dosi.

Modifiche della dose

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

Pazienti con infezione da HIV

Recupero della neutropenia

La dose iniziale raccomandata di filgrastim è 0,1 MU (1 µg/kg/die con aumenti graduali fino a un

massimo di 0,4 MU (4 µg) /kg/die fino al raggiungimento e al mantenimento di una conta dei neutrofili normale ($ANC > 2,0 \times 10^9/L$). Negli studi clinici, più del 90% dei pazienti ha risposto a queste dosi, ottenendo il recupero della neutropenia in un periodo mediano di 2 giorni. In un piccolo numero di pazienti (<10%), sono state richieste dosi fino a 1,0 MU (10 µg)/kg/die per ottenere il recupero della neutropenia.

Mantenimento della una conta dei neutrofili normale

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

Popolazioni speciali

Anziani

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

Pazienti con compromissione renale

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

Uso pediatrico nella NCS e patologie maligne

Il 65% dei pazienti studiati nel programma di sperimentazioni sulla NCS, aveva meno di 18 anni di età. L'efficacia del trattamento è stata chiara per questo gruppo di età, che ha incluso gran parte dei pazienti con neutropenia congenita. Non si sono osservate delle differenze nei profili di sicurezza per i pazienti pediatrici trattati per NCS.

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

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

Modo di somministrazione

Chemioterapia citotossica standard

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

In pazienti trattati con terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo

Filgrastim può essere somministrato per infusione endovenosa della durata di 30 minuti o 24 ore, o per infusione continua sottocutanea di 24 ore. Filgrastim deve essere diluito in 20 mL di glucosio al 5% (vedere il paragrafo 6.6).

Per la mobilizzazione delle PBPC in pazienti sottoposti a terapia mielosoppressiva o mieloablativa seguita da trapianto autologo di PBPC

Filgrastim per la mobilizzazione delle PBPC in monoterapia:

Filgrastim può essere somministrato come infusione continua sottocutanea della durata di 24 ore oppure come iniezione sottocutanea.

Per le infusioni, filgrastim deve essere diluito in 20 mL di soluzione di glucosio al 5% (vedere il paragrafo 6.6).

Filgrastim per la mobilizzazione delle PBPC in seguito a chemioterapia mielosoppressiva

Filgrastim deve essere somministrato tramite iniezione sottocutanea.

Per la mobilizzazione delle PBPC nei donatori sani prima del trapianto delle PBPC allogeniche

Filgrastim deve essere somministrato tramite iniezione sottocutanea.

In pazienti con neutropenia cronica grave (NCS)

Per neutropenia congenita, idiopatica o ciclica, filgrastim deve essere somministrato per via sottocutanea.

In pazienti con infezione da HIV

Per il recupero della neutropenia e il mantenimento della conta dei neutrofili normale: filgrastim deve essere somministrato per iniezione sottocutanea.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome commerciale e il numero di lotto del prodotto somministrato deve essere riportato chiaramente.

Avvertenze speciali e precauzioni in tutte le indicazioni

Ipersensibilità

Nei pazienti trattati con filgrastim è stata osservata ipersensibilità, tra cui le reazioni anafilattiche, che si verifica durante la terapia iniziale o successiva. La terapia con filgrastim deve essere interrotta permanentemente nei pazienti che mostrano un'ipersensibilità clinicamente significativa. Filgrastim non deve essere somministrato ai pazienti con anamnesi di ipersensibilità a filgrastim o pegfilgrastim.

Reazioni avverse polmonari

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

Glomerulonefrite

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

Sindrome da aumentata permeabilità capillare

Dopo somministrazione di G-CSF è stata riportata la sindrome da aumentata permeabilità capillare, che può essere fatale se il trattamento è ritardato, ed è caratterizzata da ipotensione, ipoalbuminemia, edema e emoconcentrazione. I pazienti che sviluppano i sintomi della sindrome da aumentata permeabilità capillare devono essere strettamente monitorati e ricevere il trattamento sintomatico standard, che può comprendere la necessità di terapia intensiva (vedere paragrafo 4.8).

Splenomegalia e rottura splenica

Casi di splenomegalia e casi di rottura splenica generalmente asintomatici sono stati riportati in pazienti e donatori sani dopo somministrazione di filgrastim. Alcuni casi di rottura splenica hanno avuto esito fatale. Pertanto, il volume della milza deve essere controllato con attenzione (ad es. mediante esame fisico, ecografia). Una diagnosi di rottura splenica deve essere presa in considerazione nei donatori e/o nei pazienti che lamentano dolore alla zona addominale superiore sinistra o dolore all'apice della spalla. Nei pazienti con neutropenia cronica si è osservato il rallentamento o l'arresto dell'ingrossamento della milza in seguito alla riduzione della dose di filgrastim, e nel 3% dei pazienti è stata necessaria una splenectomia.

Proliferazione di cellule maligne

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

Sindrome mielodisplastica o leucemia mieloide cronica

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

Leucemia mieloide acuta

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

Trombocitopenia

Trombocitopenia è stata riportata in pazienti trattati con filgrastim. La conta piastrinica deve essere attentamente monitorata, in particolare durante le prime settimane della terapia con filgrastim. Deve essere considerata l'interruzione temporanea del trattamento o la riduzione della dose di filgrastim in pazienti con neutropenia cronica grave che sviluppano trombocitopenia (conta piastrinica < 100 x 10⁹/L).

Leucocitosi

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

Immunogenicità

Come per tutte le proteine terapeutiche, sussiste un potenziale di immunogenicità. I tassi di generazione di anticorpi a filgrastim sono generalmente bassi. Gli anticorpi leganti si sviluppano come per tutti i farmaci biologici; tuttavia al momento non sono stati associati alla neutralizzazione dell'azione.

Aortite

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

Avvertenze speciali e precauzioni correlate alle co-morbidità

Precauzioni particolari nel tratto falcemico e nell'anemia falciforme

Nei pazienti con tratto falcemico o anemia falciforme trattati con filgrastim sono state descritte crisi falciformi, in alcuni casi fatali. Nei pazienti con tratto falcemico o con anemia falciforme il medico deve usare cautela nel prescrivere filgrastim.

Osteoporosi

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

Precauzioni particolari nei pazienti oncologici

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

Rischi associati alla chemioterapia ad alte dosi

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

Effetto della chemioterapia su eritrociti e trombociti

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

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

Sindrome mielodisplastica e leucemia mieloide acuta in pazienti con tumore al seno e al polmone

Nell'ambito di studi osservazionali post-marketing, la sindrome mielodisplastica (SMD) e la leucemia mieloide acuta (LMA) sono state associate all'uso di pegfilgrastim, un medicinale alternativo al G-CSF, in associazione alla chemioterapia e/o alla radioterapia in pazienti affetti da tumore al seno e al polmone. Non è stata osservata un'associazione simile tra filgrastim e SMD/LMA. Tuttavia, le pazienti con tumore al seno e quelle con tumore ai polmoni devono essere monitorate per individuare segni e sintomi di SMD/LMA.

Altre precauzioni particolari

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

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

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

Precauzioni particolari nei pazienti sottoposti a mobilizzazione delle PBPC

Mobilizzazione

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

Esposizione pregressa ad agenti citotossici

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

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

Valutazione della raccolta di cellule progenitrici

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

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

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

Precauzioni particolari in donatori sani sottoposti a mobilizzazione delle PBPC

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

La mobilizzazione delle PBPC deve essere presa in considerazione esclusivamente nei donatori che soddisfano gli abituali criteri di eleggibilità, clinici e di laboratorio, alla donazione di cellule staminali, prestando particolare attenzione ai valori ematologici e alla presenza di malattie infettive. La sicurezza e l'efficacia di filgrastim non sono state determinate in donatori sani di età inferiore a 16 anni o superiore a 60 anni.

Nel 35% dei soggetti studiati è stata riscontrata una trombocitopenia transitoria (piastrine $< 100 \times 10^9/L$) dopo somministrazione di filgrastim e leucoaferesi. Tra questi, sono stati descritti due casi con piastrine $< 50 \times 10^9/L$, attribuiti alla procedura di leucoaferesi. Se fosse necessaria più di una leucoaferesi, i donatori con piastrine $< 100 \times 10^9/L$ prima della leucoaferesi devono essere controllati con particolare attenzione; in generale, l'aferesi non deve essere effettuata se il numero di piastrine è $< 75 \times 10^9/L$.

La leucoaferesi non deve essere effettuata nei donatori in terapia con anticoagulanti o che presentano difetti emostatici noti. I donatori che ricevono G-CSF per la mobilizzazione delle PBPC devono essere controllati fino alla normalizzazione dei parametri ematologici.

Precauzioni particolari nei riceventi di PBPC allogeniche mobilizzate con filgrastim

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

Precauzioni particolari nei pazienti con NCS

Filgrastim non deve essere somministrato a pazienti affetti da neutropenia congenita grave che sviluppino leucemia o che manifestino evoluzione a leucemia.

Emocromo

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

Trasformazione in leucemia o sindrome mielodisplastica

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

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

intervalli regolari (approssimativamente ogni 12 mesi).

Altre precauzioni particolari

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

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

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

Precauzioni particolari nei pazienti con infezione da HIV

Emocromo

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

Rischi associati ad alte dosi di medicinali mielosoppressivi

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

Infezioni e neoplasie maligne che inducono mielosoppressione

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

Tutti i pazienti

Accofil contiene l'eccipiente sorbitolo (E420). Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale se non strettamente necessario.

Nei bambini con meno di 2 anni di età può non essere ancora diagnosticata l'intolleranza ereditaria al fruttosio. I medicinali contenenti sorbitolo/fruttosio somministrati per via endovenosa possono mettere in pericolo la vita e devono essere controindicati in questi pazienti a meno che il bisogno clinico sia evidente e non ci siano alternative terapeutiche disponibili.

Deve essere raccolta la storia clinica dei pazienti con particolare attenzione ai sintomi di intolleranza ereditaria al fruttosio prima di somministrare questo medicinale.

Accofil contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, ovvero è essenzialmente 'senza sodio'.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di filgrastim in donne in gravidanza non ci sono in numero limitato. Gli studi condotti sugli animali hanno mostrato la tossicità riproduttiva. Nei conigli si è osservata una maggiore incidenza di perdite degli embrioni ad elevata esposizione clinica e in presenza di tossicità materna (vedere paragrafo 5.3). Nella letteratura sono descritti casi nei quali è stata dimostrata la diffusione placentare di filgrastim nelle donne in gravidanza. L'uso di filgrastim durante la gravidanza non è raccomandato.

Allattamento

Non è noto se filgrastim/metaboliti vengano escreti nel latte umano. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Si dovrà decidere se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con filgrastim, tenendo in considerazione il vantaggio dell'allattamento per il bambino e della terapia per la madre.

Fertilità

Filgrastim non ha limitato la prestazione riproduttiva o la fertilità nei ratti di entrambi i sessi (vedere paragrafo 5.3).

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

Accofil ha modesti effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

In seguito alla somministrazione di Accofil, il paziente può accusare la comparsa di vertigini (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più gravi dovute al trattamento con filgrastim comprendono: reazione

anafilattica, reazioni avverse polmonari gravi (tra cui polmonite interstiziale e ARDS), sindrome da perdita capillare, splenomegalia grave/ rottura splenica, trasformazione in sindrome mielodisplastica o leucemia nei pazienti con NCS, GvHD nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di midollo osseo o trapianto autologo di cellule progenitrici ematiche periferiche e crisi falciformi nei pazienti affetti da anemia a cellule falciformi.

Le reazioni avverse più comuni sono piressia, dolore muscoloscheletrico (che comprende dolore osseo, dolore dorsale, artralgia, mialgia, dolore agli arti, dolore muscoloscheletrico, dolore toracico muscoloscheletrico, cervicalgia), anemia, vomito e nausea. Negli studi clinici, il dolore muscoloscheletrico dei pazienti oncologici era lieve o moderato nel 10% e grave nel 3% dei pazienti.

b. Riassunto tabellare delle reazioni avverse

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

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse			
	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, < 1/10)	Non comune ($\geq 1/1,000$, < 1/100)	Raro ($\geq 1/10,000$, < 1/1,000)
Infezioni ed infestazioni		Sepsi Bronchiti Infezione del tratto respiratorio superiore Infezione del tratto urinario		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia, anemia ^e	Splenomegalia ^a , calo dell'emoglobina ^e	Leucocitosi ^a	Rottura splenica ^a , anemia falciforme con crisi Ematopoiesi extramidollare
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità Ipersensibilità al farmaco ^a Malattia del trapianto verso l'ospite ^b	Reazione anafilattica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Riduzione dell'appetito ^e Aumento della lattato deidrogenasi nel	Iperuricemia Aumento dell'acido urico nel sangue	Ipoglicemia Pseudogotta ^a (Condrococalcosi da cristalli di pirofosfato)

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse			
	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1,000, < 1/100)	Raro (≥ 1/10,000, < 1/1,000)
		sangue		Disturbi del volume idrico
Disturbi psichiatrici		Insonnia		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea ^a	Vertigini Ipoestesia Parestesia		
Patologie vascolari		Ipotensione Ipertensione	Malattia veno-occlusiva ^d	Sindrome da aumentata permeabilità capillare ^a , Aortite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Emottisi Dispnea Tosse ^a Dolore orofaringeo ^{a, e} Epistassi	Sindrome da distress respiratorio acuto ^a Insufficienza respiratoria ^a Edema polmonare ^a Pneumopatia interstiziale ^a Infiltrazione polmonare ^a Emorragia polmonare Ipossia	
Patologie gastrointestinali	Diarrea ^{a, e} Vomito ^{a, e} Nausea ^a	Stitichezza ^e Dolore orale		
Patologie epatobiliari		Aumento della fosfatasi alcalina nel sangue Epatomegalia	Aumento della gammaglutamil transferasi Aumento dell'aspartato amminotransferasi	
Patologie della cute e del tessuto	Alopecia ^a	Eruzione cutanea ^a	Rash maculopapulare	Sindrome di Sweet

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse			
	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1,000, < 1/100)	Raro (≥ 1/10,000, < 1/1,000)
sottocutaneo		Eritema		(dermatosi acuta febbrile neutrofilia) Vasculite cutanea ^a
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore muscoloscheletrico ^c	Spasmi muscolari	Osteoporosi	Diminuzione della densità ossea Peggioramento dell'artrite reumatoide
Patologie renali e urinarie		Disuria Ematuria	Proteinuria	Anomalia delle urine Glomerulonefrit e
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento ^a Infiammazione della mucosa ^a Piressia	Dolore toracico ^a Astenia ^a Dolore ^a Malessere ^e Edema periferico ^e	Reazione nel sito di iniezione	
Traumatismo avvelenamento e complicazioni da procedura		Reazioni trasfusionali ^e		

^aVedere sezione c (Descrizione delle reazioni avverse selezionate)

^bNei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di midollo osseo sono stati descritti casi di GvHD e decessi (vedere sezione c)

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

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

^eEventi avversi con maggiore incidenza nei pazienti trattati con filgrastim rispetto a quelli trattati con placebo e associati a postumi di tumore maligno e chemioterapia citotossica

c. Descrizione di reazioni avverse selezionate

GvHD

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

Sindrome da aumentata permeabilità

Sono stati riscontrati casi di sindrome da aumentata permeabilità capillare associate all'uso di G-CSF. Tali casi si sono verificati generalmente in pazienti affetti da patologie maligne avanzate, sepsi,

trattati con più farmaci chemioterapici oppure sottoposti ad aferesi (vedere paragrafo 4.4).

Sindrome di Sweet

Casi di sindrome di Sweet (dermatosi acuta febbrile neutrofila) nei pazienti trattati con filgrastim.

Eventi avversi polmonari

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

Splenomegalia e rottura splenica

In seguito alla somministrazione di filgrastim sono stati riportati dei casi di splenomegalia e rottura splenica con poca frequenza. Alcuni casi di rottura splenica hanno avuto esito letale (vedere paragrafo 4.4).

Ipersensibilità

Negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing sono state segnalate reazioni di tipo ipersensibilità comprese anafilassi, rash, orticaria, angioedema, dispnea e ipotensione che si sono verificate all'inizio o successivamente al trattamento.

Nel complesso, le segnalazioni sono state più comuni dopo somministrazione e.v. In alcuni casi, i sintomi si sono ripresentati alla ripresa del trattamento, il che suggerisce una relazione causale. Filgrastim deve essere interrotto definitivamente nei pazienti che manifestano una grave reazione allergica.

Vasculite cutanea

È stata riportata vasculite cutanea in pazienti trattati con filgrastim. Non è noto il meccanismo della vasculite nei pazienti trattati con filgrastim. Nel 2% dei pazienti con NCS è stata segnalata vasculite cutanea dopo uso protratto.

Pseudogotta (condrocalcinosi da cristalli di pirofosfato)

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

Leucocitosi

Nel 41% dei donatori sani è stata osservata leucocitosi (leucociti $> 50 \times 10^9/L$), e trombocitopenia transitoria (piastrine $< 100 \times 10^9/L$) in seguito a filgrastim e leucoafèresi è stata segnalata nel 35% dei donatori (vedere paragrafo 4.4).

d. Popolazione pediatrica

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

e. Altre popolazioni speciali

Uso geriatrico

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

Pazienti pediatrici con NCS

I casi di diminuzione della densità ossea e l'osteoporosi sono stati riportati in pazienti pediatrici con neutropenia cronica grave in trattamento cronico con filgrastim

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

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

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

L'uso di filgrastim in monoterapia o dopo chemioterapia mobilita le PBPC. Tali PBPC autologhe possono essere prelevate e reinfuse dopo chemioterapia citotossica ad alte dosi, in alternativa o in aggiunta al trapianto di midollo osseo. L'infusione di PBPC accelera il recupero emopoietico e riduce quindi la durata del rischio di complicanze emorragiche e la necessità di trasfusioni di piastrine. I riceventi di PBPC allogeniche mobilitate con filgrastim hanno mostrato un recupero ematologico significativamente più rapido, con conseguente riduzione significativa del tempo di recupero naturale delle piastrine, in confronto ai pazienti trattati con trapianto allogenico di midollo osseo.

Uno studio europeo retrospettivo, nel quale è stato analizzato l'uso di G-CSF dopo trapianto

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

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

^aL'analisi comprende gli studi riguardanti il trapianto di midollo osseo nel periodo in questione; in alcuni studi è stato utilizzato fattore stimolante le colonie di granulociti e macrofagi (GM-CSF)

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

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

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

L'uso di filgrastim in pazienti pediatrici o adulti con NCS (neutropenia congenita grave, ciclica o idiopatica) induce un incremento prolungato della conta assoluta dei neutrofili nel sangue periferico e una riduzione degli episodi infettivi e degli eventi correlati.

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Distribuzione

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

Eliminazione

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

Linearità

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Filgrastim è stato valutato negli studi di tossicità con dosaggio ripetuto fino ad una durata di un anno, che hanno rivelato delle variazioni ascrivibili all'azione farmacologica prevista, tra cui l'aumento dei leucociti, l'iperplasia mieloide nel midollo, la granulopoiesi extramidollare e l'ingrossamento splenico. In seguito all'interruzione del trattamento queste variazioni sono cessate.

Gli effetti di filgrastim sullo sviluppo prenatale sono stati studiati nei ratti e nei conigli. La somministrazione intravenosa (80 µg/kg/die) di filgrastim ai conigli durante il periodo di organogenesi si è rivelata tossica, si sono osservati quindi un aumento dell'aborto spontaneo, della perdita postimpianto e del calo delle dimensioni dei cuccioli e del peso fetale.

