

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di soluzione contiene 60 milioni di unità (MU) (equivalenti a 600 microgrammi [ $\mu\text{g}$ ]) di filgrastim.

Ogni siringa preriempita contiene 30 MU (equivalenti a 300 microgrammi di filgrastim) in 0,5 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 o per infusione

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 mieloablattiva 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 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/kg/die (5 microgrammi/kg/die). La prima dose di Accofil non deve essere somministrata prima di 24 ore dopo la chemioterapia citotossica. Negli studi clinici randomizzati è stata utilizzata una dose sottocutanea di 230 microgrammi/m<sup>2</sup>/die (da 4,0 a 8,4 microgrammi/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 leucemie 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/kg/die (10 microgrammi/kg/die). La prima dose di filgrastim deve essere somministrata almeno 24 ore dopo la chemioterapia citotossica e almeno 24 ore dopo l'infusione di midollo osseo.

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

<b>Conta dei neutrofili</b>	<b>Aggiustamento posologico di filgrastim</b>
> 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L per 3 giorni consecutivi	Ridurre a 0,5 MU (5 µg)/kg/die
Quindi, se l'ANC rimane > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L per altri 3 giorni consecutivi	Sospendere il trattamento con filgrastim
Se l'ANC scende a valori < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /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. La tempistica 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 da somministrarsi giornalmente 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 leucoferesi 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 leucoferesi è spesso sufficiente. In altri casi sono raccomandate ulteriori leucoferesi.

#### 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 leucoferesi deve iniziare il giorno 5 e proseguire, se necessario, fino al giorno 6, in modo da ottenere  $4 \times 10^6$  cellule CD34<sup>+</sup>/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  $\leq 24 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$ . La sicurezza a lungo termine per la somministrazione di filgrastim a dosi superiori a  $24 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$  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 ( $\text{ANC} > 2,0 \times 10^9/L$ ). 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 posologiche specifiche.

### *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.

### *Pazienti pediatrici con NCS e patologie maligne*

Il 65% dei pazienti inclusi negli studi clinici 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

Filgrastim può essere somministrato tramite iniezione sottocutanea quotidiana o in alternativa come infusione endovenosa quotidiana diluita in glucosio 50 (5%) mg/mL in 30 minuti. Per ulteriori istruzioni sulla diluizione prima della infusione 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.

#### Pazienti trattati con terapia mieloablattiva seguita da trapianto di midollo osseo

Filgrastim viene somministrato mediante infusione endovenosa di breve durata di 30 minuti, o per via sottocutanea o endovenosa per infusione continua di 24 ore, in ogni caso, dopo diluizione in 20 mL di glucosio (5%) soluzione di 50 mg/mL. Per ulteriori informazioni riguardo alla diluizione con soluzione di glucosio 50 mg/mL (5%) prima dell'infusione vedere il paragrafo 6.6.

#### Pazienti con mobilizzazione delle 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 mobilizzazione delle PBPC dopo chemioterapia mielosoppressiva*

Filgrastim deve essere somministrato tramite iniezione sottocutanea.

##### *Filgrastim per la mobilizzazione delle PBPC nei donatori sani prima del trapianto delle PBPC allogeniche*

Filgrastim deve essere somministrato tramite iniezione sottocutanea.

#### In pazienti con 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 in pazienti con infezione da HIV, filgrastim viene somministrato per via 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 fattori stimolanti le colonie granulocitiche (G-CSFs), il nome commerciale del prodotto somministrato deve essere riportato chiaramente nel file del paziente.

#### Avvertenze speciali e precauzioni per tutte le indicazioni

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

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

#### 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.

#### 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.

#### Precauzioni particolari nei pazienti con leucemia mieloide acuta (LMA)

#### Proliferazione di cellule maligne

Il G-CSF 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. Pertanto, 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.

### Altre precauzioni particolari

#### 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.

#### Reazioni avverse polmonari

In seguito alla somministrazione di G-CSF sono state descritte reazioni avverse polmonari, in particolare polmonite 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 dell'adulto (ARDS). In questi casi, la somministrazione di filgrastim deve essere interrotta e deve essere avviato un trattamento adeguato.

#### Sindrome da aumentata permeabilità capillare

Dopo somministrazione del G-CSF è stata riscontrata sindrome da aumentata permeabilità capillare (CLS), 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).

#### 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.

### Precauzioni particolari nei pazienti oncologici

#### Splenomegalia e rottura splenica

In seguito alla somministrazione di filgrastim sono stati riportati non comunemente casi di splenomegalia e rottura splenica. Alcuni casi di rottura splenica hanno avuto esito fatale. La diagnosi di ingrossamento o rottura della milza deve essere presa in considerazione nei pazienti trattati con filgrastim che presentano un dolore al quadrante addominale superiore sinistro o all'apice della spalla. Si è osservato il rallentamento o l'arresto dell'ingrossamento della milza nei pazienti con neutropenia cronica grave legato alla riduzione della dose di filgrastim, mentre nel 3% dei pazienti è stata necessaria una splenectomia.

#### Leucocitosi

In meno del 5% dei pazienti trattati con filgrastim a dosi superiori a 0,3 MUI/kg/die (3 microgrammi/kg/die) è stata osservata una conta leucocitaria pari o superiore a  $100 \times 10^9/L$ . 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  $50 \times 10^9/L$  dopo il nadir atteso. Tuttavia, durante il periodo di somministrazione di filgrastim per la mobilitazione delle PBPC, il trattamento deve essere interrotto o la dose deve essere ridotta se la conta leucocitaria supera  $70 \times 10^9/L$ .