In base ai dati riferiti di un altro prodotto contenente filgrastim simile ad Accofil, si sono osservati dei risultati raffrontabili e un incremento delle malformazioni fetali con 100 µg/kg/die, un dosaggio tossico per la madre equivalente ad un'esposizione sistemica di circa 50-90 volte l'esposizione osservata nei pazienti trattati con la dose clinica di 5 µg/kg/die. La dose senza effetto nocivo osservata per la tossicità embriofetale, in questo studio è stata di 10 µg/kg/die, equivalente ad un'esposizione sistemica di circa 3-5 volte l'esposizione osservata nei pazienti trattati con la dose clinica. Nei ratti gravidi, non si è osservata alcuna tossicità materna o fetale fino ad un dosaggio di 575 µg/kg/die. I cuccioli di ratti trattati con filgrastim durante il periodo perinatale e di lattazione hanno mostrato un ritardo nella differenziazione esterna e nella crescita (≥ 20 µg/kg/day), riducendo leggermente il tasso di sopravvivenza (100 µg/kg/day).

Filgrastim non ha mostrato un effetto evidente sulla fertilità dei ratti di entrambi i sessi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

Accofil non deve essere diluito con soluzioni di cloruro di sodio.

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

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

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Una singola esposizione accidentale a temperatura di congelamento non ha effetti negativi sulla stabilità di Accofil. Se l'esposizione ha avuto una durata superiore a 48 ore o se è stato congelato ripetutamente, Accofil NON deve essere usato.

Entro il periodo di validità e per l'impiego ambulatoriale, il paziente può togliere il medicinale dal frigorifero e conservarlo a temperatura ambiente (non al di sopra di 25°C) per un singolo periodo fino a 15 giorni. Al termine di questo periodo, il medicinale non deve essere rimesso in frigorifero e deve essere eliminato.

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

La stabilità chimica e fisica durante l'uso della soluzione per infusione diluita è stata dimostrata per 30 ore a 25 °C ± 2 °C. Dal punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, l'utilizzatore è responsabile della durata e delle condizioni di conservazione prima dell'uso; il medicinale può essere conservato per un massimo di 30 ore a 25 °C ± 2 °C, a meno che la diluizione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e validate.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringhe preriempite in vetro tipo I con all'estremità un ago fisso in acciaio inossidabile e stampata sul corpo della siringa una scala graduata con 40 tacche da 0,1 mL a 1 mL. Il cappuccio dell'ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (vedere paragrafo 4.4). Ogni siringa preriempita contiene 0,73 mL di soluzione.

Ogni confezione contiene una, tre, cinque, sette o dieci siringhe preriempite, con o senza un dispositivo di sicurezza per l'ago, e tamponi imbevuti di alcol. Le confezioni senza blister sono per siringhe prive di dispositivo di sicurezza per l'ago. Le confezioni con blister sono per siringhe singole con dispositivo di sicurezza per l'ago prefissato.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

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

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

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

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

Quando diluito in soluzione glucosata al 5%, Accofil è compatibile con il vetro e con diversi

materiali plastici come PVC, poliolefina (un copolimero di polipropilene e polietilene) e polipropilene.

Uso della siringa preriempita con dispositivo di sicurezza per l'ago

Il dispositivo di sicurezza per l'ago ricopre l'ago dopo l'iniezione e impedisce all'operatore di ferirsi. Il dispositivo non interferisce con l'uso normale della siringa. Premere l'asta dello stantuffo e **spingere con forza** al termine dell'iniezione per accertarsi che la siringa si sia svuotata completamente. Tenere la cute ferma in posizione fino al completamento dell'iniezione. Tenere ferma la siringa e sollevare lentamente il pollice dall'estremità dell'asta dello stantuffo. L'asta dello stantuffo si solleverà assieme al pollice e la molla farà ritrarre l'ago dal sito, all'interno del dispositivo di sicurezza.

Uso della siringa preriempita senza dispositivo di sicurezza per l'ago

Somministrare la dose secondo la procedura standard.

Non utilizzare la siringa preriempita se la si è fatta cadere su una superficie dura.

Smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

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
EU/1/14/946/36

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18.09.2014
Data del rinnovo più recente: 12 giugno 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

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

A. PRODUTTORE(I) DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E TITOLARE(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

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

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

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

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

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

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

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

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

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Imballaggio esterno

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Accofil 30 MU/0,5 mL soluzione iniettabile o per infusione
filgrastim

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

Ogni siringa da 0,5 mL contiene 30 MU di filgrastim (0,6 mg/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 siringa preriempita (0,5 mL) + 1 tampone imbevuto di alcol
“5 siringhe preriempite (0,5 mL) + 5 tamponi imbevuti di alcol”
“3 siringhe preriempite (0,5 mL) + 3 tamponi imbevuti di alcol”
“10 siringhe preriempite (0,5 mL) + 10 tamponi imbevuti di alcol”

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.
Tenere la siringa nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

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

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

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

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

EU/1/14/946/001 - 1 siringa preriempita
EU/1/14/946/002 - 5 siringhe preriempite
EU/1/14/946/006 - 3 siringhe preriempite
EU/1/14/946/009 - 10 siringhe preriempite

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Accofil 30 MU/0,5 mL

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Scatola esterna – Siringa preriempita con dispositivo di sicurezza dell'ago

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Accofil 30 MU/0,5 mL soluzione iniettabile o per infusione
filgrastim

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

Ogni siringa da 0,5 mL contiene 30 MU di filgrastim (0,6 mg/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 siringa preriempita (0,5 mL) + 1 tampone imbevuto di alcol
“3 siringhe preriempite (0,5 mL) + 3 tamponi imbevuti di alcol”
“5 siringhe preriempite (0,5 mL) + 5 tamponi imbevuti di alcol”
“10 siringhe preriempite (0,5 mL) + 10 tamponi imbevuti di alcol”
“7 siringhe preriempite (0,5 mL) + 7 tamponi imbevuti di alcol”

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.
Tenere la siringa nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

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

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

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

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

EU/1/14/946/005 – 1 siringa preriempita con dispositivo di sicurezza dell'ago
EU/1/14/946/008 – 5 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza dell'ago
EU/1/14/946/007 – 3 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza dell'ago
EU/1/14/946/010 – 10 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza dell'ago
EU/1/14/946/017 – 7 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza dell'ago

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Accofil 30 MU/0,5 mL

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

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

SIRINGA PRERIEMPITA

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

Accofil 30 MU/0,5 mL soluzione iniettabile o per infusione
filgrastim
SC/EV

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,5 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Imballaggio esterno

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Accofil 48 MU/0,5 mL soluzione iniettabile o per infusione
filgrastim

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

Ogni siringa da 0,5 mL contiene 48 MU di filgrastim (0,96 mg/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 siringa preriempita (0,5 mL) + 1 tampone imbevuto di alcol
“5 siringhe preriempite (0,5 mL) + 5 tamponi imbevuti di alcol”
“3 siringhe preriempite (0,5 mL) + 3 tamponi imbevuti di alcol”
“10 siringhe preriempite (0,5 mL) + 10 tamponi imbevuti di alcol”

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.
Tenere la siringa nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

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

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

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

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

EU/1/14/946/003 - 1 siringa preriempita
EU/1/14/946/004 - 5 siringhe preriempite
EU/1/14/946/012 - 3 siringhe preriempite
EU/1/14/946/015 - 10 siringhe preriempite

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Accofil 48 MU/0,5 mL

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Scatola esterna – Siringa preriempita con dispositivo di sicurezza dell'ago

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Accofil 48 MU/0,5 mL soluzione iniettabile o per infusione
filgrastim

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

Ogni siringa da 0,5 mL contiene 48 MU di filgrastim (0,96 mg/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 siringa preriempita (0,5 mL) + 1 tampone imbevuto di alcol
"3 siringhe preriempite (0,5 mL) + 3 tamponi imbevuti di alcol"
"5 siringhe preriempite (0,5 mL) + 5 tamponi imbevuti di alcol"
"10 siringhe preriempite (0,5 mL) + 10 tamponi imbevuti di alcol"
"7 siringhe preriempite (0,5 mL) + 7 tamponi imbevuti di alcol"

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.
Tenere la siringa nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

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

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

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

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

EU/1/14/946/011 – 1 siringa preriempita con dispositivo di sicurezza dell'ago
EU/1/14/946/014 – 5 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza dell'ago
EU/1/14/946/013 – 3 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza dell'ago
EU/1/14/946/016 – 10 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza dell'ago
EU/1/14/946/018 – 7 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza dell'ago

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Accofil 48 MU/0,5 mL

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

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

SIRINGA PRERIEMPITA

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

Accofil 48 MU/0,5 mL soluzione iniettabile o per infusione
filgrastim
SC/EV

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,5 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Imballaggio esterno

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Accofil 12 MU/0,2 mL soluzione iniettabile o per infusione
filgrastim

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

Ogni siringa da 0,2 mL contiene 12 MU di filgrastim (0,6 mg/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 siringa preriempita (0,2 mL) + 1 tampone imbevuto di alcol
“5 siringhe preriempite (0,2 mL) + 5 tamponi imbevuti di alcol”
“3 siringhe preriempite (0,2 mL) + 3 tamponi imbevuti di alcol”
“10 siringhe preriempite (0,2 mL) + 10 tamponi imbevuti di alcol”

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.
Tenere la siringa nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

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

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

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

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

EU/1/14/946/019 - 1 siringa preriempita
EU/1/14/946/020 - 3 siringhe preriempite
EU/1/14/946/021 - 5 siringhe preriempite
EU/1/14/946/022 - 10 siringhe preriempite

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Accofil 12 MU/0,2 mL

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Scatola esterna – Siringa preriempita con dispositivo di sicurezza dell'ago in blister

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Accofil 12 MU/0,2 mL soluzione iniettabile o per infusione
filgrastim

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

Ogni siringa da 0,2 mL contiene 12 MU di filgrastim (0,6 mg/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 siringa preriempita (0,2 mL) + 1 tampone imbevuto di alcol
“3 siringhe preriempite (0,2 mL) + 3 tamponi imbevuti di alcol”
“5 siringhe preriempite (0,2 mL) + 5 tamponi imbevuti di alcol”
“10 siringhe preriempite (0,2 mL) + 10 tamponi imbevuti di alcol”
“7 siringhe preriempite (0,2 mL) + 7 tamponi imbevuti di alcol”

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.
Tenere la siringa nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

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

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

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

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

EU/1/14/946/023 – 1 siringa preriempita con dispositivo di sicurezza dell'ago
EU/1/14/946/024 – 3 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza dell'ago
EU/1/14/946/025 – 5 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza dell'ago
EU/1/14/946/026 – 7 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza dell'ago
EU/1/14/946/027 – 10 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza dell'ago

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Accofil 12 MU/0,2 mL

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

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

SIRINGA PRERIEMPITA

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

Accofil 12 MU/0,2 mL soluzione iniettabile o per infusione
filgrastim
SC/EV

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,2 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Imballaggio esterno

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Accofil 70 MU/0,73 mL soluzione iniettabile o per infusione
filgrastim

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

Ogni siringa da 0,73 mL contiene 70 MU di filgrastim (0,96 mg/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 siringa preriempita (0,73 mL) + 1 tampone imbevuto di alcol
“5 siringhe preriempite (0,73 mL) + 5 tamponi imbevuti di alcol”
“3 siringhe preriempite (0,73 mL) + 3 tamponi imbevuti di alcol”
“10 siringhe preriempite (0,73 mL) + 10 tamponi imbevuti di alcol”

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.
Tenere la siringa nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

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

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

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

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

EU/1/14/946/028 - 1 siringa preriempita
EU/1/14/946/029 - 3 siringhe preriempite
EU/1/14/946/030 - 5 siringhe preriempite
EU/1/14/946/031 - 10 siringhe preriempite

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Accofil 70 MU/0,73 mL

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Scatola esterna – Siringa preriempita con dispositivo di sicurezza dell'ago in blister

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Accofil 70 MU/0,73 mL soluzione iniettabile o per infusione
filgrastim

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

Ogni siringa da 0,73 mL contiene 70 MU di filgrastim (0,96 mg/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 siringa preriempita (0,73 mL) + 1 tampone imbevuto di alcol
"3 siringhe preriempite (0,73 mL) + 3 tamponi imbevuti di alcol"
"5 siringhe preriempite (0,73 mL) + 5 tamponi imbevuti di alcol"
"10 siringhe preriempite (0,73 mL) + 10 tamponi imbevuti di alcol"
"7 siringhe preriempite (0,73 mL) + 7 tamponi imbevuti di alcol"

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.
Tenere la siringa nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

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

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

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

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

EU/1/14/946/032 – 1 siringa preriempita con dispositivo di sicurezza dell'ago
EU/1/14/946/033 – 3 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza dell'ago
EU/1/14/946/034 – 5 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza dell'ago
EU/1/14/946/035 – 7 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza dell'ago
EU/1/14/946/036 – 10 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza dell'ago

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Accofil 70 MU/0,73 mL

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

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

SIRINGA PRERIEMPITA

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

Accofil 70 MU/0,73 mL soluzione iniettabile o per infusione
filgrastim
SC/EV

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,73 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Accofil 30 MU/0,5 mL (0,6 mg/mL) soluzione iniettabile/infusione in siringa preriempita filgrastim

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

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

Contenuto di questo foglio:

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

1. Cos'è Accofil e a cosa serve

Cos'è Accofil

Accofil è un fattore di crescita dei globuli bianchi (fattore stimolante la crescita delle colonie di granulociti) e appartiene a un gruppo di medicinali detti citochine. I fattori di crescita sono proteine prodotte naturalmente nel corpo, ma possono essere prodotti con l'ausilio della biotecnologia, per essere utilizzati come medicinali. Accofil stimola il midollo osseo a produrre un maggior numero di globuli bianchi.

Una riduzione del numero di globuli bianchi (neutropenia) può verificarsi per diversi motivi riducendo la capacità del corpo di difendersi dalle infezioni. Accofil stimola il midollo osseo a produrre rapidamente nuovi globuli bianchi.

Accofil può essere usato:

- per aumentare il numero di globuli bianchi dopo un trattamento con chemioterapia, contribuendo così a prevenire le infezioni;
- per aumentare il numero di globuli bianchi dopo un trapianto di midollo osseo, contribuendo così a prevenire le infezioni;
- prima di una chemioterapia ad alte dosi per indurre il midollo osseo a produrre più cellule staminali che possono essere raccolte e ridonate dopo il trattamento. Tali cellule possono essere prelevate da lei o da un donatore. Le cellule staminali ritorneranno quindi nel midollo osseo e produrranno cellule del sangue;
- per aumentare il numero di globuli bianchi se è affetto da neutropenia cronica grave, contribuendo così a prevenire le infezioni;
- in pazienti con infezione da HIV in stadio avanzato, per aiutare a ridurre il rischio di infezioni.

2. Cosa deve sapere prima di usare Accofil

Non usi Accofil

- Se è allergico a filgrastim o a uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Accofil:

Prima di iniziare il trattamento, informi il medico **se è affetto da:**

- Anemia falciforme, poiché Accofil può causare una crisi falciforme.
- Osteoporosi (malattia dell'osso).

Informi immediatamente il medico se durante il trattamento con Accofil:

- accusa un dolore alla parte superiore sinistra dell'addome o all'apice della spalla sinistra (questi possono essere sintomi di ingrossamento (splenomegalia) o possibilmente della rottura della milza).
- nota emorragie o lividi insoliti (questi possono essere sintomi di riduzione del numero di piastrine nel sangue (trombocitopenia), con una ridotta capacità del sangue di coagulare).
- nota sintomi improvvisi di un'allergia, quali eruzione cutanea, prurito o orticaria, gonfiore del viso, delle labbra, della lingua o di altre parti del corpo, respiro corto, affanno, o difficoltà a respirare, poiché questi sintomi possono indicare una grave reazione allergica (ipersensibilità).
- ha il viso o le caviglie gonfie, sangue nelle urine o urine di colore marrone o nota che urina meno del solito (glomerulonefrite).
- ha sintomi di infiammazione dell'aorta (il grande vaso sanguigno che trasporta il sangue dal cuore al resto dell'organismo), questo è stato raramente segnalato in pazienti oncologici e persone sane. I sintomi possono includere febbre, dolore addominale, malessere, dolore alla schiena e aumento dei marcatori dell'infiammazione. Informi il medico se si presentano tali sintomi.

Perdita di risposta a filgrastim

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

È possibile che il medico desideri controllarla con particolare attenzione (vedere il paragrafo 4).

Se lei è un paziente affetto da grave neutropenia cronica può essere esposto al rischio di sviluppare un tumore del sangue (leucemia, sindrome mielodisplastica). Consulti il medico in merito al rischio di sviluppare tumori del sangue e alle analisi necessarie. Se sviluppa o se è probabile che sviluppi tumori del sangue non deve utilizzare Accofil, salvo su indicazione del medico.

Se è un donatore di cellule staminali deve avere un'età compresa tra 16 e 60 anni.

Faccia particolare attenzione ad altri prodotti che stimolano i globuli bianchi.

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

Altri medicinali e Accofil

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Accofil non è stato studiato in donne in gravidanza o in donne che allattano.

Accofil non è raccomandato durante la gravidanza.

È importante che informi il medico se:

- è in corso una gravidanza o sta allattando;

- sospetta una gravidanza, o
- sta pianificando una gravidanza.

Se rimane incinta durante il trattamento con Accofil, informi il medico.

Salvo diversamente indicato dal medico, deve interrompere l'allattamento se utilizza Accofil.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Accofil ha modesti effetti sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Questo medicinale può provocare vertigini, quindi prima di guidare o usare macchinari è opportuno attendere e vedere come si sente dopo la somministrazione di Accofil.

Accofil contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per siringa preriempita, ovvero è essenzialmente “senza sodio”

Accofil contiene sorbitolo

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

Prima di prendere questo medicinale, informi il medico se lei (o il bambino) soffre di intolleranza ereditaria al fruttosio o se il bambino si sente male, vomita o ha reazioni sgradevoli come gonfiore e crampi allo stomaco o diarrea quando assume cibi o bevande dolci.

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

3. Come usare Accofil

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

Come viene somministrato Accofil e quanto devo prenderne?

Accofil viene somministrato generalmente per iniezione giornaliera praticata nel tessuto appena sotto la pelle (nota come iniezione sottocutanea). Può essere somministrato anche come iniezione giornaliera a rilascio lento nella vena (nota come infusione endovenosa). La dose usuale varia a seconda della sua malattia e del suo peso. Il medico le dirà quanto Accofil deve assumere.

Pazienti che ricevono trapianto di midollo osseo dopo chemioterapia:

Normalmente riceverà la prima dose di Accofil almeno 24 ore dopo la chemioterapia e almeno 24 ore dopo aver ricevuto il trapianto di midollo osseo.

A lei o alle persone che si prendono cura di lei può essere insegnato come somministrare le iniezioni sottocutanee in modo da poter continuare il trattamento a casa. Tuttavia, non deve tentare di praticarsi un'iniezione da solo a meno che non abbia prima ricevuto appropriate istruzioni dal medico.

Per quanto tempo dovrò prendere Accofil?

Dovrà prendere Accofil fino a quando il numero di globuli bianchi si sarà normalizzato. Verranno eseguiti esami del sangue per monitorare il numero dei globuli bianchi presenti nel sangue. Il medico le dirà per quanto tempo dovrà prendere Accofil.

Uso nei bambini

Accofil è usato per il trattamento di bambini sottoposti a chemioterapia o che soffrono di una grave riduzione del numero di globuli bianchi del sangue (neutropenia). Il dosaggio nei bambini trattati con chemioterapia è lo stesso usato negli adulti.