### 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.

#### 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 delle PBPC

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<sup>+</sup> 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 ( $2,0 \times 10^6$  cellule CD34<sup>+</sup>/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 il trapianto di cellule progenitrici del sangue periferico, è opportuno programmare la mobilizzazione delle cellule staminali nella fase iniziale del trattamento previsto per il paziente. Occorre prestare particolare attenzione al numero di cellule progenitrici mobilizzate in tali pazienti prima della somministrazione della chemioterapia ad alte dosi. Se la raccolta cellulare è inadeguata secondo i criteri di valutazione precedentemente indicati, devono essere presi in considerazione trattamenti alternativi che non richiedono l'impiego di cellule progenitrici.

#### Valutazione della raccolta di cellule progenitrici

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

L'analisi statistica del rapporto tra il numero di cellule CD34<sup>+</sup> 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<sup>+</sup>/kg si basa sulle esperienze pubblicate, che indicano che in tal modo il recupero ematologico è adeguato. Quantità superiori al numero minimo indicato appaiono correlate a un recupero più rapido, quantità inferiori a un recupero più lento.

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

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

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

#### Trombocitopenia

La trombocitopenia è stata riportata molto comunemente nei pazienti trattati con filgrastim. Deve essere quindi monitorata attentamente la conta delle piastrine.

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. La somministrazione di filgrastim deve essere interrotta o la dose deve essere ridotta se la conta leucocitaria raggiunge valori  $> 70 \times 10^9/L$ . I donatori che ricevono G-CSF per la mobilizzazione delle PBPC devono essere controllati fino alla normalizzazione dei parametri ematologici.

Nei donatori sani, dopo somministrazione di G-CSF sono state riscontrate anomalie citogenetiche transitorie. Il significato di tali alterazioni non è noto. Il follow-up di sicurezza a lungo termine nei donatori è in corso. Tuttavia, il rischio che un clone di cellule mieloidi maligne venga stimolato non può essere escluso. Si raccomanda al centro di aferesi di creare e archiviare una documentazione

sistematica dei donatori di cellule staminali per almeno 10 anni, per garantire il monitoraggio della sicurezza a lungo termine.

In seguito alla somministrazione di G-CSF, nei donatori sani e nei pazienti è stata comunemente osservata una splenomegalia generalmente asintomatica, oltre a casi molto rari di rottura di milza. Alcuni casi di rottura di milza hanno avuto esito letale. Pertanto, il volume della milza deve essere controllato con attenzione (ad es. mediante esame fisico, ecografia). La diagnosi di rottura di milza deve essere presa in considerazione nei donatori e/o nei pazienti che presentano dolore al quadrante addominale superiore sinistro o all'apice della spalla.

In donatori sani, è stata riportata frequentemente dispnea e sono stati riportati non comunemente altri eventi avversi polmonari (emottisi, emorragia polmonare, infiltrati polmonari, e ipossia). In caso di sospetti o confermati eventi avversi polmonari, deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento con filgrastim e l'assistenza medica necessaria.

#### 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

##### Emocromo

La trombocitopenia è stata riferita comunemente nei pazienti trattati con filgrastim. La conta piastrinica deve essere controllata frequentemente, in particolare nelle prime settimane di terapia con filgrastim. L'interruzione intermittente del trattamento o la riduzione della dose di filgrastim devono essere prese in considerazione nei pazienti che sviluppano trombocitopenia, cioè con piastrine costantemente  $< 100,000/\text{mm}^3$ .

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. Se i pazienti con NCS sviluppano anomalie citogenetiche, i rischi e i benefici della prosecuzione del trattamento con filgrastim devono essere valutati con attenzione; la somministrazione di filgrastim deve essere interrotta qualora insorgano SMD o leucemia. 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 seguito alla somministrazione di filgrastim sono stati riportati molto comunemente casi di

splenomegalia e frequentemente casi di rottura splenica. La diagnosi di ingrossamento o rottura della milza deve essere presa in considerazione nei pazienti trattati con filgrastim che presentano un dolore al quadrante addominale superiore sinistro o all'apice della spalla.

La splenomegalia è un effetto diretto del trattamento con filgrastim. Negli studi clinici è stata osservata una splenomegalia palpabile nel 31% dei pazienti. Gli incrementi di volume, misurati radiologicamente, sono stati riscontrati precocemente durante la terapia con filgrastim e hanno mostrato una tendenza alla stabilizzazione con la prosecuzione del trattamento. È stato osservato che le riduzioni della dose hanno rallentato o arrestato la progressione della splenomegalia e nel 3% dei pazienti è stata necessaria una splenectomia. Il volume della milza deve essere controllato regolarmente. La palpazione addominale è sufficiente per rilevare gli aumenti di volume anomali.

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

In seguito alla somministrazione di filgrastim sono stati riportati comunemente casi di splenomegalia. La diagnosi di ingrossamento o rottura della milza deve essere presa in considerazione nei pazienti trattati con filgrastim che presentano un dolore al quadrante addominale superiore sinistro o all'apice della spalla.

#### Emocromo

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

#### Rischi associati ad alte dosi di medicinali mielosoppressivi

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

#### Infezioni e neoplasie maligne che inducono mielosoppressione

La neutropenia può essere dovuta all'infiltrazione midollare 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.

#### Precauzioni particolari nel tratto falciforme e nell'anemia a cellule falciformi

Nei pazienti con tratto falciforme e anemia a cellule falciformi trattati con filgrastim sono state descritte crisi falciformi, in alcuni casi fatali. Per questi pazienti, il medico deve essere cauto nella valutazione dell'utilizzo di filgrastim, che deve essere impiegato solo dopo un'attenta valutazione dei potenziali rischi e benefici.

### Tutti i pazienti

Accofil contiene l'eccipiente sorbitolo (E420) a una concentrazione di 50 mg/mL. 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.

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

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

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

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

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

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

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

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

I dati relativi all'uso di filgrastim in donne in gravidanza non 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 o i suoi metaboliti vengano escreti nel latte umano. Il rischio nel lattante 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**

#### 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 ipertensione, 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.

#### Elenco 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.

La valutazione degli effetti indesiderati si basa sui seguenti dati di frequenza:

Molto comune:  $\geq 1/10$   
Comune:  $\geq 1/100$ ,  $<1/10$   
Non comune:  $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$   
Raro:  $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$   
Molto raro:  $<1/10.000$

Non nota: non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

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

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

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse - frequenza					
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Nota
		periferico <sup>e</sup>				
<b>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</b>		Reazioni trasfusionali <sup>e</sup>				

<sup>a</sup>Vedere paragrafo 4.8, Descrizione delle reazioni avverse selezionate

<sup>b</sup>Nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di midollo osseo sono stati descritti casi di GvHD e decessi (vedere paragrafo 4.8, Descrizione delle reazioni avverse selezionate)

<sup>c</sup>Comprende dolore osseo, dorsalgia, artralgia, mialgia, dolore alle estremità, dolore muscoloscheletrico, dolore muscoloscheletrico toracico, cervicalgia

<sup>d</sup>Sono stati osservati casi nell'esperienza *post-marketing* con filgrastim in pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo o mobilizzazione delle PBPC

<sup>e</sup>Eventi 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

#### 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

Nella fase *post-marketing* 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).

Negli studi clinici randomizzati, controllati con placebo, filgrastim non ha aumentato l'incidenza degli effetti indesiderati associati alla chemioterapia citotossica. In questi studi clinici, gli effetti indesiderati riportati con uguale frequenza nei pazienti con tumore trattati con filgrastim / chemioterapia e placebo / chemioterapia comprendono nausea e vomito, alopecia, diarrea, astenia, anoressia, mucositi, cefalea, tosse, rash cutaneo, dolore toracico, debolezza generalizzata, mal di gola, stipsi e dolore.

Nel periodo *post-marketing* è stata riportata vasculite cutanea in pazienti trattati con filgrastim. Il meccanismo della vasculite nei pazienti trattati con filgrastim è sconosciuto. La frequenza derivata dai dati degli studi clinici è stimata come non comune.

##### Sindrome di Sweet

Casi di sindrome di Sweet (dermatosi febbrile acuta) sono stati riportati nel *post-marketing*. La frequenza derivata dai dati degli studi clinici è stimata come non comune.

##### 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 non comunemente casi di splenomegalia e rottura splenica. Alcuni casi di rottura splenica hanno avuto esito fatale (vedere paragrafo 4.4).



### Ipersensibilità

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

Nella fase post-marketing, casi isolati di crisi falciformi sono stati riportati in pazienti con anemia a cellule falciformi (vedere paragrafo 4.4). La frequenza derivata dai dati degli studi clinici è stimata come non comune.

### 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 è stata segnalata in pazienti con tumore trattati con filgrastim, e la frequenza derivata dai dati degli studi clinici è stimata come non comune.

### Leucocitosi

Nel 41% dei donatori è stata osservata leucocitosi (leucociti  $> 50 \times 10^9/L$ ), e trombocitopenia transitoria (piastrine  $< 100 \times 10^9/L$ ) dopo trattamento con filgrastim e leucoaferesi è stata segnalata nel 35% dei donatori.

### Popolazione pediatrica

I dati provenienti da studi clinici condotti su pazienti pediatriche 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 pediatriche.

### 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 geriatriche per altre indicazioni approvate di Accofil.

#### Pazienti pediatriche con NCS

Casi di diminuzione della densità ossea e osteoporosi sono stati riportati in pazienti pediatriche 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 colonie, codice ATC: L03AA02  
Accofil è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

#### Effetti farmacodinamici

Il G-CSF umano è una glicoproteina che regola la produzione e il rilascio di neutrofili funzionali dal midollo osseo. 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 mieloablattiva seguita da trapianto di midollo osseo. In entrambi i casi, l'incidenza della febbre e delle infezioni documentate non è stata ridotta. La durata della febbre non è stata ridotta nei pazienti sottoposti a terapia mieloablattiva seguita da trapianto di midollo osseo.

L'uso di filgrastim in monoterapia o dopo chemioterapia mobilita le 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.

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

<sup>a</sup>L'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)

<sup>b</sup>L'analisi comprende i pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo nel periodo in questione

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

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

L'uso di filgrastim in adulti con NCS induce un incremento prolungato dell'ANC nel sangue periferico e una riduzione degli episodi infettivi e degli eventi correlati.

L'uso di filgrastim in pazienti con infezione da HIV mantiene la conta dei neutrofilii 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. In seguito alla somministrazione sottocutanea delle dosi consigliate, le concentrazioni nel siero sono state mantenute al di sopra di 10 ng/ mL per 8-16 ore. Il volume di distribuzione nel sangue è di circa 150 mL/kg.

### **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 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 ( $\geq 20$  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 medicinali 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

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.

Diluito con glucosio 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: <http://www.ema.europa.eu>

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di soluzione contiene 96 milioni di unità (MU) (equivalenti a 960 microgrammi [ $\mu\text{g}$ ]) di filgrastim.

Ogni siringa preriempita contiene 48 MU (equivalenti a 480 microgrammi di filgrastim) in 0,5 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 o per infusione

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 mieloablattiva 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 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/kg/die (5 microgrammi/kg/die). La prima dose di Accofil non deve essere somministrata prima di 24 ore dopo la chemioterapia citotossica. Negli studi clinici randomizzati è stata utilizzata una dose sottocutanea di 230 microgrammi/m<sup>2</sup>/die (da 4,0 a 8,4 microgrammi/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 leucemie 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/kg/die (10 microgrammi/kg/die). La prima dose di filgrastim deve essere somministrata almeno 24 ore dopo la chemioterapia citotossica e almeno 24 ore dopo l'infusione di midollo osseo.