Informazioni per eseguire l'autoiniezione

Questo paragrafo contiene le informazioni necessarie per praticare un'autoiniezione di Accofil. È importante che non cerchi di eseguire da solo l'iniezione senza prima aver ricevuto dal medico o dall'infermiere istruzioni adeguate al riguardo. Se ha qualsiasi dubbio su come praticare l'iniezione o desidera avere altre informazioni, chiedi consiglio al medico o all'infermiere.

Come eseguire l'autoiniezione di Accofil?

L'iniezione deve essere praticata nel tessuto sottostante la pelle: questo metodo è conosciuto come iniezione sottocutanea. È necessario che esegua l'iniezione allo stesso orario ogni giorno.

Attrezzatura richiesta

Per praticare un'iniezione sottocutanea deve utilizzare:

- una siringa preriempita di Accofil;
- un tampone imbevuto di alcol o di disinfettante equivalente.

Cosa fare prima di praticare un'iniezione sottocutanea di Accofil

Si accerti che il dispositivo di sicurezza dell'ago rimanga sulla siringa fino a quando è pronto a praticare l'iniezione.

- a. Tolga la siringa preriempita di Accofil dal frigorifero.
- b. Controlli la data di scadenza (Scad.) riportata sull'etichetta della siringa preriempita. Non usi la siringa se la data supera l'ultimo giorno del mese indicato o se è stata tenuta fuori dal frigorifero per più di 15 giorni o se è altrimenti scaduto.
- c. Controlli l'aspetto di Accofil. Deve apparire come un liquido limpido e incolore. Se nota delle particelle all'interno, non lo usi.
- d. Per eseguire l'iniezione con più facilità, tolga la siringa preriempita dal frigorifero e la lasci a temperatura ambiente per 30 minuti, oppure la tenga in mano delicatamente per alcuni minuti. Non riscaldi Accofil in nessun altro modo (per es. **non** riscaldi Accofil tramite il forno a microonde o in acqua calda).
- e. ***Lavi accuratamente le mani.***
- f. Trovi un posto confortevole e ben illuminato e sistemi tutto l'occorrente a portata di mano (la siringa preriempita di Accofil e il tampone imbevuto di alcol).

Come preparare l'iniezione di Accofil?

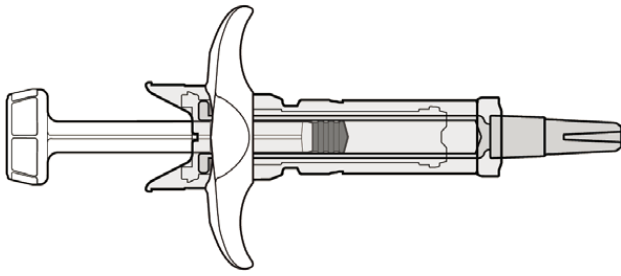
Prima di eseguire l'iniezione di Accofil, deve procedere come segue:

Non utilizzare la siringa preriempita se la si è fatta cadere su una superficie dura.

Passaggio 1: Verifica dell'integrità del sistema

Verifichi che il sistema sia intatto/non presenti danni. Non utilizzi il prodotto se riscontra la presenza di danni (rottura della siringa o del dispositivo di sicurezza dell'ago) o di componenti staccati e se il dispositivo di sicurezza dell'ago è in posizione di sicurezza prima dell'uso, come mostrato nella figura 9, poiché questo indica che il sistema è già stato attivato. In generale il prodotto non deve essere utilizzato se risulta non conforme alla figura 1. In questo caso, smaltisca il prodotto in un contenitore per materiali a rischio biologico (oggetti taglienti).

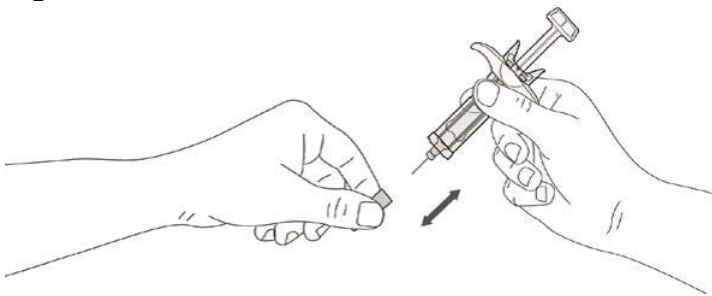
Figura 1



Passaggio 2: Rimozione del cappuccio dell'ago

- a. Rimuova il cappuccio protettivo come mostrato nella figura 2. Tenga il corpo del dispositivo di protezione dell'ago in una mano rivolgendo l'estremità dell'ago lontano da lei e senza toccare l'asta dello stantuffo. Rimuova il cappuccio dell'ago con l'altra mano. Dopo aver rimosso il cappuccio dell'ago, lo smaltisca in un contenitore per materiali a rischio biologico (oggetti taglienti).
- b. Può notare una piccola bolla d'aria nella siringa preriempita. Non deve rimuovere la bolla d'aria prima dell'iniezione. L'iniezione della soluzione contenente la bolla d'aria è innocua.
- c. La siringa può contenere più liquido del necessario. Utilizzi la scala graduata sulla siringa come indicato di seguito per misurare la corretta dose di Accofil che il medico le ha prescritto. Faccia fuoriuscire il liquido superfluo spingendo lo stantuffo fino al numero (mL) sulla siringa che corrisponde alla dose prescritta di Accofil.
- d. Controlli ancora, per assicurarsi che la siringa contenga la dose corretta di Accofil.
- e. La siringa preriempita è ora pronta per l'uso.

Figura 2

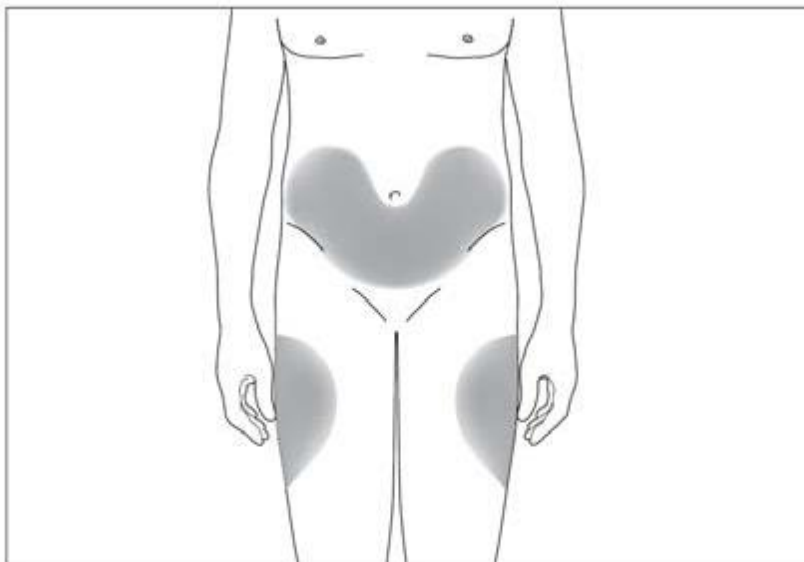


Dove praticare l'iniezione?

Le aree più adatte per praticare l'iniezione sono:

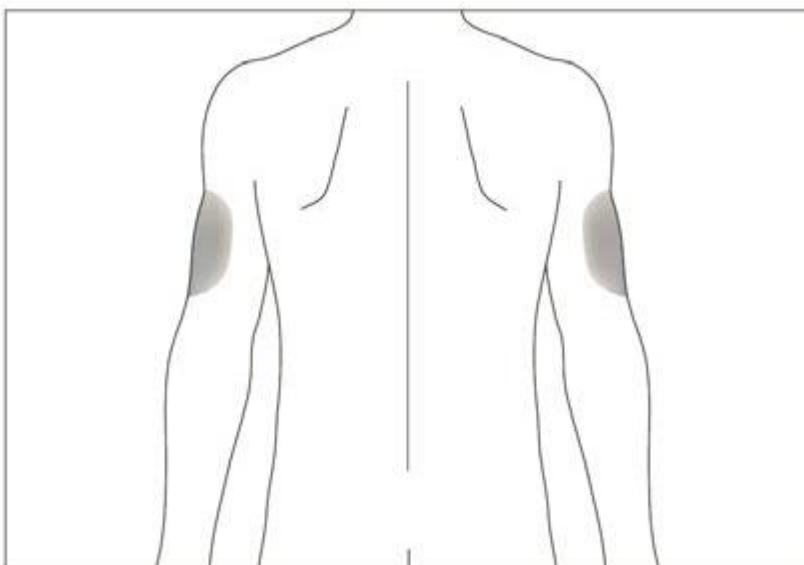
- la parte alta della coscia; e
- l'addome, tranne l'area intorno all'ombelico (vedere figura 3).

Figura 3



Se l'iniezione viene eseguita da un'altra persona, il medicinale può essere iniettato anche nella parte posteriore del braccio (vedere figura 4).

Figura 4



È preferibile cambiare ogni giorno il sito di iniezione, per evitare il rischio di indurimento nella sede di somministrazione.

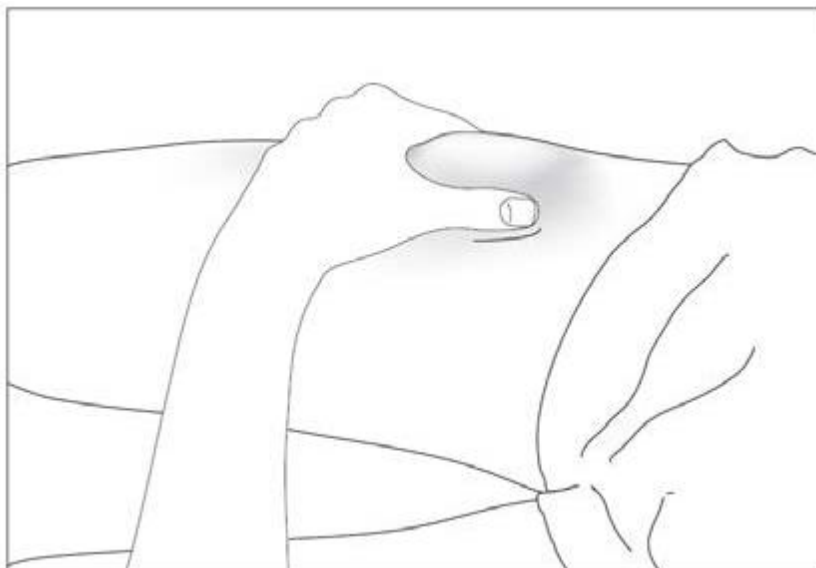
Passaggio 3: Inserimento dell'ago

- Pizzichi leggermente la cute nel sito dell'iniezione con una mano;
- Con l'altra mano inserisca l'ago nel sito dell'iniezione senza toccare l'estremità dell'asta dello stantuffo (con un angolo di inclinazione di 45-90 gradi) (vedere figura 6 e 7).

Come praticare l'iniezione?

Disinfetti il sito di iniezione usando il tampone imbevuto di alcol e prenda la pelle tra il pollice e l'indice, senza comprimere (vedere figura 5).

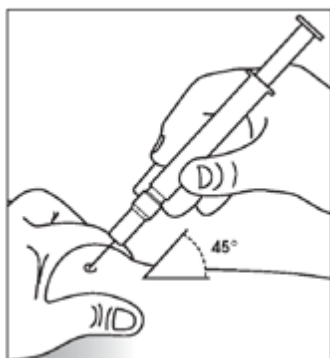
Figura 5



Siringa preriempita senza dispositivo di sicurezza dell'ago

- Inserisca l'ago a fondo nella pelle, come le è stato mostrato dall'infermiere o dal medico (vedere figura 6).
- Tiri leggermente lo stantuffo per controllare che non sia stato punto un vaso sanguigno. Se vede sangue nella siringa, estraiga l'ago e lo inserisca in un altro punto.
- Mantenendo sempre la piega di pelle, prema lentamente e in modo uniforme lo stantuffo fino alla somministrazione dell'intera dose e fino a quando non può spingere ulteriormente lo stantuffo. Non rilasci la pressione sullo stantuffo!
- Inietti soltanto la dose che il medico le ha detto di iniettare.
- Dopo aver iniettato il liquido, estraiga l'ago mantenendo la pressione sullo stantuffo e lasci andare la pelle.
- Metta la siringa usata nel contenitore per lo smaltimento. Utilizzi ciascuna siringa soltanto per una iniezione.

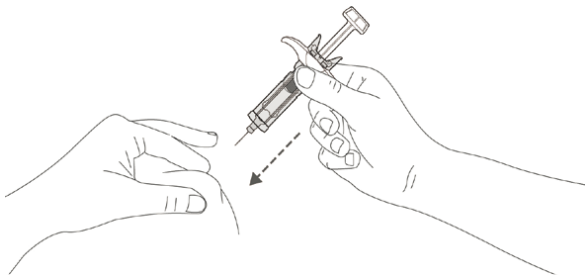
Figura 6



Siringa preriempita con dispositivo di sicurezza dell'ago

1. Inserisca l'ago a fondo nella pelle, come le è stato mostrato dall'infermiere o dal medico.
2. Tiri leggermente lo stantuffo per controllare che non sia stato punto un vaso sanguigno. Se vede sangue nella siringa, estraiga l'ago e lo inserisca in un altro punto.
3. Inietti soltanto la dose indicata dal medico seguendo le istruzioni riportate di seguito.

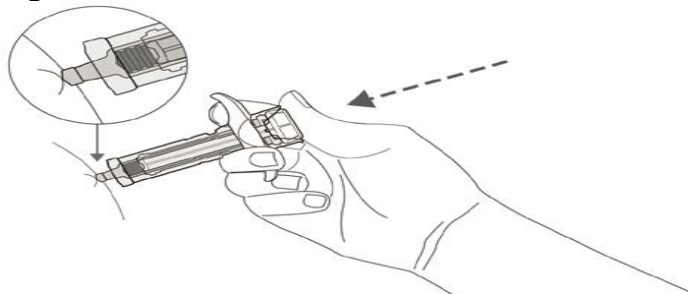
Figura 7



Passaggio 4: Iniezione

Posizioni il pollice sull'estremità dell'asta dello stantuffo. Prema lo stantuffo e **spinga con forza** al termine dell'iniezione per accertarsi che la siringa si sia svuotata completamente (vedere figura 8). Tenga la cute ferma in posizione fino al completamento dell'iniezione.

Figura 8



Passaggio 5: Protezione per l'ago

Il sistema di sicurezza si attiverà una volta che l'asta dello stantuffo sarà interamente premuta:

- Tenga ferma la siringa e sollevi lentamente il pollice dall'estremità dell'asta dello stantuffo;
- L'asta dello stantuffo si solleverà assieme al pollice e la molla farà ritirare l'ago dal sito, all'interno del dispositivo di protezione dell'ago (vedere figura 9),

Figura 9



Ricordi

Se ha qualsiasi dubbio o problema, contatti il medico o l'infermiere per un aiuto o un consiglio.

Smaltimento delle siringhe usate

Il dispositivo di sicurezza dell'ago previene le punture accidentali dopo l'uso, e per questo motivo non sono richieste precauzioni particolari. Per smaltire la siringa usata, segua le istruzioni fornite dal medico, dall'infermiere o dal farmacista.

Se usa più Accofil di quanto deve

Non aumenti la dose che il medico le ha prescritto. Se pensa di aver fatto un'iniezione in più del dovuto, contatti al più presto il medico.

Se dimentica di usare Accofil

Se ha dimenticato un'iniezione, o la quantità iniettata è troppo poca, contatti appena possibile il medico. Non prenda una dose doppia per compensare la dose dimenticata.

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

4. Possibili effetti indesiderati

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

È importante informare immediatamente il medico durante il trattamento

- se compare una reazione allergica comprendente debolezza, abbassamento della pressione del sangue, difficoltà a respirare (dispnea), gonfiore del viso (anafilassi), eruzione cutanea, eruzione con prurito (orticaria), gonfiore del viso, delle labbra, della bocca, della lingua o della gola (angioedema) e respiro corto (dispnea).
- se compaiono tosse, febbre e difficoltà a respirare (dispnea), perché può essere un segno di sindrome da sofferenza respiratoria acuta (ARDS).
- se manifesta un danno renale (glomerulonefrite). Nei pazienti che ricevono filgrastim è stato osservato danno renale. Si rivolga subito al medico se ha il viso o le caviglie gonfie, sangue nelle urine o urine di colore marrone o se nota che urina meno del solito.
- se compare dolore alla parte superiore sinistra dell'addome, dolore sotto il lato sinistro delle costole o dolore all'apice della spalla, perché potrebbe esserci un problema alla milza (ingrossamento della milza (splenomegalia) o rottura della milza);
- se viene trattato per neutropenia cronica grave e ha sangue nelle urine (ematuria). Se manifesta questo effetto indesiderato o se ha proteine nelle urine (proteinuria), il medico potrà effettuare l'esame delle urine a intervalli regolari;
- se compaiono uno o una combinazione dei seguenti effetti indesiderati: gonfiore o rigonfiamento, che possono essere associati a ritenzione idrica, difficoltà respiratorie, gonfiore addominale e senso di pienezza, generale senso di stanchezza. Questi sintomi generalmente si sviluppano rapidamente.

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

- Se manifesta una combinazione di uno qualsiasi dei seguenti sintomi:
 - febbre, brividi, sensazione di freddo diffusa, battito cardiaco accelerato, confusione, disorientamento, affanno, dolore o malessere estremo e pelle umida o sudata.

Questi possono essere i sintomi di una condizione denominata “sepsi” (chiamata anche “avvelenamento del sangue”), una grave infezione che innesca la risposta infiammatoria dell'intero organismo che può essere pericolosa per la vita e richiede cure mediche urgenti.

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

Nei donatori sani di cellule staminali si può osservare un aumento dei globuli bianchi (leucocitosi) e una riduzione del numero delle piastrine con conseguente ridotta capacità del sangue a coagulare

(trombocitopenia); il medico controllerà questa reazione.

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

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

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- infiammazione dei polmoni (bronchite)
- infezione del tratto respiratorio superiore
- infezione del tratto urinario
- diminuzione di appetito
- difficoltà nel dormire (insonnia)
- vertigini
- perdita di sensibilità, in particolare della pelle (ipoestesia)
- formicolio o intorpidimento di mani o piedi (parestesia)
- pressione sanguigna ridotta (ipotensione)
- pressione sanguigna elevata (ipertensione)
- tosse
- tosse con emissione di sangue (emottisi)
- dolore della bocca e della gola (dolore orofaringeo)
- sangue dal naso (epistassi)
- stitichezza
- dolore orale
- ingrossamento del fegato (epatomegalia)
- eruzione cutanea
- rossore della pelle (eritema)
- spasmo muscolare
- dolore durante la minzione (disuria)
- dolore toracico
- dolore
- debolezza generalizzata (astenia)
- malessere generale (malessere)
- gonfiore di mani e piedi (edema periferico)
- aumento di alcuni enzimi nel sangue
- alterazioni della composizione chimica del sangue
- reazione alla trasfusione

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 1.00)

- aumento dei globuli bianchi (leucocitosi)
- reazione allergica (ipersensibilità)
- rigetto del trapianto del midollo osseo (malattia del trapianto verso l'ospite)
- livelli elevati di acido urico nel sangue, che possono provocare la gotta (iperuricemia) (aumento dell'acido urico nel sangue)
- danno al fegato causato dal blocco delle piccole vene del fegato (malattia veno-occlusiva)

- funzione insufficiente dei polmoni, che causa affanno (insufficienza respiratoria)
- gonfiore e/o accumulo di liquido nei polmoni (edema polmonare)
- infiammazione dei polmoni (pneumopatia interstiziale)
- radiografia anomala dei polmoni (infiltrazione polmonare)
- sanguinamento dal polmone (emorragia polmonare)
- difetto dell'assorbimento di ossigeno nel polmone (ipossia)
- eruzione cutanea con lesioni (rash maculopapulare)
- condizione che provoca la perdita di densità delle ossa, rendendole più deboli, fragili e facilmente fratturabili (osteoporosi)
- reazione nel sito dell'iniezione

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000)

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

Segnalazione degli effetti indesiderati

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

5. Come conservare Accofil

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

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

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

La siringa può essere tenuta fuori dal frigorifero e lasciata a temperatura ambiente (non superiore a 25°C) per un singolo periodo, che termina entro la data di scadenza riportata sull'etichetta, di un massimo di 15 giorni. Al termine di questo periodo, il prodotto non deve essere rimesso in frigorifero e deve essere eliminato.

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

Non usare Accofil se nota che la soluzione è torbida, ha cambiato colore o se contiene particelle.

Non mettere il coperchio sugli aghi usati, ci si può accidentalmente pungere. I medicinali non devono

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

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Accofil

- Il principio attivo è filgrastim. Ogni siringa preriempita contiene 30 MU (300 microgrammi) di filgrastim in 0,5 mL, corrispondenti a 0,6 mg/mL.
- Gli altri componenti sono acido acetico, idrossido di sodio, sorbitolo (E420), polisorbato 80 e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Accofil e contenuto della confezione

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

Accofil è disponibile in confezioni da 1, 3, 5, 7 e 10 siringhe preriempite, con o senza dispositivo di sicurezza per l'ago prefissato e tamponi imbevuti di alcol.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il:

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

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

Accofil non contiene conservanti. Per evitare possibili rischi di contaminazione microbica, le siringhe

di Accofil sono esclusivamente monouso.

L'esposizione accidentale a temperature di congelamento fino a 48 ore non influisce sulla stabilità di Accofil. Se l'esposizione è stata superiore alle 48 ore o è stato congelato più di una volta, Accofil NON deve essere utilizzato.

Al fine di migliorare la tracciabilità dei fattori stimolanti le colonie di granulociti, il nome del prodotto (Accofil) e il numero di lotto del prodotto somministrato deve essere chiaramente registrato nella cartella clinica del paziente.

Accofil non deve essere diluito con soluzione di cloruro di sodio. Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, tranne quelli indicati di seguito. Filgrastim diluito può essere adsorbito dal vetro e materiali plastici, tranne se diluito come specificato di seguito.

Se necessario, Accofil può essere diluito in glucosio al 5%. La diluizione a una concentrazione finale inferiore a 0,2 MU (2 µg) per mL non è raccomandata in qualsiasi momento.

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

Per i pazienti trattati con filgrastim diluito a concentrazioni inferiori a 1,5 MU (15 µg) per mL, deve essere aggiunta albumina sierica umana ad una concentrazione finale di 2 mg/mL.
Esempio: in un volume finale da iniettare pari a 20 mL, dosi totali di filgrastim inferiori a 30 MU (300 µg) devono essere somministrati con 0,2 mL di 200 mg/mL (20%) soluzione di albumina umana.

Quando diluito in glucosio al 5%, Accofil è compatibile con il vetro e materiali plastici compresi PVC, poliolefina (un copolimero di polipropilene e polietilene) e polipropilene.

Dopo la diluizione

La stabilità "in-uso" chimica e fisica della soluzione diluita per infusione è stata dimostrata per 30 ore a una temperatura di $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$. Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare le 30 ore a una temperatura di $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$, a meno che la soluzione sia stata preparata in condizioni asettiche controllate e validate.

Uso della siringa preriempita con dispositivo di sicurezza dell'ago

Il dispositivo di sicurezza per l'ago ricopre l'ago dopo l'iniezione e impedisce all'operatore di ferirsi. Il dispositivo non interferisce con l'uso normale della siringa. Premere l'asta dello stantuffo e **spingere con decisione** alla fine dell'iniezione per garantire il completo svuotamento della siringa. Tenere saldamente la pelle fino al completamento dell'iniezione. Tenere ferma la siringa e sollevare lentamente il pollice dalla testa dello stantuffo. L'asta dello stantuffo si sposterà verso l'alto con il pollice e la molla ritrarrà l'ago dal sito, nella protezione dell'ago.

Uso della siringa preriempita senza dispositivo di sicurezza dell'ago

Somministrare la dose secondo la procedura standard.

Non utilizzare la siringa preriempita se la si è fatta cadere su una superficie dura.

Smaltimento

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

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Accofil 48 MU/0,5 mL (0,96 mg/mL) soluzione iniettabile/infusione in siringa preriempita filgrastim

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

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

Contenuto di questo foglio:

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

1. Cos'è Accofil e a cosa serve

Cos'è Accofil

Accofil è un fattore di crescita dei globuli bianchi (fattore stimolante la crescita delle colonie di granulociti) e appartiene a un gruppo di medicinali detti citochine. I fattori di crescita sono proteine prodotte naturalmente nel corpo, ma possono essere prodotti con l'ausilio della biotecnologia, per essere utilizzati come medicinali. Accofil stimola il midollo osseo a produrre un maggior numero di globuli bianchi.

Una riduzione del numero di globuli bianchi (neutropenia) può verificarsi per diversi motivi e rende l'organismo meno capace di combattere le infezioni. Accofil stimola il midollo osseo a produrre un numero maggiore di globuli bianchi, che aiutano a combattere le infezioni.

Accofil può essere usato:

- per aumentare il numero di globuli bianchi dopo un trattamento con chemioterapia, contribuendo così a prevenire le infezioni;
 - per aumentare il numero di globuli bianchi dopo un trapianto di midollo osseo, contribuendo così a prevenire le infezioni;
- prima di una chemioterapia ad alte dosi per indurre il midollo osseo a produrre più cellule staminali che possono essere raccolte e ridonate dopo il trattamento. Tali cellule possono essere prelevate da lei o da un donatore. Le cellule staminali ritorneranno quindi nel midollo osseo e produrranno cellule del sangue;- in pazienti con infezione da HIV in stadio avanzato, per aiutare a ridurre il rischio di infezioni.

2. Cosa deve sapere prima di usare Accofil

Non usi Accofil

- Se è allergico a filgrastim o a uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Accofil:

Prima del trattamento, informi il medico se è affetto da:

- Anemia falciforme, poiché Accofil può causare una crisi falciforme.
- Osteoporosi (malattia dell'osso).

Informi immediatamente il medico se durante il trattamento con Accofil:

- accusa un dolore alla parte superiore sinistra dell'addome o all'apice della spalla sinistra (questi possono essere sintomi di ingrossamento (splenomegalia) o possibilmente di rottura della milza.)
- nota emorragie o lividi insoliti (questi possono essere sintomi di riduzione del numero di piastrine nel sangue (trombocitopenia), con una ridotta capacità del sangue di coagulare).
- nota sintomi improvvisi di un'allergia, quali eruzione cutanea, prurito o orticaria, gonfiore del viso, delle labbra, della lingua o di altre parti del corpo, respiro corto, affanno, o difficoltà a respirare, poiché questi sintomi possono indicare una grave reazione allergica (ipersensibilità).
- ha il viso o le caviglie gonfie, sangue nelle urine o urine di colore marrone o nota che urina meno del solito (glomerulonefrite).
- ha sintomi di infiammazione dell'aorta (il grande vaso sanguigno che trasporta il sangue dal cuore al resto dell'organismo), questo è stato raramente segnalato in pazienti oncologici e persone sane. I sintomi possono includere febbre, dolore addominale, malessere, dolore alla schiena e aumento dei marcatori dell'infiammazione. Informi il medico se si presentano tali sintomi.

Perdita di risposta a filgrastim

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

È possibile che il medico desideri controllarla con particolare attenzione, vedere paragrafo 4.

Se lei è un paziente affetto da grave neutropenia cronica può essere esposto al rischio di sviluppare un tumore del sangue (leucemia, sindrome mielodisplastica). Consulti il medico in merito al rischio di sviluppare tumori del sangue e alle analisi necessarie. Se sviluppa o se è probabile che sviluppi tumori del sangue non deve utilizzare Accofil, salvo su indicazione del medico.

Se è un donatore di cellule staminali deve avere un'età compresa tra 16 e 60 anni.

Faccia particolare attenzione ad altri prodotti che stimolano i globuli bianchi.

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

Altri medicinali e Accofil

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Accofil non è stato studiato in donne in gravidanza o in donne che allattano.

Accofil non è raccomandato durante la gravidanza.

È importante che informi il medico se:

- è in corso una gravidanza o sta allattando;
- sospetta una gravidanza, o

- sta pianificando una gravidanza.

Se rimane incinta durante il trattamento con Accofil, informi il medico.

Salvo diversamente indicato dal medico, deve interrompere l'allattamento se utilizza Accofil.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Accofil ha modesti effetti sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Questo medicinale può provocare vertigini, quindi prima di guidare o usare macchinari è opportuno attendere e vedere come si sente dopo la somministrazione di Accofil.

Accofil contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per siringa preriempita, ovvero è essenzialmente “senza sodio”

Accofil contiene sorbitolo

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

Prima di prendere questo medicinale, informi il medico se lei (o il bambino) soffre di intolleranza ereditaria al fruttosio o se il bambino si sente male, vomita o ha reazioni sgradevoli come gonfiore e crampi allo stomaco o diarrea quando assume cibi o bevande dolci.

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

3. Come usare Accofil

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

Come viene somministrato Accofil e quanto devo prenderne?

Accofil viene somministrato generalmente per iniezione giornaliera praticata nel tessuto appena sotto la pelle (nota come iniezione sottocutanea). Può essere somministrato anche come iniezione giornaliera a rilascio lento nella vena (nota come infusione endovenosa). La dose usuale varia a seconda della sua malattia e del suo peso. Il medico le dirà quanto Accofil deve assumere.

Pazienti che ricevono trapianto di midollo osseo dopo chemioterapia:

Normalmente riceverà la prima dose di Accofil almeno 24 ore dopo la chemioterapia e almeno 24 ore dopo aver ricevuto il trapianto di midollo osseo.

A lei o alle persone che si prendono cura di lei può essere insegnato come somministrare le iniezioni sottocutanee in modo da poter continuare il trattamento a casa. Tuttavia, non deve tentare di praticarsi un'iniezione da solo a meno che non abbia prima ricevuto appropriate istruzioni dal medico.

Per quanto tempo dovrò prendere Accofil?

Dovrà prendere Accofil fino a quando il numero di globuli bianchi si sarà normalizzato. Verranno eseguiti esami del sangue per monitorare il numero dei globuli bianchi presenti nel sangue. Il medico le dirà per quanto tempo dovrà prendere Accofil.

Uso nei bambini

Accofil è usato per il trattamento di bambini sottoposti a chemioterapia o che soffrono di una grave riduzione del numero di globuli bianchi del sangue (neutropenia). Il dosaggio nei bambini trattati con chemioterapia è lo stesso usato negli adulti.

Informazioni per eseguire l'autoiniezione

Questo paragrafo contiene le informazioni necessarie per praticare un'autoiniezione di Accofil. È importante che non cerchi di eseguire da solo l'iniezione senza prima aver ricevuto dal medico o dall'infermiere istruzioni adeguate al riguardo. Se ha qualsiasi dubbio su come praticare l'iniezione o desidera avere altre informazioni, chiedi consiglio al medico o all'infermiere.

Come eseguire l'autoiniezione di Accofil?

L'iniezione deve essere praticata nel tessuto sottostante la pelle: questo metodo è conosciuto come iniezione sottocutanea. È necessario che esegua l'iniezione allo stesso orario ogni giorno.

Attrezzatura richiesta

Per praticare un'iniezione sottocutanea deve utilizzare:

- una siringa preriempita di Accofil;
- un tampone imbevuto di alcol o di disinfettante equivalente.

Cosa fare prima di praticare un'iniezione sottocutanea di Accofil?

Si accerti che il dispositivo di sicurezza dell'ago rimanga sulla siringa fino a quando è pronto a praticare l'iniezione.

- a. Tolga la siringa preriempita di Accofil dal frigorifero.
- b. Controlli la data di scadenza (Scad.) riportata sull'etichetta della siringa preriempita. Non usi la siringa se la data supera l'ultimo giorno del mese indicato o se è stata tenuta fuori dal frigorifero per più di 15 giorni o se è altrimenti scaduto il medicinale.
- c. Controlli l'aspetto di Accofil. Deve apparire come un liquido limpido e trasparente. Se nota delle particelle all'interno, non lo usi.
- d. Per eseguire l'iniezione con più facilità, tolga la siringa preriempita dal frigorifero e la lasci a temperatura ambiente per 30 minuti, oppure la tenga in mano delicatamente per alcuni minuti. Non riscaldi Accofil in nessun altro modo (per es. **non** riscaldi Accofil tramite il forno a microonde o in acqua calda).
- e. ***Lavi accuratamente le mani.***
- f. Trovi un posto confortevole e ben illuminato e sistemi tutto l'occorrente a portata di mano (la siringa preriempita di Accofil e il tampone imbevuto di alcol).

Come preparare l'iniezione di Accofil?

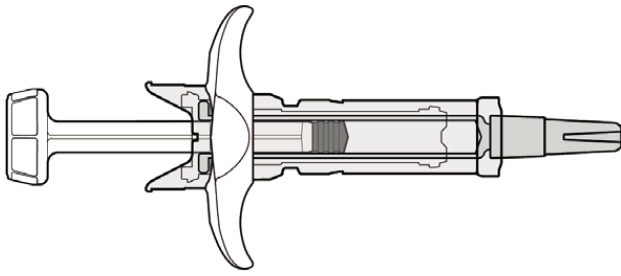
Prima di eseguire l'iniezione di Accofil, deve procedere come segue:

Non utilizzare la siringa preriempita se la si è fatta cadere su una superficie dura.

Passaggio 1: Verifica dell'integrità del sistema

Verifichi che il sistema sia intatto/non presenti danni. Non utilizzi il prodotto se riscontra la presenza di danni (rottura della siringa o del dispositivo di sicurezza dell'ago) o componenti staccati e se il dispositivo di sicurezza dell'ago è in posizione di sicurezza prima dell'uso, come mostrato nella figura 9, poiché questo indica che il sistema è già stato attivato. In generale il prodotto non deve essere utilizzato se risulta non conforme alla figura 1. In questo caso, smaltisca il prodotto in un contenitore per materiali a rischio biologico (oggetti taglienti).

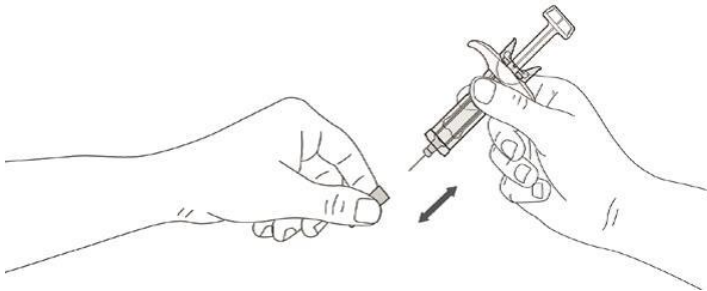
Figura 1



Passaggio 2: Rimozione del cappuccio dell'ago

1. Rimuova il cappuccio protettivo come mostrato nella figura 2. Tenga il corpo del dispositivo di protezione dell'ago in una mano rivolgendo l'estremità dell'ago lontano da lei e senza toccare l'asta dello stantuffo. Rimuova il cappuccio dell'ago con l'altra mano. Dopo aver rimosso il cappuccio dell'ago, lo smaltisca in un contenitore per materiali a rischio biologico (oggetti taglienti).
2. Può notare una piccola bolla d'aria nella siringa preriempita. Non deve rimuovere la bolla d'aria prima dell'iniezione. L'iniezione della soluzione contenente la bolla d'aria è innocua.
3. La siringa può contenere più liquido del necessario. Utilizzi la scala graduata sulla siringa come indicato di seguito per misurare la dose corretta di Accofil che il medico le ha prescritto. Faccia fuoriuscire il liquido superfluo spingendo lo stantuffo fino al numero (mL) sulla siringa che corrisponde alla dose prescritta di Accofil.
4. Controlli ancora, per assicurarsi che la siringa contenga la dose corretta di Accofil.
5. La siringa preriempita è ora pronta per l'uso.

Figura 2

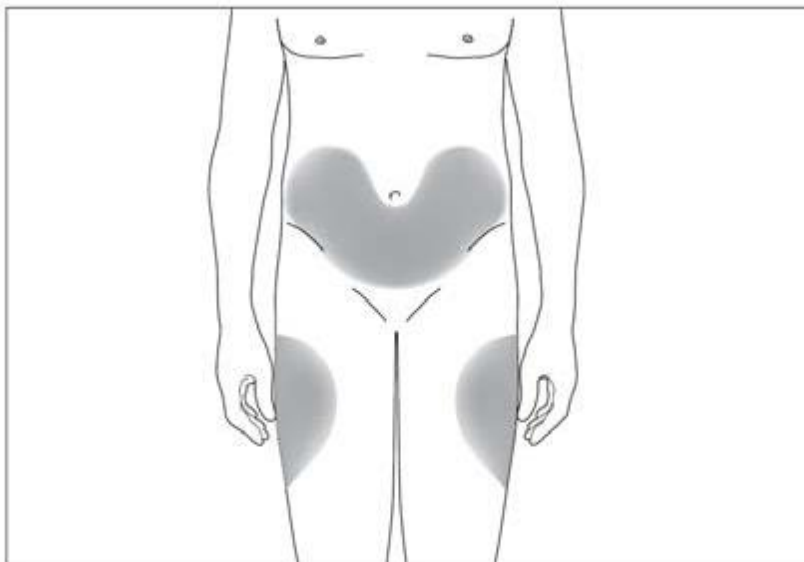


Dove praticare l'iniezione?

Le aree più adatte per praticare l'iniezione sono:

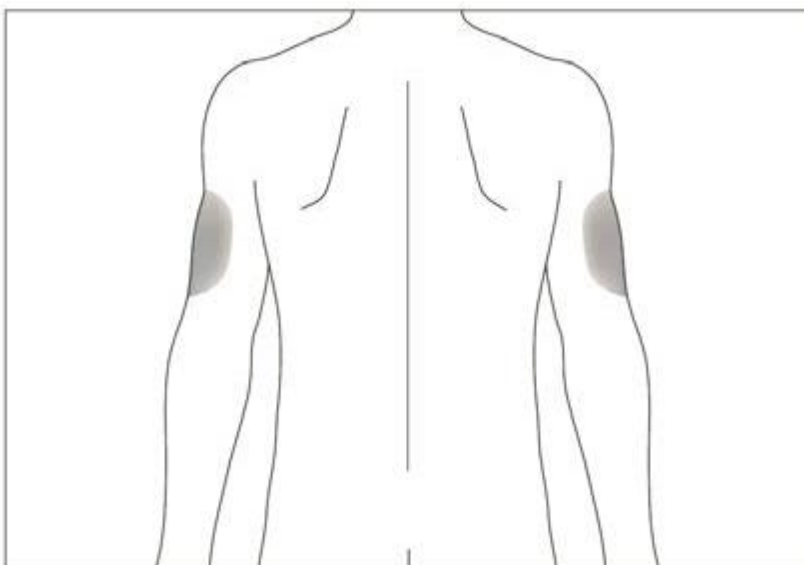
- la parte alta della coscia; e
- l'addome, tranne l'area intorno all'ombelico (vedere figura 3).

Figura 3



Se l'iniezione viene eseguita da un'altra persona, il medicinale può essere iniettato anche nella parte posteriore del braccio (vedere figura 4).

Figura 4



È preferibile cambiare ogni giorno il sito di iniezione, per evitare il rischio di indurimento nella sede di somministrazione.