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

<b>Conta dei neutrofili</b>	<b>Aggiustamento posologico di filgrastim</b>
> 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L per 3 giorni consecutivi	Ridurre a 0,5 MU (5 µg)/kg/die
Quindi, se l'ANC rimane > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L per altri 3 giorni consecutivi	Sospendere il trattamento con filgrastim
Se l'ANC scende a valori < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /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. La tempistica 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, da somministrarsi giornalmente 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 leucoferesi 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 leucoferesi è spesso sufficiente. In altri casi sono raccomandate ulteriori leucoferesi.

#### 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 leucoferesi deve iniziare il giorno 5 e proseguire, se necessario, fino al giorno 6, in modo da ottenere  $4 \times 10^6$  cellule CD34<sup>+</sup>/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  $\leq 24 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$ . La sicurezza a lungo termine per la somministrazione di filgrastim a dosi superiori a  $24 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{die}$  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 ( $\text{ANC} > 2,0 \times 10^9/L$ ). 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 x 10<sup>9</sup>/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 10<sup>9</sup>/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 posologiche specifiche.

#### *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.

#### *Pazienti pediatrici con NCS e patologie maligne*

Il 65% dei pazienti inclusi negli studi clinici 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

Filgrastim può essere somministrato tramite iniezione sottocutanea quotidiana o in alternativa come infusione endovenosa quotidiana diluita in glucosio 50 (5%) mg/mL in 30 minuti. Per ulteriori istruzioni sulla diluizione prima della infusione 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.

#### Pazienti trattati con terapia mieloablattiva seguita da trapianto di midollo osseo

Filgrastim viene somministrato mediante infusione endovenosa di breve durata di 30 minuti, o per via sottocutanea o endovenosa per infusione continua di 24 ore, in ogni caso, dopo diluizione in 20 mL di glucosio (5%) soluzione di 50 mg/mL. Per ulteriori informazioni riguardo alla diluizione con soluzione di glucosio 50 mg/mL (5%) prima dell'infusione vedere il paragrafo 6.6.

#### Pazienti con mobilizzazione delle 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.

Filgrastim per la mobilizzazione delle PBPC nei donatori sani prima del trapianto delle PBPC allogeniche

Filgrastim deve essere somministrato tramite iniezione sottocutanea.

Pazienti con NCS

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

Pazienti con infezione da HIV

Per il recupero della neutropenia e il mantenimento della conta dei neutrofili normale in pazienti con infezione da HIV, filgrastim viene somministrato per via 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 fattori stimolanti le colonie di granulociti (G-CSFs), il nome commerciale del prodotto somministrato deve essere chiaramente registrato nel fascicolo del paziente.

Avvertenze speciali e precauzioni per tutte le indicazioni

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

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

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.

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.

Precauzioni particolari nei pazienti con leucemia mieloide acuta (LMA)

Proliferazione di cellule maligne

Il G-CSF 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. Pertanto, 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.

#### Altre precauzioni particolari

##### 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.

##### Reazioni avverse polmonari

In seguito alla somministrazione di G-CSF sono state descritte reazioni avverse polmonari, in particolare polmonite 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 dell'adulto (ARDS). In questi casi, la somministrazione di filgrastim deve essere interrotta e deve essere avviato un trattamento adeguato.

##### Sindrome da aumentata permeabilità capillare

Dopo somministrazione del G-CSF è stata riscontrata sindrome da aumentata permeabilità capillare (CLS), 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).

##### 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.

#### Precauzioni particolari nei pazienti oncologici

##### 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 di milza hanno avuto esito letale. La diagnosi di ingrossamento o rottura della milza deve essere presa in considerazione nei pazienti trattati con filgrastim che presentano un dolore al quadrante addominale superiore sinistro o all'apice della spalla. Si è osservato il rallentamento o l'arresto dell'ingrossamento della milza nei pazienti con neutropenia cronica grave legato alla riduzione della dose di filgrastim, mentre nel 3% dei pazienti è stata necessaria una splenectomia.

##### Leucocitosi

In meno del 5% dei pazienti trattati con filgrastim a dosi superiori a 0,3 MUI/kg/die (3 microgrammi/kg/die) è stata osservata una conta leucocitaria pari o superiore a  $100 \times 10^9/L$ . 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  $50 \times 10^9/L$  dopo il nadir atteso. Tuttavia, durante il periodo di somministrazione di filgrastim per la mobilizzazione delle PBPC, il trattamento deve essere interrotto o la dose deve essere ridotta se la conta leucocitaria supera  $70 \times 10^9/L$ .

#### 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.

#### 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 delle PBPC

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

( $2,0 \times 10^6$  cellule CD34<sup>+</sup>/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 il trapianto di cellule progenitrici del sangue periferico, è opportuno programmare la mobilizzazione delle cellule staminali nella fase iniziale del trattamento previsto per il paziente. Occorre prestare particolare attenzione al numero di cellule progenitrici mobilizzate in tali pazienti prima della somministrazione della chemioterapia ad alte dosi. Se la raccolta cellulare è inadeguata secondo i criteri di valutazione precedentemente indicati, devono essere presi in considerazione trattamenti alternativi che non richiedono l'impiego di cellule progenitrici.

#### Valutazione della raccolta di cellule progenitrici

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

L'analisi statistica del rapporto tra il numero di cellule CD34<sup>+</sup> 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<sup>+</sup>/kg si basa sulle esperienze pubblicate, che indicano che in tal modo il recupero ematologico è adeguato. Quantità superiori al numero minimo indicato appaiono correlate a un recupero più rapido, quantità inferiori a un recupero più lento.

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

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

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

#### Trombocitopenia

La trombocitopenia è stata riferita con molta frequenza nei pazienti trattati con filgrastim. Deve essere quindi monitorata attentamente la conta delle piastrine.

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. La somministrazione di filgrastim deve essere interrotta o la dose deve essere ridotta se la conta leucocitaria raggiunge valori  $> 70 \times 10^9/L$ . I donatori che ricevono G-CSF per la

mobilizzazione delle PBPC devono essere controllati fino alla normalizzazione dei parametri ematologici.

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

In seguito alla somministrazione di G-CSF, nei donatori sani e nei pazienti è stata comunemente osservata una splenomegalia generalmente asintomatica, oltre a casi molto rari di rottura di milza. Alcuni casi di rottura di milza hanno avuto esito letale. Pertanto, il volume della milza deve essere controllato con attenzione (ad es. mediante esame fisico, ecografia). La diagnosi di rottura di milza deve essere presa in considerazione nei donatori e/o nei pazienti che presentano dolore al quadrante addominale superiore sinistro o all'apice della spalla.

In donatori sani, è stata riportata frequentemente dispnea e sono stati riportati non comunemente altri eventi avversi polmonari (emottisi, emorragia polmonare, infiltrati polmonari, e ipossia). In caso di sospetti o confermati eventi avversi polmonari, deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento con filgrastim e l'assistenza medica necessaria.

#### 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

##### Emocromo

La trombocitopenia è stata riferita con frequenza nei pazienti trattati con filgrastim. La conta piastrinica deve essere controllata frequentemente, in particolare nelle prime settimane di terapia con filgrastim. L'interruzione intermittente del trattamento o la riduzione della dose di filgrastim devono essere prese in considerazione nei pazienti che sviluppano trombocitopenia, cioè con piastrine costantemente  $< 100,000/\text{mm}^3$ .

Possano 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. Se i pazienti con NCS sviluppano anomalie citogenetiche, i rischi e i benefici della prosecuzione del trattamento con filgrastim devono essere valutati con attenzione; la somministrazione di filgrastim deve essere interrotta qualora insorgano SMD o leucemia. 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 seguito alla somministrazione di filgrastim sono stati riferiti con molta frequenza casi di splenomegalia e con frequenza casi di rottura splenica. La diagnosi di ingrossamento o rottura della milza deve essere presa in considerazione nei pazienti trattati con filgrastim che presentano un dolore al quadrante addominale superiore sinistro o all'apice della spalla.

La splenomegalia è un effetto diretto del trattamento con filgrastim. Negli studi clinici è stata osservata una splenomegalia palpabile nel 31% dei pazienti. Gli incrementi di volume, misurati radiologicamente, sono stati riscontrati precocemente durante la terapia con filgrastim e hanno mostrato una tendenza alla stabilizzazione con la prosecuzione del trattamento. È stato osservato che le riduzioni della dose hanno rallentato o arrestato la progressione della splenomegalia e nel 3% dei pazienti è stata necessaria una splenectomia. Il volume della milza deve essere controllato regolarmente. La palpazione addominale è sufficiente per rilevare gli aumenti di volume anomali.

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

In seguito alla somministrazione di filgrastim sono stati riferiti con frequenza casi di splenomegalia. La diagnosi di ingrossamento o rottura della milza deve essere presa in considerazione nei pazienti trattati con filgrastim che presentano un dolore al quadrante addominale superiore sinistro o all'apice della spalla.

#### Emocromo

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

#### Rischi associati ad alte dosi di medicinali mielosoppressivi

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

#### Infezioni e neoplasie maligne che inducono mielosoppressione



La neutropenia può essere dovuta all'infiltrazione midollare 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.

#### Precauzioni particolari nel tratto falciforme e nell'anemia a cellule falciformi

Nei pazienti con tratto falciforme o anemia a cellule falciformi trattati con filgrastim sono state descritte crisi falciformi, in alcuni casi fatali. Per questi pazienti, il medico deve essere cauto nella valutazione dell'utilizzo di filgrastim, che deve essere impiegato solo dopo un'attenta valutazione dei potenziali rischi e benefici.

#### Tutti i pazienti

Accofil contiene l'eccepiante sorbitolo (E420) a una concentrazione di 50 mg/mL. 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.

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

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

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

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

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

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

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

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

## Gravidanza

I dati relativi all'uso di filgrastim in donne in gravidanza non 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 o i suoi metaboliti vengano escreti nel latte umano. Il rischio nel lattante 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**

#### 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 ipertensione, dolore muscoloscheletrico (che comprende dolore osseo, dolore dorsale, artralgia, mialgia, dolore agli arti, dolore muscoloscheletrico, dolore toracico muscoloscheletrico, cervicgia), 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.

#### Elenco 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.

La valutazione degli effetti indesiderati si basa sui seguenti dati di frequenza:

Molto comune:  $\geq 1/10$   
Comune:  $\geq 1/100$ ,  $<1/10$   
Non comune:  $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$   
Raro:  $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$   
Molto raro:  $<1/10.000$

Non nota: non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse - frequenza					
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
<b>Infezioni ed infestazioni</b>		Sepsi  Bronchiti  Infezione del tratto respiratorio superiore  Infezione del tratto urinario				
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Trombocitopenia, anemia <sup>c</sup>	Splenomegalia <sup>a</sup> , calo dell'emoglobina <sup>e</sup>	Leucocitosi <sup>a</sup>	Rottura splenica <sup>a</sup> , anemia falciforme con crisi		
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			Malattia del trapianto verso l'ospite <sup>b</sup>  Ipersensibilità a farmaci <sup>a</sup>  Ipersensibilità	Reazione anafilattica		
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		Riduzione dell'appetito <sup>c</sup>  Aumento della lattato deidrogenasi nel sangue	Iperuricemia  Aumento dell'acido urico nel sangue	Ipoglicemia  Pseudogotta <sup>a</sup> (Condrocalsinosi da cristalli di pirofosfato)  Disturbi del volume idrico		
<b>Disturbi psichiatrici</b>		Insonnia				
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Cefalea <sup>a</sup>	Vertigini  Ipoestesia  Parestesia				
<b>Patologie vascolari</b>		Ipotensione  Ipertensione	Malattia veno-occlusiva <sup>d</sup>	Sindrome da aumentata permeabilità capillare <sup>a</sup> , Aortite		
<b>Patologie respiratorie, toraciche e</b>		Emottisi  Dispnea	Sindrome da distress respiratorio			