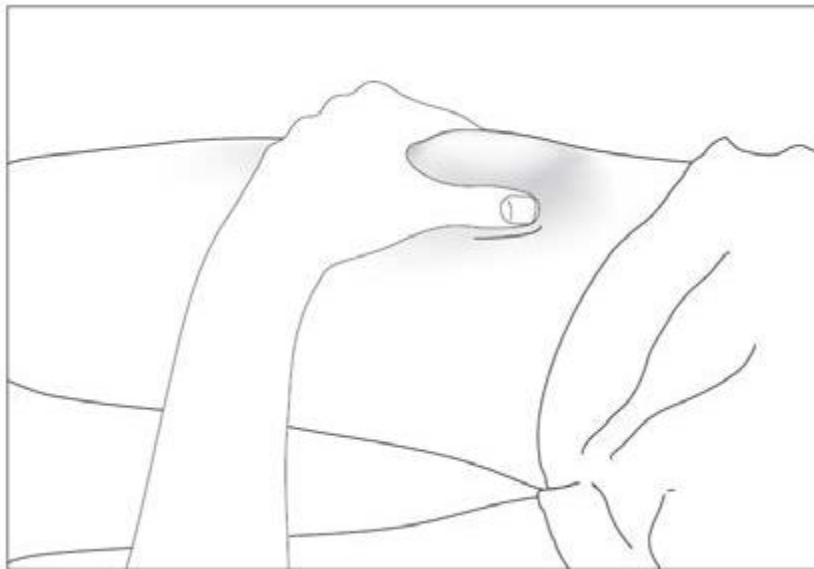
Passaggio 3: Inserimento dell'ago

- Pizzichi leggermente la cute nel sito dell'iniezione con una mano;
- Con l'altra mano inserisca l'ago nel sito dell'iniezione senza toccare l'estremità dell'asta dello stantuffo (con un angolo di inclinazione di 45-90 gradi) (vedere figura 6 e 7).

Come praticare l'iniezione?

Disinfetti il sito di iniezione usando un tampone imbevuto di alcol e prenda la pelle tra il pollice e l'indice, senza comprimere (vedere figura 5).

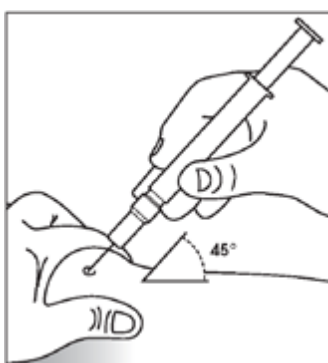
Figura 5



Siringa preriempita senza dispositivo di sicurezza dell'ago

- a. Inserisca l'ago a fondo nella pelle, come le è stato mostrato dall'infermiere o dal medico (vedere figura 6).
- b. Tiri leggermente lo stantuffo per controllare che non sia stato punto un vaso sanguigno. Se vede sangue nella siringa, estraiga l'ago e lo inserisca in un altro punto.
- c. Mantenendo sempre la piega di pelle, prema lentamente e in modo uniforme lo stantuffo fino alla somministrazione dell'intera dose e fino a quando non può spingere ulteriormente lo stantuffo. Non rilasci la pressione sullo stantuffo!
- d. Inietti soltanto la dose che il medico le ha detto di iniettare.
- e. Dopo aver iniettato il liquido, estraiga l'ago mantenendo la pressione sullo stantuffo e lasci andare la pelle.
- f. Metta la siringa usata nel contenitore per lo smaltimento. Utilizzi ciascuna siringa soltanto per una iniezione.

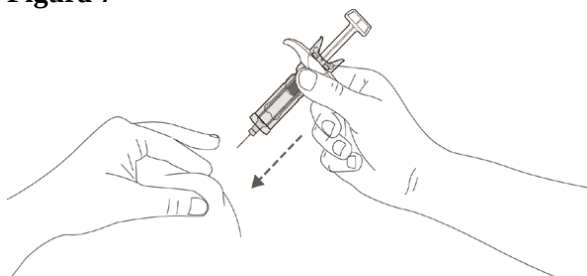
Figura 6



Siringa preriempita con dispositivo di sicurezza dell'ago

1. Inserisca l'ago a fondo nella pelle, come le è stato mostrato dall'infermiere o dal medico.
2. Tiri leggermente lo stantuffo per controllare che non sia stato punto un vaso sanguigno. Se vede sangue nella siringa, estraiga l'ago e lo inserisca in un altro punto. Inietti soltanto la dose indicata dal medico seguendo le istruzioni riportate di seguito.

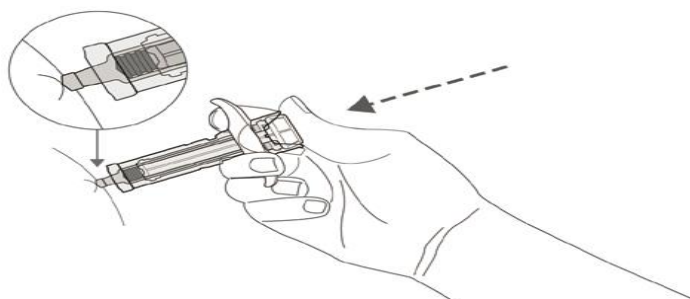
Figura 7



Passaggio 4: Iniezione

Posizioni il pollice sull'estremità dell'asta dello stantuffo. Prema lo stantuffo e **spinga con forza** al termine dell'iniezione per accertarsi che la siringa si sia svuotata completamente (vedere figura 8). Tenga la cute ferma in posizione fino al completamento dell'iniezione.

Figura 8

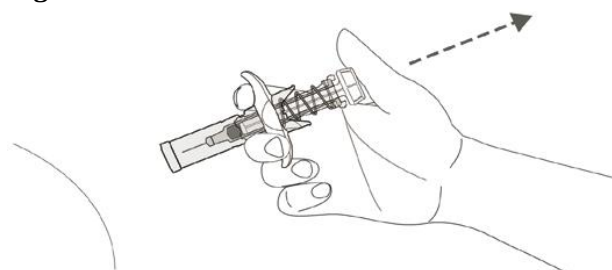


Passaggio 5: Protezione per l'ago

Il sistema di sicurezza si attiverà una volta che l'asta dello stantuffo sarà interamente premuta:

- Tenga ferma la siringa e sollevi lentamente il pollice dall'estremità dell'asta dello stantuffo;
- L'asta dello stantuffo si solleverà assieme al pollice e la molla farà ritirare l'ago dal sito, all'interno del dispositivo di protezione dell'ago (vedere figura 9),

Figura 9



Ricordi

Se ha qualsiasi dubbio o problema, contatti il medico o l'infermiere per un aiuto o un consiglio.

Smaltimento delle siringhe usate

- Il dispositivo di sicurezza dell'ago previene le punture accidentali dopo l'uso, e per questo motivo non sono richieste precauzioni particolari. Per smaltire la siringa usata, segua le istruzioni fornite dal medico, dall'infermiere o dal farmacista.

Se usa più Accofil di quanto deve

Non aumenti la dose che il medico le ha prescritto. Se pensa di aver fatto un'iniezione in più del

dovuto, contatti al più presto il medico.

Se dimentica di usare Accofil

Se ha dimenticato un'iniezione, o la quantità iniettata è troppo poca, contatti appena possibile il medico. Non prenda una dose doppia per compensare la dose dimenticata.

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

4. Possibili effetti indesiderati

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

È importante informare immediatamente il medico durante il trattamento

- se compare una reazione allergica comprendente debolezza, abbassamento della pressione del sangue, difficoltà a respirare, gonfiore del viso (anafilassi), eruzione cutanea, eruzione con prurito (orticaria), gonfiore del viso, delle labbra, della bocca, della lingua o della gola (angioedema) e respiro corto (dispnea).
- se compaiono tosse, febbre e difficoltà a respirare (dispnea), perché può essere un segno di sindrome da sofferenza respiratoria acuta (ARDS).
- se manifesta un danno renale (glomerulonefrite). Nei pazienti che ricevono filgrastim è stato osservato danno renale. Si rivolga subito al medico se ha il viso o le caviglie gonfie, sangue nelle urine o urine di colore marrone o se nota che urina meno del solito.
- se compare dolore alla parte superiore sinistra dell'addome, dolore sotto il lato sinistro delle costole o dolore all'apice della spalla, perché potrebbe esserci un problema alla milza (ingrossamento della milza (splenomegalia) o rottura della milza).
- se viene trattato per neutropenia cronica grave e ha sangue nelle urine (ematuria). Se manifesta questo effetto indesiderato o se ha proteine nelle urine (proteinuria), il medico potrà effettuare l'esame delle urine a intervalli regolari.
- se compaiono uno o una combinazione dei seguenti effetti indesiderati: gonfiore o rigonfiamento, che possono essere associati a ritenzione idrica, difficoltà respiratorie, gonfiore addominale e senso di pienezza, generale senso di stanchezza. Questi sintomi generalmente si sviluppano rapidamente.

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

- Se manifesta una combinazione di uno qualsiasi dei seguenti sintomi:
 - febbre, brividi, sensazione di freddo diffusa, battito cardiaco accelerato, confusione, disorientamento, affanno, dolore o malessere estremo e pelle umida o sudata.

Questi possono essere i sintomi di una condizione denominata “sepsi” (chiamata anche “avvelenamento del sangue”), una grave infezione che innesca la risposta infiammatoria dell'intero organismo che può essere pericoloso per la vita e richiede cure mediche urgenti.

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

Nei donatori sani di cellule staminali si può osservare un aumento dei globuli bianchi (leucocitosi) e una riduzione del numero delle piastrine, con conseguente ridotta capacità del sangue a coagulare (trombocitopenia); il medico controllerà questa reazione.

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

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

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- infiammazione dei polmoni (bronchite)
- infezione del tratto respiratorio superiore
- infezione del tratto urinario
- diminuzione di appetito
- difficoltà nel dormire (insonnia)
- vertigini
- perdita di sensibilità, in particolare della pelle (ipoestesia)
- formicolio o intorpidimento di mani o piedi (parestesia)
- pressione sanguigna ridotta (ipotensione)
- pressione sanguigna elevata (ipertensione)
- tosse
- tosse con emissione di sangue (emottisi)
- dolore della bocca e della gola (dolore orofaringeo)
- sangue dal naso (epistassi)
- stitichezza
- dolore orale
- ingrossamento del fegato (epatomegalia)
- eruzione cutanea
- rossore della pelle (eritema)
- spasmo muscolare
- dolore durante la minzione (disuria)
- dolore toracico
- dolore
- debolezza generalizzata (astenia)
- malessere generale (malessere)
- gonfiore di mani e piedi (edema periferico)
- aumento di alcuni enzimi nel sangue
- alterazioni della composizione chimica del sangue
- reazione alla trasfusione

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 1.00)

- aumento dei globuli bianchi (leucocitosi)
- reazione allergica (ipersensibilità)
- rigetto del trapianto del midollo osseo (malattia del trapianto verso l'ospite)

- livelli elevati di acido urico nel sangue, che possono provocare la gotta (iperuricemia) (aumento dell'acido urico nel sangue)
- danno al fegato causato dal blocco delle piccole vene del fegato (malattia veno-occlusiva)
- funzione insufficiente dei polmoni, che causa affanno (insufficienza respiratoria)
- gonfiore e/o accumulo di liquido nei polmoni (edema polmonare)
- infiammazione dei polmoni (pneumopatia interstiziale)
- radiografia anomala dei polmoni (infiltrazione polmonare)
- sanguinamento dal polmone (emorragia polmonare)
- difetto dell'assorbimento di ossigeno nel polmone (ipossia)
- eruzione cutanea con lesioni (rash maculopapulare)
- condizione che provoca la perdita di densità delle ossa, rendendole più deboli, fragili e facilmente fratturabili (osteoporosi)
- reazione nel sito dell'iniezione

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000)

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

Segnalazione degli effetti indesiderati

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

5. Come conservare Accofil

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

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

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

La siringa può essere tenuta fuori dal frigorifero e lasciata a temperatura ambiente (non superiore a 25°C) per un singolo periodo, che termina entro la data di scadenza riportata sull'etichetta, di un massimo di 15 giorni. Al termine di questo periodo, il prodotto non deve essere rimesso in frigorifero e deve essere eliminato.

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

Non usare Accofil se nota che la soluzione è torbida, ha cambiato colore o se contiene particelle.

Non mettere il coperchio sugli aghi usati, ci si può accidentalmente pungere. I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Accofil

- Il principio attivo è filgrastim. Ogni siringa preriempita contiene 48 MU (480 microgrammi) di filgrastim in 0,5 mL, corrispondenti a 0,96 mg/mL.
- Gli altri componenti sono acido acetico, idrossido di sodio, sorbitolo (E420), polisorbato 80 e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Accofil e contenuto della confezione

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

Accofil è disponibile in confezioni da 1, 3, 5, 7 e 10 siringhe preriempite, con o senza dispositivo di sicurezza per l'ago prefissato e tamponi imbevuti di alcol.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il:

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

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

Accofil non contiene conservanti. Per evitare possibili rischi di contaminazione microbica, le siringhe di Accofil sono esclusivamente monouso.

L'esposizione accidentale a temperature di congelamento fino a 48 ore non influisce sulla stabilità di Accofil. Se l'esposizione è stata superiore alle 48 ore o è stato congelato più di una volta, Accofil NON deve essere utilizzato.

Al fine di migliorare la tracciabilità dei fattori stimolanti le colonie di granulociti, il nome del prodotto (Accofil) e il numero di lotto del prodotto somministrato deve essere chiaramente registrato nella cartella clinica del paziente

Accofil non deve essere diluito con soluzione di cloruro di sodio. Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, tranne quelli indicati di seguito. Filgrastim diluito può essere adsorbito dal vetro e materiali plastici, tranne se diluito come specificato di seguito.

Se necessario, Accofil può essere diluito in glucosio al 5%. La diluizione a una concentrazione finale inferiore a 0,2 MU (2 µg) per mL non è raccomandata in qualsiasi momento.

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

Per i pazienti trattati con filgrastim diluito a concentrazioni inferiori a 1,5 MU (15 µg) per mL, deve essere aggiunta albumina sierica umana ad una concentrazione finale di 2 mg/mL.
Esempio: in un volume finale da iniettare pari a 20 mL, dosi totali di filgrastim inferiori a 30 MU (300 µg) devono essere somministrati con 0,2 mL di 200 mg/mL (20%) soluzione di albumina umana.

Quando diluito in glucosio al 5%, Accofil è compatibile con il vetro e materiali plastici compresi PVC, poliolefina (un copolimero di polipropilene e polietilene) e polipropilene.

Dopo la diluizione:

La stabilità "in-uso" chimica e fisica della soluzione diluita per infusione è stata dimostrata per 30 ore a una temperatura di 25 °C ± 2 °C. Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare le 30 ore a una temperatura di 25 °C ± 2 °C, a meno che la soluzione sia stata preparata in condizioni asettiche controllate e validate.

Uso della siringa preriempita con dispositivo di sicurezza dell'ago

Il dispositivo di sicurezza per l'ago ricopre l'ago dopo l'iniezione e impedisce all'operatore di ferirsi. Il dispositivo non interferisce con l'uso normale della siringa. Premere l'asta dello stantuffo e **spingere con decisione** alla fine dell'iniezione per garantire il completo svuotamento della siringa. Tenere saldamente la pelle fino al completamento dell'iniezione. Tenere ferma la siringa e sollevare lentamente il pollice dalla testa dello stantuffo. L'asta dello stantuffo si sposterà verso l'alto con il pollice e la molla ritrarrà l'ago dal sito, nella protezione dell'ago

Uso della siringa preriempita senza dispositivo di sicurezza dell'ago

Somministrare la dose secondo la procedura standard.

Non utilizzare la siringa preriempita se la si è fatta cadere su una superficie dura.

Smaltimento

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

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Accofil 12 MU/0,2 mL (0,6 mg/mL) soluzione iniettabile/infusione in siringa preriempita filgrastim

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

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

Contenuto di questo foglio:

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

1. Cos'è Accofil e a cosa serve

Cos'è Accofil

Accofil è un fattore di crescita dei globuli bianchi (fattore stimolante la crescita delle colonie di granulociti) e appartiene a un gruppo di medicinali detti citochine. I fattori di crescita sono proteine prodotte naturalmente nel corpo, ma possono essere prodotti con l'ausilio della biotecnologia, per essere utilizzati come medicinali. Accofil stimola il midollo osseo a produrre un maggior numero di globuli bianchi.

Una riduzione del numero di globuli bianchi (neutropenia) può verificarsi per diversi motivi riducendo la capacità del corpo di difendersi dalle infezioni. Accofil stimola il midollo osseo a produrre rapidamente nuovi globuli bianchi.

Accofil può essere usato:

- per aumentare il numero di globuli bianchi dopo un trattamento con chemioterapia, contribuendo così a prevenire le infezioni;
- per aumentare il numero di globuli bianchi dopo un trapianto di midollo osseo, contribuendo così a prevenire le infezioni;
- prima di una chemioterapia ad alte dosi per indurre il midollo osseo a produrre più cellule staminali che possono essere raccolte e ridonate dopo il trattamento. Tali cellule possono essere prelevate da lei o da un donatore. Le cellule staminali ritorneranno quindi nel midollo osseo e produrranno cellule del sangue;
- per aumentare il numero di globuli bianchi se è affetto da neutropenia cronica grave, contribuendo così a prevenire le infezioni;
- in pazienti con infezione da HIV in stadio avanzato, per aiutare a ridurre il rischio di infezioni.

2. Cosa deve sapere prima di usare Accofil

Non usi Accofil

- Se è allergico a filgrastim o a uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Accofil:

Prima di iniziare il trattamento, informi il medico **se è affetto da:**

- Anemia falciforme, poiché Accofil può causare una crisi falciforme.
- Osteoporosi (malattia dell'osso).

Informi immediatamente il medico se durante il trattamento con Accofil:

- accusa un dolore alla parte superiore sinistra dell'addome o all'apice della spalla sinistra (questi possono essere sintomi di ingrossamento (splenomegalia) o possibilmente della rottura della milza).
- nota emorragie o lividi insoliti (questi possono essere sintomi di riduzione del numero di piastrine nel sangue (trombocitopenia), con una ridotta capacità del sangue di coagulare).
- nota sintomi improvvisi di un'allergia, quali eruzione cutanea, prurito o orticaria, gonfiore del viso, delle labbra, della lingua o di altre parti del corpo, respiro corto, affanno, o difficoltà a respirare, poiché questi sintomi possono indicare una grave reazione allergica (ipersensibilità).
- ha il viso o le caviglie gonfie, sangue nelle urine o urine di colore marrone o nota che urina meno del solito (glomerulonefrite).
- ha sintomi di infiammazione dell'aorta (il grande vaso sanguigno che trasporta il sangue dal cuore al resto dell'organismo), questo è stato raramente segnalato in pazienti oncologici e persone sane. I sintomi possono includere febbre, dolore addominale, malessere, dolore alla schiena e aumento dei marcatori dell'infiammazione. Informi il medico se si presentano tali sintomi.

Perdita di risposta a filgrastim

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

È possibile che il medico desideri controllarla con particolare attenzione (vedere il paragrafo 4).

Se lei è un paziente affetto da grave neutropenia cronica può essere esposto al rischio di sviluppare un tumore del sangue (leucemia, sindrome mielodisplastica). Consulti il medico in merito al rischio di sviluppare tumori del sangue e alle analisi necessarie. Se sviluppa o se è probabile che sviluppi tumori del sangue non deve utilizzare Accofil, salvo su indicazione del medico.

Se è un donatore di cellule staminali deve avere un'età compresa tra 16 e 60 anni.

Faccia particolare attenzione ad altri prodotti che stimolano i globuli bianchi.