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse - frequenza					
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
<b>mediastiniche</b>		Tosse <sup>a</sup> Dolore orofaringeo <sup>a, e</sup> Epistassi	acuto <sup>a</sup> Insufficienza respiratoria <sup>a</sup> Edema polmonare <sup>a</sup> Pneumopatia interstiziale <sup>a</sup> Infiltrazione polmonare <sup>a</sup> Emorragia polmonare Ipossia			
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea <sup>a, e</sup> Vomito <sup>a, e</sup> Nausea <sup>a</sup>	Stitichezza <sup>e</sup> Dolore orale				
<b>Patologie epatobiliari</b>		Aumento della fosfatasi alcalina nel sangue Epatomegalia	Aumento della gammaglutamili transferasi Aumento dell'aspartato amminotransferasi			
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Alopecia <sup>a</sup>	Eruzione cutanea <sup>a</sup> Eritema	Rash maculopapulare	Sindrome di Sweet (dermatosi acuta febbrile neutrofilia) Vasculite cutanea <sup>a</sup>		
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Dolore muscoloscheletrico <sup>c</sup>	Spasmi muscolari	Osteoporosi	Diminuzione della densità ossea Peggioramento dell'artrite reumatoide		
<b>Patologie renali e urinarie</b>		Disuria Ematuria	Proteinuria	Anomalia delle urine Glomerulonefrite		
<b>Patologie</b>		Dolore	Reazione nel			

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse - frequenza					
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento <sup>a</sup> Infiammazione della mucosa <sup>a</sup> Piressia	toracico <sup>a</sup> Astenia <sup>a</sup> Dolore <sup>a</sup> Malessere <sup>e</sup> Edema periferico <sup>e</sup>	sito di iniezione			
Traumatismo avvelenamento e complicazioni da procedura		Reazioni trasfusionali <sup>e</sup>				

<sup>a</sup>Vedere paragrafo 4.8, Descrizione delle reazioni avverse selezionate

<sup>b</sup>Nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di midollo osseo sono stati descritti casi di GvHD e decessi (vedere paragrafo 4.8, Descrizione delle reazioni avverse selezionate)

<sup>c</sup>Comprende dolore osseo, dorsalgia, artralgia, mialgia, dolore alle estremità, dolore muscoloscheletrico, dolore muscoloscheletrico toracico, cervicalgia

<sup>d</sup>Sono stati osservati casi nell'esperienza *post-marketing* con filgrastim in pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo o mobilizzazione delle PBPC

<sup>e</sup>Eventi 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

#### 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

Nella fase *post-marketing* 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).

Negli studi clinici randomizzati, controllati con placebo, filgrastim non ha aumentato l'incidenza degli effetti indesiderati associati alla chemioterapia citotossica. In questi studi clinici, gli effetti indesiderati riportati con uguale frequenza nei pazienti con tumore trattati con filgrastim / chemioterapia e placebo / chemioterapia comprendono nausea e vomito, alopecia, diarrea, astenia, anoressia, mucositi, cefalea, tosse, rash cutaneo, dolore toracico, debolezza generalizzata, mal di gola, stipsi e dolore.

Nel periodo *post-marketing* è stata riportata vasculite cutanea in pazienti trattati con filgrastim. Il meccanismo della vasculite nei pazienti trattati con filgrastim è sconosciuto. La frequenza derivata dai dati degli studi clinici è stimata come non comune.

##### Sindrome di Sweet

Casi di sindrome di Sweet (dermatosi febbrile acuta) sono stati riportati nel *post-marketing*. La frequenza derivata dai dati degli studi clinici è stimata come non comune.

### 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

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

Nella fase post-marketing, casi isolati di crisi falciformi sono stati riportati in pazienti con anemia a cellule falciformi (vedere paragrafo 4.4). La frequenza derivata dai dati degli studi clinici è stimata come non comune.

### 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 (condrocalcosi da cristalli di pirofosfato)

Pseudogotta è stata segnalata in pazienti con tumore trattati con filgrastim, e la frequenza derivata dai dati degli studi clinici è stimata come non comune.

### Leucocitosi

Nel 41% dei donatori è stata osservata leucocitosi (leucociti  $> 50 \times 10^9/L$ ), e trombocitopenia transitoria (piastrine  $< 100 \times 10^9/L$ ) dopo trattamento con filgrastim e leucoaferesi è stata segnalata nel 35% dei donatori.

### 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.

### 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: <http://www.ema.europa.eu>.

#### Effetti farmacodinamici

Il G-CSF umano è una glicoproteina che regola la produzione e il rilascio di neutrofili funzionali dal midollo osseo. 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 mieloablattiva seguita da trapianto di midollo osseo. In entrambi i casi, l'incidenza della febbre e delle infezioni documentate non è stata ridotta. La durata della febbre non è stata ridotta nei pazienti sottoposti a terapia mieloablattiva seguita da trapianto di midollo osseo.

L'uso di filgrastim in monoterapia o dopo chemioterapia mobilita le 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.

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

<sup>a</sup>L'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)

<sup>b</sup>L'analisi comprende i pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo nel periodo in questione

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

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

L'uso di filgrastim in adulti con NCS induce un incremento prolungato dell'ANC nel sangue periferico e una riduzione degli episodi infettivi e degli eventi correlati.