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

Altri medicinali e Accofil

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Accofil non è stato studiato in donne in gravidanza o in donne che allattano.

Accofil non è raccomandato durante la gravidanza.

È importante che informi il medico se:

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

Se rimane incinta durante il trattamento con Accofil, informi il medico.

Salvo diversamente indicato dal medico, deve interrompere l'allattamento se utilizza Accofil.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Accofil ha modesti effetti sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Questo medicinale può provocare vertigini, quindi prima di guidare o usare macchinari è opportuno attendere e vedere come si sente dopo la somministrazione di Accofil.

Accofil contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per siringa preriempita, ovvero è essenzialmente "senza sodio".

Accofil contiene sorbitolo

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

Prima di prendere questo medicinale, informi il medico se lei (o il bambino) soffre di intolleranza ereditaria al fruttosio o se il bambino si sente male, vomita o ha reazioni sgradevoli come gonfiore e crampi allo stomaco o diarrea quando assume cibi o bevande dolci.

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

3. Come usare Accofil

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

Come viene somministrato Accofil e quanto devo prenderne?

Accofil viene somministrato generalmente per iniezione giornaliera praticata nel tessuto appena sotto la pelle (nota come iniezione sottocutanea). Può essere somministrato anche come iniezione giornaliera a rilascio lento nella vena (nota come infusione endovenosa). La dose usuale varia a seconda della sua malattia e del suo peso. Il medico le dirà quanto Accofil deve assumere.

Pazienti che ricevono trapianto di midollo osseo dopo chemioterapia:

Normalmente riceverà la prima dose di Accofil almeno 24 ore dopo la chemioterapia e almeno 24 ore dopo aver ricevuto il trapianto di midollo osseo.

A lei o alle persone che si prendono cura di lei può essere insegnato come somministrare le iniezioni sottocutanee in modo da poter continuare il trattamento a casa. Tuttavia, non deve tentare di praticarsi un'iniezione da solo a meno che non abbia prima ricevuto appropriate istruzioni dal medico.

Per quanto tempo dovrò prendere Accofil?

Dovrà prendere Accofil fino a quando il numero di globuli bianchi si sarà normalizzato. Verranno

eseguiti esami del sangue per monitorare il numero dei globuli bianchi presenti nel sangue. Il medico le dirà per quanto tempo dovrà prendere Accofil.

Uso nei bambini

Accofil è usato per il trattamento di bambini sottoposti a chemioterapia o che soffrono di una grave riduzione del numero di globuli bianchi del sangue (neutropenia). Il dosaggio nei bambini trattati con chemioterapia è lo stesso usato negli adulti.

Informazioni per eseguire l'autoiniezione

Questo paragrafo contiene le informazioni necessarie per praticare un'autoiniezione di Accofil. È importante che non cerchi di eseguire da solo l'iniezione senza prima aver ricevuto dal medico o dall'infermiere istruzioni adeguate al riguardo. Se ha qualsiasi dubbio su come praticare l'iniezione o desidera avere altre informazioni, chiedi consiglio al medico o all'infermiere.

Come eseguire l'autoiniezione di Accofil?

L'iniezione deve essere praticata nel tessuto sottostante la pelle: questo metodo è conosciuto come iniezione sottocutanea. È necessario che esegua l'iniezione allo stesso orario ogni giorno.

Attrezzatura richiesta

Per praticare un'iniezione sottocutanea deve utilizzare:

- una siringa preriempita di Accofil;
- un tampone imbevuto di alcol o di disinfettante equivalente.

Cosa fare prima di praticare un'iniezione sottocutanea di Accofil?

Si accerti che il dispositivo di sicurezza dell'ago rimanga sulla siringa fino a quando è pronto a praticare l'iniezione.

- Tolga la siringa preriempita di Accofil dal frigorifero.
- Controlli la data di scadenza (Scad.) riportata sull'etichetta della siringa preriempita. Non usi la siringa se la data supera l'ultimo giorno del mese indicato o se è stata tenuta fuori dal frigorifero per più di 15 giorni o se è altrimenti scaduto.
- Controlli l'aspetto di Accofil. Deve apparire come un liquido limpido e incolore. Se nota delle particelle all'interno, non lo usi.
- Per eseguire l'iniezione con più facilità, tolga la siringa preriempita dal frigorifero e la lasci a temperatura ambiente per 30 minuti, oppure la tenga in mano delicatamente per alcuni minuti. Non riscaldi Accofil in nessun altro modo (per es. **non** riscaldi Accofil tramite il forno a microonde o in acqua calda).
- Lavi accuratamente le mani.**
- Trovi un posto confortevole e ben illuminato e sistemi tutto l'occorrente a portata di mano (la siringa preriempita di Accofil e il tampone imbevuto di alcol).

Come preparare l'iniezione di Accofil?

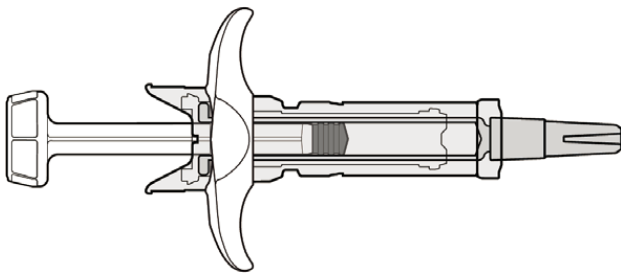
Prima di eseguire l'iniezione di Accofil, deve procedere come segue:

Non utilizzare la siringa preriempita se la si è fatta cadere su una superficie dura.

Passaggio 1: Verifica dell'integrità del sistema

Verifichi che il sistema sia intatto/non presenti danni. Non utilizzi il prodotto se riscontra la presenza di danni (rottura della siringa o del dispositivo di sicurezza dell'ago) o di componenti staccati e se il dispositivo di sicurezza dell'ago è in posizione di sicurezza prima dell'uso, come mostrato nella figura 9, poiché questo indica che il sistema è già stato attivato. In generale il prodotto non deve essere utilizzato se risulta non conforme alla figura 1. In questo caso, smaltisca il prodotto in un contenitore per materiali a rischio biologico (oggetti taglienti).

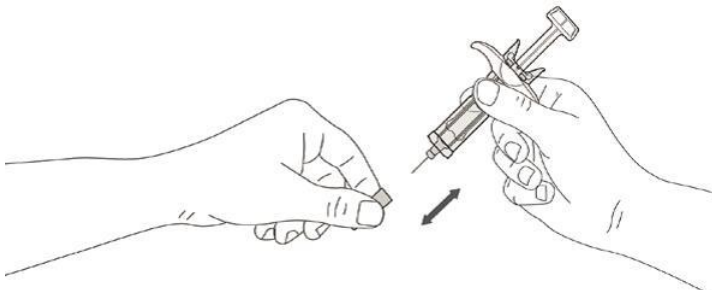
Figura 1



Passaggio 2: Rimozione del cappuccio dell'ago

1. Rimuova il cappuccio protettivo come mostrato nella figura 2. Tenga il corpo del dispositivo di protezione dell'ago in una mano rivolgendo l'estremità dell'ago lontano da lei e senza toccare l'asta dello stantuffo. Rimuova il cappuccio dell'ago con l'altra mano. Dopo aver rimosso il cappuccio dell'ago, lo smaltisca in un contenitore per materiali a rischio biologico (oggetti taglienti).
2. Può notare una piccola bolla d'aria nella siringa preriempita. Non deve rimuovere la bolla d'aria prima dell'iniezione. L'iniezione della soluzione contenente la bolla d'aria è innocua.
3. La siringa può contenere più liquido del necessario. Utilizzi la scala graduata sulla siringa come indicato di seguito per misurare la corretta dose di Accofil che il medico le ha prescritto. Faccia fuoriuscire il liquido superfluo spingendo lo stantuffo fino al numero (mL) sulla siringa che corrisponde alla dose prescritta di Accofil.
4. Controlli ancora, per assicurarsi che la siringa contenga la dose corretta di Accofil.
5. La siringa preriempita è ora pronta per l'uso.

Figura 2

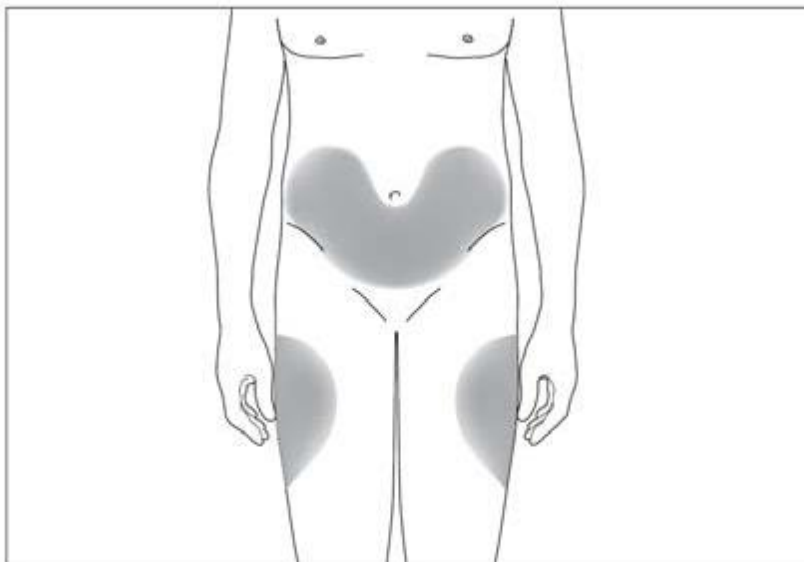


Dove praticare l'iniezione?

Le aree più adatte per praticare l'iniezione sono:

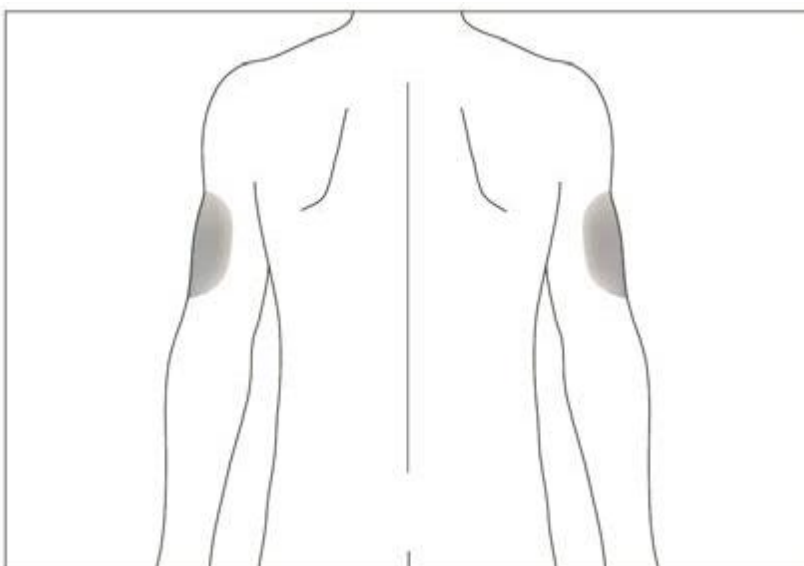
- la parte alta della coscia; e
- l'addome, tranne l'area intorno all'ombelico (vedere figura 3).

Figura 3



Se l'iniezione viene eseguita da un'altra persona, il medicinale può essere iniettato anche nella parte posteriore del braccio (vedere figura 4).

Figura 4



È preferibile cambiare ogni giorno il sito di iniezione, per evitare il rischio di indurimento nella sede di somministrazione.

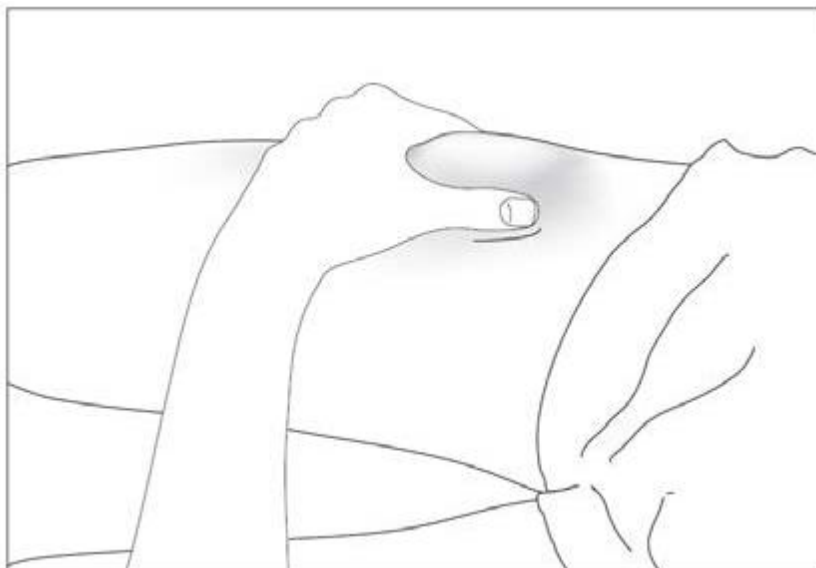
Passaggio 3: Inserimento dell'ago

- Pizzichi leggermente la cute nel sito dell'iniezione con una mano;
- Con l'altra mano inserisca l'ago nel sito dell'iniezione senza toccare l'estremità dell'asta dello stantuffo (con un angolo di inclinazione di 45-90 gradi) (vedere figura 6 e 7).

Come praticare l'iniezione?

Disinfetti il sito di iniezione usando il tampone imbevuto di alcol e prenda la pelle tra il pollice e l'indice, senza comprimere (vedere figura 5).

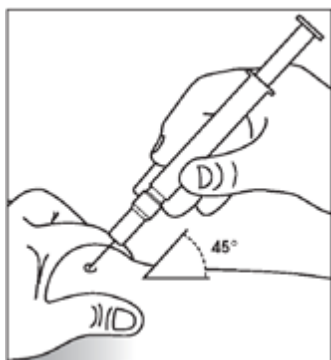
Figura 5



Siringa preriempita senza dispositivo di sicurezza dell'ago

- Inserisca l'ago a fondo nella pelle, come le è stato mostrato dall'infermiere o dal medico (vedere figura 6).
- Tiri leggermente lo stantuffo per controllare che non sia stato punto un vaso sanguigno. Se vede sangue nella siringa, estraiga l'ago e lo inserisca in un altro punto.
- Mantenendo sempre la piega di pelle, prema lentamente e in modo uniforme lo stantuffo fino alla somministrazione dell'intera dose e fino a quando non può spingere ulteriormente lo stantuffo. Non rilasci la pressione sullo stantuffo!
- Inietti soltanto la dose che il medico le ha detto di iniettare.
- Dopo aver iniettato il liquido, estraiga l'ago mantenendo la pressione sullo stantuffo e lasci andare la pelle.
- Metta la siringa usata nel contenitore per lo smaltimento. Utilizzi ciascuna siringa soltanto per una iniezione.

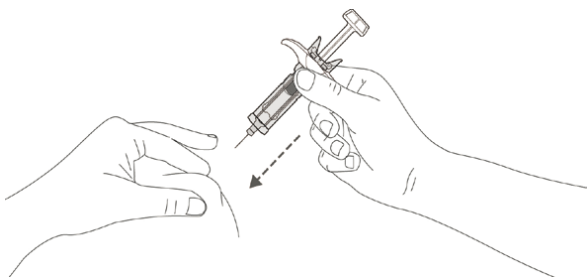
Figura 6



Siringa preriempita con dispositivo di sicurezza dell'ago

- Inserisca l'ago a fondo nella pelle, come le è stato mostrato dall'infermiere o dal medico.
- Tiri leggermente lo stantuffo per controllare che non sia stato punto un vaso sanguigno. Se vede sangue nella siringa, estraiga l'ago e lo inserisca in un altro punto.
- Inietti soltanto la dose indicata dal medico seguendo le istruzioni riportate di seguito.

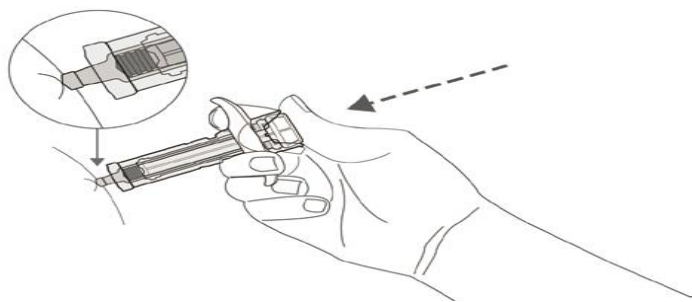
Figura 7



Passaggio 4: Iniezione

Posizioni il pollice sull'estremità dell'asta dello stantuffo. Prema lo stantuffo e **spinga con forza** al termine dell'iniezione per accertarsi che la siringa si sia svuotata completamente (vedere figura 8). Tenga la cute ferma in posizione fino al completamento dell'iniezione.

Figura 8



Passaggio 5: Protezione per l'ago

Il sistema di sicurezza si attiverà una volta che l'asta dello stantuffo sarà interamente premuta:

- Tenga ferma la siringa e sollevi lentamente il pollice dall'estremità dell'asta dello stantuffo;
- L'asta dello stantuffo si solleverà assieme al pollice e la molla farà ritirare l'ago dal sito, all'interno del dispositivo di protezione dell'ago (vedere figura 9),

Figura 9



Ricordi

Se ha qualsiasi dubbio o problema, contatti il medico o l'infermiere per un aiuto o un consiglio.

Smaltimento delle siringhe usate

Il dispositivo di sicurezza dell'ago previene le punture accidentali dopo l'uso, e per questo motivo non sono richieste precauzioni particolari. Per smaltire la siringa usata, segua le istruzioni fornite dal medico, dall'infermiere o dal farmacista.

Se usa più Accofil di quanto deve

Non aumenti la dose che il medico le ha prescritto. Se pensa di aver fatto un'iniezione in più del dovuto, contatti al più presto il medico.

Se dimentica di usare Accofil

Se ha dimenticato un'iniezione, o la quantità iniettata è troppo poca, contatti appena possibile il medico. Non prenda una dose doppia per compensare la dose dimenticata.

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

4. Possibili effetti indesiderati

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

È importante informare immediatamente il medico durante il trattamento

- se compare una reazione allergica comprendente debolezza, abbassamento della pressione del sangue, difficoltà a respirare (dispnea), gonfiore del viso (anafilassi), eruzione cutanea, eruzione con prurito (orticaria), gonfiore del viso, delle labbra, della bocca, della lingua o della gola (angioedema) e respiro corto (dispnea).
- se compaiono tosse, febbre e difficoltà a respirare (dispnea), perché può essere un segno di sindrome da sofferenza respiratoria acuta (ARDS).
- se manifesta un danno renale (glomerulonefrite). Nei pazienti che ricevono filgrastim è stato osservato danno renale. Si rivolga subito al medico se ha il viso o le caviglie gonfie, sangue nelle urine o urine di colore marrone o se nota che urina meno del solito.
- se compare dolore alla parte superiore sinistra dell'addome, dolore sotto il lato sinistro delle costole o dolore all'apice della spalla, perché potrebbe esserci un problema alla milza (ingrossamento della milza (splenomegalia) o rottura della milza);
- se viene trattato per neutropenia cronica grave e ha sangue nelle urine (ematuria). Se manifesta questo effetto indesiderato o se ha proteine nelle urine (proteinuria), il medico potrà effettuare l'esame delle urine a intervalli regolari;
- se compaiono uno o una combinazione dei seguenti effetti indesiderati: gonfiore o rigonfiamento, che possono essere associati a ritenzione idrica, difficoltà respiratorie, gonfiore addominale e senso di pienezza, generale senso di stanchezza. Questi sintomi generalmente si sviluppano rapidamente.