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

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

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

### Distribuzione

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



## Eliminazione

È stato dimostrato che la clearance di filgrastim segue una farmacocinetica di primo ordine dopo somministrazione sia sottocutanea, sia endovenosa. L'emivita sierica di eliminazione di filgrastim ammonta a circa 3,5 ore e la clearance è di circa 0,6 mL/min/kg. L'infusione continua di 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. In seguito alla somministrazione sottocutanea delle dosi consigliate, le concentrazioni nel siero sono state mantenute al di sopra di 10 ng/ mL per 8-16 ore. Il volume di distribuzione nel sangue è di circa 150 mL/kg.

### **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 ( $\geq 20$  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 medicinali 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 0,5 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.

Diluito con glucosio 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: <http://www.ema.europa.eu>

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di soluzione contiene 60 milioni di unità (MU) (equivalenti a 600 microgrammi [ $\mu\text{g}$ ]) di filgrastim.

Ogni siringa preriempita contiene 12 MU (equivalenti a 120 microgrammi di filgrastim) in 0,2 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 o per infusione

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 mieloablattiva 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 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/kg/die (5 microgrammi/kg/die). La prima dose di Accofil non deve essere somministrata prima di 24 ore dopo la chemioterapia citotossica. Negli studi clinici randomizzati è stata utilizzata una dose sottocutanea di 230 microgrammi/m<sup>2</sup>/die (da 4,0 a 8,4 microgrammi/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 leucemie linfoidi, 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/kg/die (10 microgrammi/kg/die). La prima dose di filgrastim deve essere somministrata almeno 24 ore dopo la chemioterapia citotossica e almeno 24 ore dopo l'infusione di midollo osseo.

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

<b>Conta dei neutrofili</b>	<b>Aggiustamento posologico di filgrastim</b>
> 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L per 3 giorni consecutivi	Ridurre a 0,5 MU (5 µg)/kg/die
Quindi, se l'ANC rimane > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L per altri 3 giorni consecutivi	Sospendere il trattamento con filgrastim
Se l'ANC scende a valori < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /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. La tempistica delle leucoferesi: sono spesso sufficienti 1 o 2 leucoferesi nei giorni 5 e 6. In altri casi possono essere necessarie ulteriori leucoferesi. La somministrazione di filgrastim deve proseguire fino all'ultima leucoferesi.

La dose raccomandata di filgrastim per la mobilitazione delle PBPC dopo chemioterapia mielosoppressiva è di 0,5 MU/ (5 µg/kg/die da somministrarsi giornalmente 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 leucoferesi 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 leucoferesi è spesso sufficiente. In altri casi sono raccomandate ulteriori leucoferesi.

#### 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 leucoferesi deve iniziare il giorno 5 e proseguire, se necessario, fino al giorno 6, in modo da ottenere  $4 \times 10^6$  cellule CD34<sup>+</sup>/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  $\leq 24 \mu\text{g/kg/die}$ . La sicurezza a lungo termine per la somministrazione di filgrastim a dosi superiori a  $24 \mu\text{g/kg/die}$  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 posologiche specifiche.

##### *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.

##### *Pazienti pediatrici con NCS e patologie maligne*

Il 65% dei pazienti inclusi negli studi clinici 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

Filgrastim può essere somministrato tramite iniezione sottocutanea quotidiana o in alternativa come infusione endovenosa quotidiana diluita in glucosio 50 (5%) mg/mL in 30 minuti. Per ulteriori istruzioni sulla diluizione prima della infusione 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.

##### Pazienti trattati con terapia mieloablattiva seguita da trapianto di midollo osseo

Filgrastim viene somministrato mediante infusione endovenosa di breve durata di 30 minuti, o per via sottocutanea o endovenosa per infusione continua di 24 ore, in ogni caso, dopo diluizione in 20 mL di glucosio (5%) soluzione di 50 mg/mL. Per ulteriori informazioni riguardo alla diluizione con soluzione di glucosio 50 mg/mL (5%) prima dell'infusione vedere il paragrafo 6.6.

##### Pazienti con mobilizzazione delle 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.

*Filgrastim per la mobilitazione delle PBPC nei donatori sani prima del trapianto delle PBPC  
allogeneiche*  
Filgrastim deve essere somministrato tramite iniezione sottocutanea.

#### In pazienti con 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 in pazienti con infezione da HIV, filgrastim viene somministrato per via 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 fattori stimolanti le colonie granulocitiche (G-CSFs), il nome commerciale del prodotto somministrato deve essere riportato chiaramente nel file del paziente.

#### Avvertenze speciali e precauzioni per tutte le indicazioni

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

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

#### 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.

#### 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.

#### Precauzioni particolari nei pazienti con leucemia mieloide acuta (LMA)

#### Proliferazione di cellule maligne

Il G-CSF 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. Pertanto, 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.

### Altre precauzioni particolari

#### *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.

#### *Reazioni avverse polmonari*

In seguito alla somministrazione di G-CSF sono state descritte reazioni avverse polmonari, in particolare polmonite 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 dell'adulto (ARDS). In questi casi, la somministrazione di filgrastim deve essere interrotta e deve essere avviato un trattamento adeguato.

#### *Sindrome da aumentata permeabilità capillare*

Dopo somministrazione del G-CSF è stata riscontrata sindrome da aumentata permeabilità capillare (CLS), 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).

#### *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.

### Precauzioni particolari nei pazienti oncologici

#### *Splenomegalia e rottura splenica*

In seguito alla somministrazione di filgrastim sono stati riportati non comunemente casi di splenomegalia e rottura splenica. Alcuni casi di rottura splenica hanno avuto esito fatale. La diagnosi di ingrossamento o rottura della milza deve essere presa in considerazione nei pazienti trattati con filgrastim che presentano un dolore al quadrante addominale superiore sinistro o all'apice della spalla. Si è osservato il rallentamento o l'arresto dell'ingrossamento della milza nei pazienti con neutropenia cronica grave legato alla riduzione della dose di filgrastim, mentre nel 3% dei pazienti è stata necessaria una splenectomia.