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

- Se manifesta una combinazione di uno qualsiasi dei seguenti sintomi:
 - febbre, brividi, sensazione di freddo diffusa, battito cardiaco accelerato, confusione, disorientamento, affanno, dolore o malessere estremo e pelle umida o sudata.

Questi possono essere i sintomi di una condizione denominata "sepsi" (chiamata anche "avvelenamento del sangue"), una grave infezione che innesca la risposta infiammatoria dell'intero organismo che può essere pericolosa per la vita e richiede cure mediche urgenti.

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

nella vagina e nelle articolazioni.

Nei donatori sani di cellule staminali si può osservare un aumento dei globuli bianchi (leucocitosi) e una riduzione del numero delle piastrine con conseguente ridotta capacità del sangue a coagulare (trombocitopenia); il medico controllerà questa reazione.

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

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

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- infiammazione dei polmoni (bronchite)
- infezione del tratto respiratorio superiore
- infezione del tratto urinario
- diminuzione di appetito
- difficoltà nel dormire (insonnia)
- vertigini
- perdita di sensibilità, in particolare della pelle (ipoestesia)
- formicolio o intorpidimento di mani o piedi (parestesia)
- pressione sanguigna ridotta (ipotensione)
- pressione sanguigna elevata (ipertensione)
- tosse
- tosse con emissione di sangue (emottisi)
- dolore della bocca e della gola (dolore orofaringeo)
- sangue dal naso (epistassi)
- stitichezza
- dolore orale
- ingrossamento del fegato (epatomegalia)
- eruzione cutanea
- rossore della pelle (eritema)
- spasmo muscolare
- dolore durante la minzione (disuria)
- dolore toracico
- dolore
- debolezza generalizzata (astenia)
- malessere generale (malessere)
- gonfiore di mani e piedi (edema periferico)
- aumento di alcuni enzimi nel sangue
- alterazioni della composizione chimica del sangue
- reazione alla trasfusione

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- aumento dei globuli bianchi (leucocitosi)
- reazione allergica (ipersensibilità)

- rigetto del trapianto del midollo osseo (malattia del trapianto verso l'ospite)
- livelli elevati di acido urico nel sangue, che possono provocare la gotta (iperuricemia) (aumento dell'acido urico nel sangue)
- danno al fegato causato dal blocco delle piccole vene del fegato (malattia veno-occlusiva)
- funzione insufficiente dei polmoni, che causa affanno (insufficienza respiratoria)
- gonfiore e/o accumulo di liquido nei polmoni (edema polmonare)
- infiammazione dei polmoni (pneumopatia interstiziale)
- radiografia anomala dei polmoni (infiltrazione polmonare)
- sanguinamento dal polmone (emorragia polmonare)
- difetto dell'assorbimento di ossigeno nel polmone (ipossia)
- eruzione cutanea con lesioni (rash maculopapulare)
- condizione che provoca la perdita di densità delle ossa, rendendole più deboli, fragili e facilmente fratturabili (osteoporosi)
- reazione nel sito dell'iniezione

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000)

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

Segnalazione degli effetti indesiderati

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

5. Come conservare Accofil

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

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

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

La siringa può essere tenuta fuori dal frigorifero e lasciata a temperatura ambiente (non superiore a 25°C) per un singolo periodo, che termina entro la data di scadenza riportata sull'etichetta, di un massimo di 15 giorni. Al termine di questo periodo, il prodotto non deve essere rimesso in frigorifero e deve essere eliminato.

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

Non usare Accofil se nota che la soluzione è torbida, ha cambiato colore o se contiene particelle.

Non mettere il coperchio sugli aghi usati, ci si può accidentalmente pungere. I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Accofil

- Il principio attivo è filgrastim. Ogni siringa preriempita contiene 12 MU (120 microgrammi) di filgrastim in 0,2 mL, corrispondenti a 0,6 mg/mL.
- Gli altri componenti sono acido acetico, idrossido di sodio, sorbitolo (E420), polisorbato 80 e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Accofil e contenuto della confezione

Accofil è una soluzione limpida e incolore iniettabile o per infusione in siringa preriempita contrassegnata da una scala graduata con 40 tacche da 0,1 mL a 1 mL, con un ago per iniezione. Ogni siringa preriempita contiene 0,2 mL di soluzione.

Accofil è disponibile in confezioni da 1, 3, 5, 7 e 10 siringhe preriempite, con o senza dispositivo di sicurezza per l'ago prefissato e tamponi imbevuti di alcol.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il:

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul seguente sito web: Agenzia

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

Accofil non contiene conservanti. Per evitare possibili rischi di contaminazione microbica, le siringhe di Accofil sono esclusivamente monouso.

L'esposizione accidentale a temperature di congelamento fino a 48 ore non influisce sulla stabilità di Accofil. Se l'esposizione è stata superiore alle 48 ore o è stato congelato più di una volta, Accofil NON deve essere utilizzato.

Al fine di migliorare la tracciabilità dei fattori stimolanti le colonie di granulociti, il nome del prodotto (Accofil) e il numero di lotto del prodotto somministrato deve essere chiaramente registrato nella cartella clinica del paziente.

Accofil non deve essere diluito con soluzione di cloruro di sodio. Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, tranne quelli indicati di seguito. Filgrastim diluito può essere adsorbito dal vetro e materiali plastici, tranne se diluito come specificato di seguito.

Se necessario, Accofil può essere diluito in glucosio al 5%. La diluizione a una concentrazione finale inferiore a 0,2 MU (2 µg) per mL non è raccomandata in qualsiasi momento.

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

Per i pazienti trattati con filgrastim diluito a concentrazioni inferiori a 1,5 MU (15 µg) per mL, deve essere aggiunta albumina sierica umana ad una concentrazione finale di 2 mg/mL. Esempio: in un volume finale da iniettare pari a 20 mL, dosi totali di filgrastim inferiori a 30 MU (300 µg) devono essere somministrati con 0,2 mL di 200 mg/mL (20%) soluzione di albumina umana.

Quando diluito in glucosio al 5%, Accofil è compatibile con il vetro e materiali plastici compresi PVC, poliolefina (un copolimero di polipropilene e polietilene) e polipropilene.

Dopo la diluizione

La stabilità "in-uso" chimica e fisica della soluzione diluita per infusione è stata dimostrata per 30 ore a una temperatura di $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$. Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare le 30 ore a una temperatura di $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$, a meno che la soluzione sia stata preparata in condizioni asettiche controllate e validate.

Uso della siringa preriempita con dispositivo di sicurezza dell'ago

Il dispositivo di sicurezza per l'ago ricopre l'ago dopo l'iniezione e impedisce all'operatore di ferirsi. Il dispositivo non interferisce con l'uso normale della siringa. Premere l'asta dello stantuffo e **spingere con decisione** alla fine dell'iniezione per garantire il completo svuotamento della siringa. Tenere saldamente la pelle fino al completamento dell'iniezione. Tenere ferma la siringa e sollevare lentamente il pollice dalla testa dello stantuffo. L'asta dello stantuffo si sposterà verso l'alto con il pollice e la molla ritrarrà l'ago dal sito, nella protezione dell'ago

Uso della siringa preriempita senza dispositivo di sicurezza dell'ago

Somministrare la dose secondo la procedura standard.

Non utilizzare la siringa preriempita se la si è fatta cadere su una superficie dura.

Smaltimento

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

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Accofil 70 MU/0,73 mL (0,96 mg/mL) soluzione iniettabile/infusione in siringa preriempita
filgrastim

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

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

Contenuto di questo foglio:

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

1. Cos'è Accofil e a cosa serve

Cos'è Accofil

Accofil è un fattore di crescita dei globuli bianchi (fattore stimolante la crescita delle colonie di granulociti) e appartiene a un gruppo di medicinali detti citochine. I fattori di crescita sono proteine prodotte naturalmente nel corpo, ma possono essere prodotti con l'ausilio della biotecnologia, per essere utilizzati come medicinali. Accofil stimola il midollo osseo a produrre un maggior numero di globuli bianchi.

Una riduzione del numero di globuli bianchi (neutropenia) può verificarsi per diversi motivi riducendo la capacità del corpo di difendersi dalle infezioni. Accofil stimola il midollo osseo a produrre rapidamente nuovi globuli bianchi.

Accofil può essere usato:

- per aumentare il numero di globuli bianchi dopo un trattamento con chemioterapia, contribuendo così a prevenire le infezioni;
- per aumentare il numero di globuli bianchi dopo un trapianto di midollo osseo, contribuendo così a prevenire le infezioni;
- prima di una chemioterapia ad alte dosi per indurre il midollo osseo a produrre più cellule staminali che possono essere raccolte e ridonate dopo il trattamento. Tali cellule possono essere prelevate da lei o da un donatore. Le cellule staminali ritorneranno quindi nel midollo osseo e produrranno cellule del sangue;
- per aumentare il numero di globuli bianchi se è affetto da neutropenia cronica grave, contribuendo così a prevenire le infezioni;
- in pazienti con infezione da HIV in stadio avanzato, per aiutare a ridurre il rischio di infezioni.

2. Cosa deve sapere prima di usare Accofil

Non usi Accofil

- Se è allergico a filgrastim o a uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale (elencati

nel paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Accofil:

Prima del trattamento, informi il medico **se è affetto da:**

- Anemia falciforme, poichè Accofil può causare una crisi falciforme.
- Osteoporosi (malattia delle ossa)

Informi immediatamente il medico se durante il trattamento con Accofil:

- Accusa un dolore alla parte superiore sinistra dell'addome o all'apice della spalla sinistra (questi possono essere sintomi di ingrossamento (splenomegalia) o possibilmente di rottura della milza.)
- Nota emorragie o lividi insoliti (questi possono essere sintomi di riduzione del numero di piastrine nel sangue (trombocitopenia), con una ridotta capacità del sangue di coagulare).
- Nota sintomi improvvisi di un'allergia, quali eruzione cutanea, prurito o orticaria, gonfiore del viso, delle labbra, della lingua o di altre parti del corpo, respiro corto, affanno, o difficoltà a respirare, poichè questi sintomi possono indicare una grave reazione allergica (ipersensibilità).
- Ha il viso o le caviglie gonfie, sangue nelle urine o urine di colore marrone o nota che urina meno del solito (glomerulonefrite).
- Ha sintomi di infiammazione dell'aorta (il grande vaso sanguigno che trasporta il sangue dal cuore al resto dell'organismo), questo è stato raramente segnalato in pazienti oncologici e persone sane. I sintomi possono includere febbre, dolore addominale, malessere, dolore alla schiena e aumento dei marcatori dell'infiammazione. Informi il medico se si presentano tali sintomi.

Perdita di risposta a filgrastim

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

È possibile che il medico desideri controllarla con particolare attenzione, vedere paragrafo 4.

Se lei è un paziente affetto da grave neutropenia cronica può essere esposto al rischio di sviluppare un tumore del sangue (leucemia, sindrome mielodisplastica). Consulti il medico in merito al rischio di sviluppare tumori del sangue e alle analisi necessarie. Se sviluppa o se è probabile che sviluppi tumori del sangue non deve utilizzare Accofil, salvo su indicazione del medico.

Se è un donatore di cellule staminali deve avere un'età compresa tra 16 e 60 anni.

Faccia particolare attenzione ad altri prodotti che stimolano i globuli bianchi.

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

Altri medicinali e Accofil

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Accofil non è stato studiato in donne in gravidanza o in donne che allattano.

Accofil non è raccomandato durante la gravidanza.

È importante che informi il medico se:

- è in corso una gravidanza o sta allattando;
- sospetta una gravidanza, o
- sta pianificando una gravidanza. Se rimane incinta durante il trattamento con Accofil, informi il medico.

Salvo diversamente indicato dal medico, deve interrompere l'allattamento se utilizza Accofil.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Accofil ha modesti effetti sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Questo medicinale può provocare vertigini, quindi prima di guidare o usare macchinari è opportuno attendere e vedere come si sente dopo la somministrazione di Accofil.

Accofil contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per siringa preriempita, ovvero è essenzialmente “senza sodio”.

Accofil contiene sorbitolo

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

Prima di prendere questo medicinale, informi il medico se lei (o il bambino) soffre di intolleranza ereditaria al fruttosio o se il bambino si sente male, vomita o ha reazioni sgradevoli come gonfiore e crampi allo stomaco o diarrea quando assume cibi o bevande dolci.

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

3. Come usare Accofil

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

Come viene somministrato Accofil e quanto devo prenderne?

Accofil viene somministrato generalmente per iniezione giornaliera praticata nel tessuto appena sotto la pelle (nota come iniezione sottocutanea). Può essere somministrato anche come iniezione giornaliera a rilascio lento nella vena (nota come infusione endovenosa). La dose usuale varia a seconda della sua malattia e del suo peso. Il medico le dirà quanto Accofil deve assumere.

Pazienti che ricevono trapianto di midollo osseo dopo chemioterapia:

Normalmente riceverà la prima dose di Accofil almeno 24 ore dopo la chemioterapia e almeno 24 ore dopo aver ricevuto il trapianto di midollo osseo.

A lei o alle persone che si prendono cura di lei può essere insegnato come somministrare le iniezioni sottocutanee in modo da poter continuare il trattamento a casa. Tuttavia, non deve tentare di praticarsi un'iniezione da solo a meno che non abbia prima ricevuto appropriate istruzioni dal medico.

Per quanto tempo dovrò prendere Accofil?

Dovrà prendere Accofil fino a quando il numero di globuli bianchi si sarà normalizzato. Verranno eseguiti esami del sangue per monitorare il numero dei globuli bianchi presenti nel sangue. Il medico

le dirà per quanto tempo dovrà prendere Accofil.

Uso nei bambini

Accofil è usato per il trattamento di bambini sottoposti a chemioterapia o che soffrono di una grave riduzione del numero di globuli bianchi del sangue (neutropenia). Il dosaggio nei bambini trattati con chemioterapia è lo stesso usato negli adulti.

Informazioni per eseguire l'autoiniezione

Questo paragrafo contiene le informazioni necessarie per praticare un'autoiniezione di Accofil. È importante che non cerchi di eseguire da solo l'iniezione senza prima aver ricevuto dal medico o dall'infermiere istruzioni adeguate al riguardo. Se ha qualsiasi dubbio su come praticare l'iniezione o desidera avere altre informazioni, chiedi consiglio al medico o all'infermiere.

Come eseguire l'autoiniezione di Accofil?

L'iniezione deve essere praticata nel tessuto sottostante la pelle: questo metodo è conosciuto come iniezione sottocutanea. È necessario che esegua l'iniezione allo stesso orario ogni giorno.

Attrezzatura richiesta

Per praticare un'iniezione sottocutanea deve utilizzare:

- una siringa preriempita di Accofil;
- un tampone imbevuto di alcol o di disinfettante equivalente.

Cosa fare prima di praticare un'iniezione sottocutanea di Accofil?

Si accerti che il dispositivo di sicurezza dell'ago rimanga sulla siringa fino a quando è pronto a praticare l'iniezione.

- a. Tolga la siringa preriempita di Accofil dal frigorifero.
- b. Controlli la data di scadenza (Scad.) riportata sull'etichetta della siringa preriempita. Non usi la siringa se la data supera l'ultimo giorno del mese indicato o se è stata tenuta fuori dal frigorifero per più di 15 giorni o se è altrimenti scaduto il medicinale.
- c. Controlli l'aspetto di Accofil. Deve apparire come un liquido limpido e trasparente. Se nota delle particelle all'interno, non lo usi.
- d. Per eseguire l'iniezione con più facilità, tolga la siringa preriempita dal frigorifero e la lasci a temperatura ambiente per 30 minuti, oppure la tenga in mano delicatamente per alcuni minuti. Non riscaldi Accofil in nessun altro modo (per es. **non** riscaldi Accofil tramite il forno a microonde o in acqua calda).
- e. **Lavi accuratamente le mani.**
- f. Trovi un posto confortevole e ben illuminato e sistemi tutto l'occorrente a portata di mano (la siringa preriempita di Accofil e il tampone imbevuto di alcol).

Come preparare l'iniezione di Accofil?

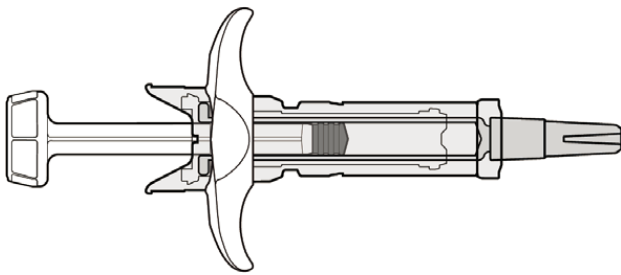
Prima di eseguire l'iniezione di Accofil, deve procedere come segue:

Non utilizzare la siringa preriempita se la si è fatta cadere su una superficie dura.

Passaggio 1: Verifica dell'integrità del sistema

Verifichi che il sistema sia intatto/non presenti danni. Non utilizzi il prodotto se riscontra la presenza di danni (rottura della siringa o del dispositivo di sicurezza dell'ago) o di componenti staccati e se il dispositivo di sicurezza dell'ago è in posizione di sicurezza prima dell'uso, come mostrato nella figura 9, poiché questo indica che il sistema è già stato attivato. In generale il prodotto non deve essere utilizzato se risulta non conforme alla figura 1. In questo caso, smaltisca il prodotto in un contenitore per materiali a rischio biologico (oggetti taglienti).

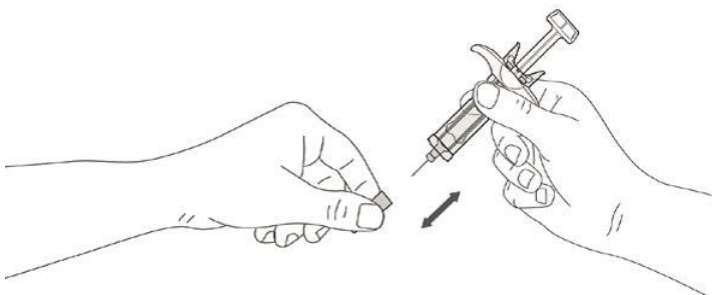
Figura 1



Passaggio 2: Rimozione del cappuccio dell'ago

1. Rimuova il cappuccio protettivo come mostrato nella figura 2. Tenga il corpo del dispositivo di protezione dell'ago in una mano rivolgendo l'estremità dell'ago lontano da lei e senza toccare l'asta dello stantuffo. Rimuova il cappuccio dell'ago con l'altra mano. Dopo aver rimosso il cappuccio dell'ago, lo smaltisca in un contenitore per materiali a rischio biologico (oggetti taglienti).
2. Può notare una piccola bolla d'aria nella siringa preriempita. Non deve rimuovere la bolla d'aria prima dell'iniezione. L'iniezione della soluzione contenente la bolla d'aria è innocua.
3. La siringa può contenere più liquido del necessario. Utilizzi la scala graduata sulla siringa come indicato di seguito per misurare la dose corretta di Accofil che il medico le ha prescritto. Faccia fuoriuscire il liquido superfluo spingendo lo stantuffo fino al numero (mL) sulla siringa che corrisponde alla dose prescritta di Accofil.
4. Controlli ancora, per assicurarsi che la siringa contenga la dose corretta di Accofil.
5. La siringa preriempita è ora pronta per l'uso.

Figura 2

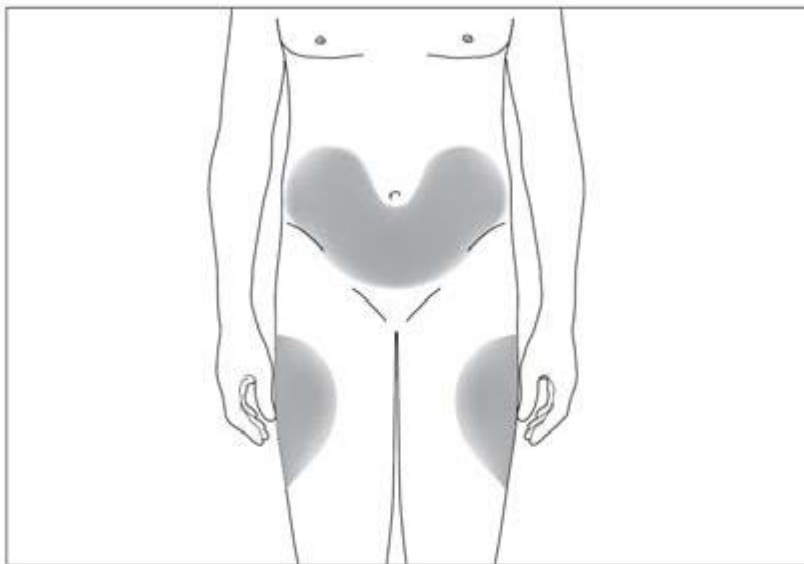


Dove praticare l'iniezione?

Le aree più adatte per praticare l'iniezione sono:

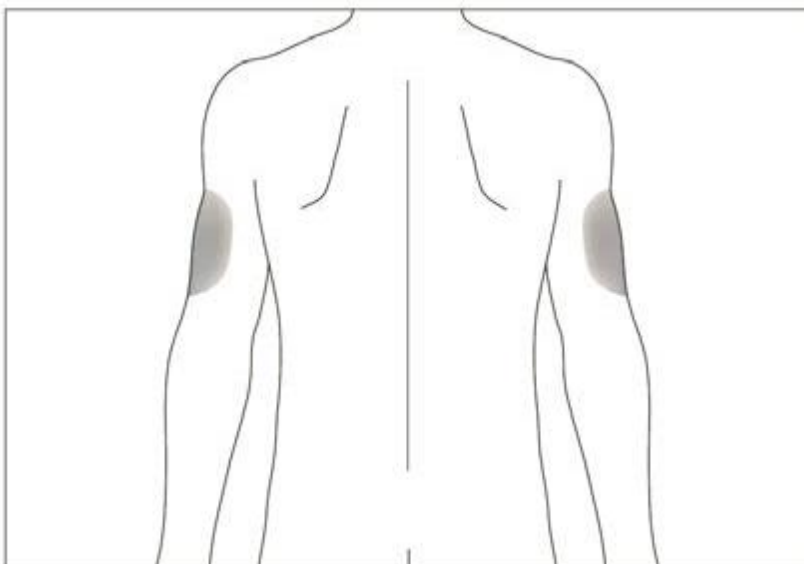
- la parte alta della coscia; e
- l'addome, tranne l'area intorno all'ombelico (vedere figura 3).

Figura 3



Se l'iniezione viene eseguita da un'altra persona, il medicinale può essere iniettato anche nella parte posteriore del braccio (vedere figura 4).

Figura 4



È preferibile cambiare ogni giorno il sito di iniezione, per evitare il rischio di indurimento nella sede di somministrazione.

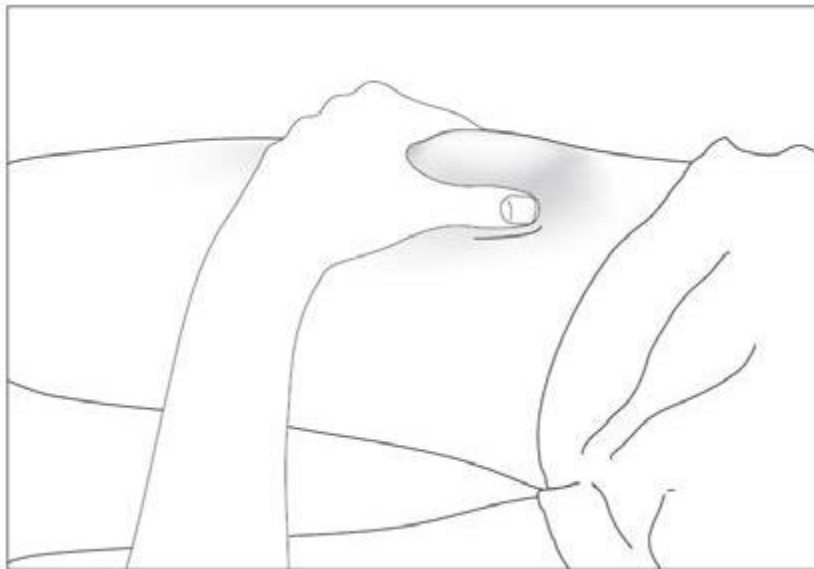
Passaggio 3: Inserimento dell'ago

- Pizzichi leggermente la cute nel sito dell'iniezione con una mano;
- Con l'altra mano inserisca l'ago nel sito dell'iniezione senza toccare l'estremità dell'asta dello stantuffo (con un angolo di inclinazione di 45-90 gradi) (vedere figura 6 e 7).

Come praticare l'iniezione?

Disinfetti il sito di iniezione usando un tampone imbevuto di alcol e prenda la pelle tra il pollice e l'indice, senza comprimere (vedere figura 5).

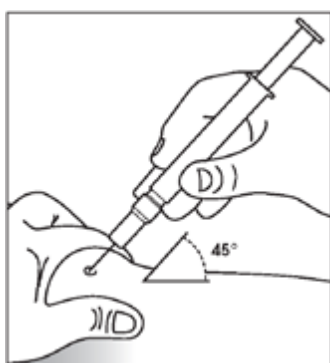
Figura 5



Siringa preriempita senza dispositivo di sicurezza dell'ago

- a. Inserisca l'ago a fondo nella pelle, come le è stato mostrato dall'infermiere o dal medico (vedere figura 6).
- b. Tiri leggermente lo stantuffo per controllare che non sia stato punto un vaso sanguigno. Se vede sangue nella siringa, estraiga l'ago e lo inserisca in un altro punto.
- c. Mantenendo sempre la piega di pelle, prema lentamente e in modo uniforme lo stantuffo fino alla somministrazione dell'intera dose e fino a quando non può spingere ulteriormente lo stantuffo. Non rilasci la pressione sullo stantuffo!
- d. Inietti soltanto la dose che il medico le ha detto di iniettare.
- e. Dopo aver iniettato il liquido, estraiga l'ago mantenendo la pressione sullo stantuffo e lasci andare la pelle.
- f. Metta la siringa usata nel contenitore per lo smaltimento. Utilizzi ciascuna siringa soltanto per una iniezione.

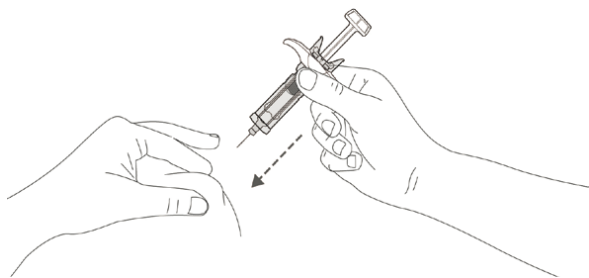
Figura 6



Siringa preriempita con dispositivo di sicurezza dell'ago

- Inserisca l'ago a fondo nella pelle, come le è stato mostrato dall'infermiere o dal medico.
- Tiri leggermente lo stantuffo per controllare che non sia stato punto un vaso sanguigno. Se vede sangue nella siringa, estraiga l'ago e lo inserisca in un altro punto.
- Inietti soltanto la dose indicata dal medico seguendo le istruzioni riportate di seguito.

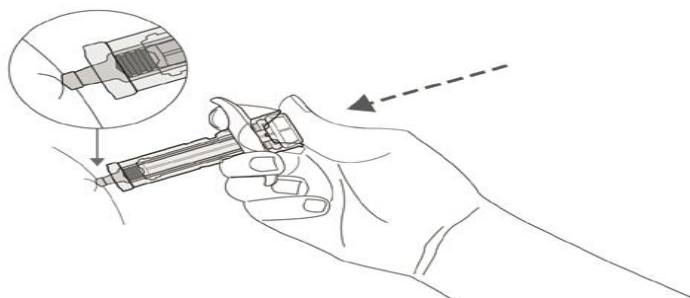
Figura 7



Passaggio 4: Iniezione

Posizioni il pollice sull'estremità dell'asta dello stantuffo. Prema lo stantuffo e **spinga con forza** al termine dell'iniezione per accertarsi che la siringa si sia svuotata completamente (vedere figura 8). Tenga la cute ferma in posizione fino al completamento dell'iniezione.

Figura 8

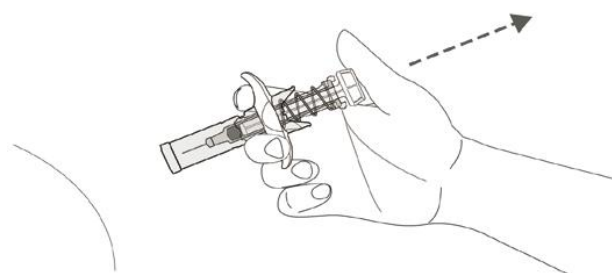


Passaggio 5: Protezione per l'ago

Il sistema di sicurezza si attiverà una volta che l'asta dello stantuffo sarà interamente premuta:

- Tenga ferma la siringa e sollevi lentamente il pollice dall'estremità dell'asta dello stantuffo;
- L'asta dello stantuffo si solleverà assieme al pollice e la molla farà ritirare l'ago dal sito, all'interno del dispositivo di protezione dell'ago (vedere figura 9),

Figura 9



Ricordi

Se ha qualsiasi dubbio o problema, contatti il medico o l'infermiere per un aiuto o un consiglio.

Smaltimento delle siringhe usate

Il dispositivo di sicurezza dell'ago previene le punture accidentali dopo l'uso, e per questo motivo non sono richieste precauzioni particolari. Per smaltire la siringa usata, segua le istruzioni fornite dal medico, dall'infermiere o dal farmacista.

Se usa più Accofil di quanto deve

Non aumenti la dose che il medico le ha prescritto. Se pensa di aver fatto un'iniezione in più del dovuto, contatti al più presto il medico o il farmacista.

Se dimentica di usare Accofil

Se ha dimenticato un'iniezione, o la quantità iniettata è troppo poca, contatti appena possibile il medico. Non prenda una dose doppia per compensare la dose dimenticata.

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

4. Possibili effetti indesiderati

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

È importante informare immediatamente il medico durante il trattamento

- se compare una reazione allergica comprendente debolezza, abbassamento della pressione del sangue, difficoltà a respirare, gonfiore del viso (anafilassi), eruzione cutanea, eruzione con prurito (orticaria), gonfiore del viso, delle labbra, della bocca, della lingua o della gola (angioedema) e respiro corto (dispnea).
- se compaiono tosse, febbre e difficoltà a respirare (dispnea), perché può essere un segno di sindrome da sofferenza respiratoria acuta (ARDS).
- se manifesta un danno renale (glomerulonefrite). Nei pazienti che ricevono filgrastim è stato osservato danno renale. Si rivolga subito al medico se ha il viso o le caviglie gonfie, sangue nelle urine o urine di colore marrone o se nota che urina meno del solito.
- se compare dolore alla parte superiore sinistra dell'addome, dolore sotto il lato sinistro delle costole o dolore all'apice della spalla, perché potrebbe esserci un problema alla milza (ingrossamento della milza (splenomegalia) o rottura della milza);
- se viene trattato per neutropenia cronica grave e ha sangue nelle urine (ematuria). Se manifesta questo effetto indesiderato o se ha proteine nelle urine (proteinuria), il medico potrà effettuare l'esame delle urine a intervalli regolari;
- se compaiono uno o una combinazione dei seguenti effetti indesiderati: gonfiore o rigonfiamento, che possono essere associati a ritenzione idrica, difficoltà respiratorie, gonfiore addominale e senso di pienezza, generale senso di stanchezza. Questi sintomi generalmente si sviluppano rapidamente.

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

- Se manifesta una combinazione di uno qualsiasi dei seguenti sintomi:
 - febbre, brividi, sensazione di freddo diffusa, battito cardiaco accelerato, confusione, disorientamento, affanno, dolore o malessere estremo e pelle umida o sudata.

Questi possono essere i sintomi di una condizione denominata “sepsi” (chiamata anche “avvelenamento del sangue”), una grave infezione che innesca la risposta infiammatoria dell'intero organismo che può essere pericoloso per la vita e richiede cure mediche urgenti.

Un effetto indesiderato comune di Accofil è il dolore ai muscoli o alle ossa (dolore muscoloscheletrico), che può essere alleviato con l'assunzione di normali antidolorifici (analgesici). Nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali o di midollo osseo può verificarsi la malattia del trapianto verso l'ospite, cioè il rigetto delle cellule del donatore da parte del paziente che riceve il

trapianto; i segni e sintomi comprendono eruzione cutanea sul palmo delle mani o sulla pianta dei piedi e ulcere e lesioni nella bocca, nell'intestino, nel fegato, sulla pelle o negli occhi, nei polmoni, nella vagina e nelle articolazioni.

Nei donatori sani di cellule staminali si può osservare un aumento dei globuli bianchi (leucocitosi) e una riduzione del numero delle piastrine, con conseguente ridotta capacità del sangue a coagulare (trombocitopenia); il medico controllerà questa reazione.

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

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

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- infiammazione dei polmoni (bronchite)
- infezione del tratto respiratorio superiore
- infezione del tratto urinario
- diminuzione di appetito
- difficoltà nel dormire (insonnia)
- vertigini
- perdita di sensibilità, in particolare della pelle (ipoestesia)
- formicolio o intorpidimento di mani o piedi (parestesia)
- pressione sanguigna ridotta (ipotensione)
- pressione sanguigna elevata (ipertensione)
- tosse
- tosse con emissione di sangue (emottisi)
- dolore della bocca e della gola (dolore orofaringeo)
- sangue dal naso (epistassi)
- stitichezza
- dolore orale
- ingrossamento del fegato (epatomegalia)
- eruzione cutanea
- rossore della pelle (eritema)
- spasmo muscolare
- dolore durante la minzione (disuria)
- dolore toracico
- dolore
- debolezza generalizzata (astenia)
- malessere generale (malessere)
- gonfiore di mani e piedi (edema periferico)
- aumento di alcuni enzimi nel sangue
- alterazioni della composizione chimica del sangue
- reazione alla trasfusione

Effetti indesiderati non comuni (può interessare fino a 1 persona su 100)

- aumento dei globuli bianchi (leucocitosi)
- reazione allergica (ipersensibilità)
- rigetto del trapianto del midollo osseo (malattia del trapianto verso l'ospite)
- livelli elevati di acido urico nel sangue, che possono provocare la gotta (iperuricemia) (aumento dell'acido urico nel sangue)
- danno al fegato causato dal blocco delle piccole vene del fegato (malattia veno-occlusiva)
- funzione insufficiente dei polmoni, che causa affanno (insufficienza respiratoria)
- gonfiore e/o accumulo di liquido nei polmoni (edema polmonare)
- infiammazione dei polmoni (pneumopatia interstiziale)
- radiografia anomala dei polmoni (infiltrazione polmonare)
- sanguinamento dal polmone (emorragia polmonare)
- difetto dell'assorbimento di ossigeno nel polmone (ipossia)
- eruzione cutanea con lesioni (rash maculopapulare)
- condizione che provoca la perdita di densità delle ossa, rendendole più deboli, fragili e facilmente fratturabili (osteoporosi)
- reazione nel sito dell'iniezione

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000)

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

Segnalazione degli effetti indesiderati

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

5. Come conservare Accofil

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

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

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

La siringa può essere tenuta fuori dal frigorifero e lasciata a temperatura ambiente (non superiore a 25°C) per un singolo periodo, che termina entro la data di scadenza riportata sull'etichetta, di un massimo di 15 giorni. Al termine di questo periodo, il prodotto non deve essere rimesso in frigorifero e deve essere eliminato.

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

Non usare Accofil se nota che la soluzione è torbida, ha cambiato colore o se contiene particelle.

Non mettere il coperchio sugli aghi usati, ci si può accidentalmente pungere. I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Accofil

- Il principio attivo è filgrastim. Ogni siringa preriempita contiene 70 MU (700 microgrammi) di filgrastim in 0,73 mL, corrispondenti a 0,96 mg/mL.
- Gli altri componenti sono acido acetico, idrossido di sodio, sorbitolo (E420), polisorbato 80 e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Accofil e contenuto della confezione

Accofil è una soluzione limpida e incolore iniettabile o per infusione in siringa preriempita contrassegnata da una scala graduata con 40 tacche da 0,1 mL a 1 mL, con un ago per iniezione. Ogni siringa preriempita contiene 0,73 mL di soluzione.

Accofil è disponibile in confezioni da 1, 3, 5, 7 e 10 siringhe preriempite, con o senza dispositivo di sicurezza per l'ago prefissato e tamponi imbevuti di alcol.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il:

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul seguente sito web: Agenzia

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

Accofil non contiene conservanti. Per evitare possibili rischi di contaminazione microbica, le siringhe di Accofil sono esclusivamente monouso.

L'esposizione accidentale a temperature di congelamento fino a 48 ore non influisce sulla stabilità di Accofil. Se l'esposizione è stata superiore alle 48 ore o è stato congelato più di una volta, Accofil NON deve essere utilizzato.

Al fine di migliorare la tracciabilità dei fattori stimolanti le colonie di granulociti, il nome del prodotto (Accofil) e il numero di lotto del prodotto somministrato deve essere chiaramente registrato nella cartella clinica del paziente.

Accofil non deve essere diluito con soluzione di cloruro di sodio. Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, tranne quelli indicati di seguito. Filgrastim diluito può essere adsorbito dal vetro e materiali plastici, tranne se diluito come specificato di seguito.

Se necessario, Accofil può essere diluito in glucosio al 5%. La diluizione a una concentrazione finale inferiore a 0,2 MU (2 µg) per mL non è raccomandata in qualsiasi momento.

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

Per i pazienti trattati con filgrastim diluito a concentrazioni inferiori a 1,5 MU (15 µg) per mL, deve essere aggiunta albumina sierica umana ad una concentrazione finale di 2 mg/mL. Esempio: in un volume finale da iniettare pari a 20 mL, dosi totali di filgrastim inferiori a 30 MU (300 µg) devono essere somministrati con 0,2 mL di 200 mg/mL (20%) soluzione di albumina umana.

Quando diluito in glucosio al 5%, Accofil è compatibile con il vetro e materiali plastici compresi PVC, poliolefina (un copolimero di polipropilene e polietilene) e polipropilene.

Dopo la diluizione

La stabilità "in-uso" chimica e fisica della soluzione diluita per infusione è stata dimostrata per 30 ore a una temperatura di 25 °C ± 2 °C. Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare le 30 ore a una temperatura di 25 °C ± 2 °C, a meno che la soluzione sia stata preparata in condizioni asettiche controllate e validate.

Uso della siringa preriempita con dispositivo di sicurezza dell'ago

Il dispositivo di sicurezza per l'ago ricopre l'ago dopo l'iniezione e impedisce all'operatore di ferirsi. Il dispositivo non interferisce con l'uso normale della siringa. Premere l'asta dello stantuffo e **spingere con decisione** alla fine dell'iniezione per garantire il completo svuotamento della siringa. Tenere saldamente la pelle fino al completamento dell'iniezione. Tenere ferma la siringa e sollevare lentamente il pollice dalla testa dello stantuffo. L'asta dello stantuffo si sposterà verso l'alto con il pollice e la molla ritrarrà l'ago dal sito, nella protezione dell'ago.

Uso della siringa preriempita senza dispositivo di sicurezza dell'ago

Somministrare la dose secondo la procedura standard.

Non utilizzare la siringa preriempita se la si è fatta cadere su una superficie dura.

Smaltimento

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