#### *Leucocitosi*

In meno del 5% dei pazienti trattati con filgrastim a dosi superiori a 0,3 MUI/kg/die (3 microgrammi/kg/die) è stata osservata una conta leucocitaria pari o superiore a  $100 \times 10^9/L$ . 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  $50 \times 10^9/L$  dopo il nadir atteso. Tuttavia, durante il periodo di somministrazione di filgrastim per la mobilizzazione delle PBPC, il trattamento deve essere interrotto o la dose deve essere ridotta se la conta leucocitaria supera  $70 \times 10^9/L$ .

#### 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.

#### 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 delle PBPC

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<sup>+</sup> 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

( $2,0 \times 10^6$  cellule CD34<sup>+</sup>/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 il trapianto di cellule progenitrici del sangue periferico, è opportuno programmare la mobilizzazione delle cellule staminali nella fase iniziale del trattamento previsto per il paziente. Occorre prestare particolare attenzione al numero di cellule progenitrici mobilizzate in tali pazienti prima della somministrazione della chemioterapia ad alte dosi. Se la raccolta cellulare è inadeguata secondo i criteri di valutazione precedentemente indicati, devono essere presi in considerazione trattamenti alternativi che non richiedono l'impiego di cellule progenitrici.

#### Valutazione della raccolta di cellule progenitrici

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

L'analisi statistica del rapporto tra il numero di cellule CD34<sup>+</sup> 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<sup>+</sup>/kg si basa sulle esperienze pubblicate, che indicano che in tal modo il recupero ematologico è adeguato. Quantità superiori al numero minimo indicato appaiono correlate a un recupero più rapido, quantità inferiori a un recupero più lento.

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

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

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

#### Trombocitopenia

La trombocitopenia è stata riportata molto comunemente nei pazienti trattati con filgrastim. Deve essere quindi monitorata attentamente la conta delle piastrine.

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. La somministrazione di filgrastim deve essere interrotta o la dose deve essere ridotta se la conta leucocitaria raggiunge valori  $> 70 \times 10^9/L$ . I donatori che ricevono G-CSF per la

mobilizzazione delle PBPC devono essere controllati fino alla normalizzazione dei parametri ematologici.

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

In seguito alla somministrazione di G-CSF, nei donatori sani e nei pazienti è stata comunemente osservata una splenomegalia generalmente asintomatica, oltre a casi molto rari di rottura di milza. Alcuni casi di rottura di milza hanno avuto esito letale. Pertanto, il volume della milza deve essere controllato con attenzione (ad es. mediante esame fisico, ecografia). La diagnosi di rottura di milza deve essere presa in considerazione nei donatori e/o nei pazienti che presentano dolore al quadrante addominale superiore sinistro o all'apice della spalla.

In donatori sani, è stata riportata frequentemente dispnea e sono stati riportati non comunemente altri eventi avversi polmonari (emottisi, emorragia polmonare, infiltrati polmonari, e ipossia). In caso di sospetti o confermati eventi avversi polmonari, deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento con filgrastim e l'assistenza medica necessaria.

#### 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

##### Emocromo

La trombocitopenia è stata riferita comunemente nei pazienti trattati con filgrastim. La conta piastrinica deve essere controllata frequentemente, in particolare nelle prime settimane di terapia con filgrastim. L'interruzione intermittente del trattamento o la riduzione della dose di filgrastim devono essere prese in considerazione nei pazienti che sviluppano trombocitopenia, cioè con piastrine costantemente  $< 100,000/\text{mm}^3$ .

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. Se i pazienti con NCS sviluppano anomalie citogenetiche, i rischi e i benefici della prosecuzione del trattamento con filgrastim devono essere valutati con attenzione; la somministrazione di filgrastim deve essere interrotta qualora insorgano SMD o leucemia. 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 seguito alla somministrazione di filgrastim sono stati riportati molto comunemente casi di splenomegalia e frequentemente casi di rottura splenica. La diagnosi di ingrossamento o rottura della milza deve essere presa in considerazione nei pazienti trattati con filgrastim che presentano un dolore al quadrante addominale superiore sinistro o all'apice della spalla.

La splenomegalia è un effetto diretto del trattamento con filgrastim. Negli studi clinici è stata osservata una splenomegalia palpabile nel 31% dei pazienti. Gli incrementi di volume, misurati radiologicamente, sono stati riscontrati precocemente durante la terapia con filgrastim e hanno mostrato una tendenza alla stabilizzazione con la prosecuzione del trattamento. È stato osservato che le riduzioni della dose hanno rallentato o arrestato la progressione della splenomegalia e nel 3% dei pazienti è stata necessaria una splenectomia. Il volume della milza deve essere controllato regolarmente. La palpazione addominale è sufficiente per rilevare gli aumenti di volume anomali.

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

In seguito alla somministrazione di filgrastim sono stati riportati comunemente casi di splenomegalia. La diagnosi di ingrossamento o rottura della milza deve essere presa in considerazione nei pazienti trattati con filgrastim che presentano un dolore al quadrante addominale superiore sinistro o all'apice della spalla.

#### Emocromo

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

#### Rischi associati ad alte dosi di medicinali mielosoppressivi

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

#### Infezioni e neoplasie maligne che inducono mielosoppressione

La neutropenia può essere dovuta all'infiltrazione midollare 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.

#### Precauzioni particolari nel tratto falciforme e nell'anemia a cellule falciformi

Nei pazienti con tratto falciforme e anemia a cellule falciformi trattati con filgrastim sono state descritte crisi falciformi, in alcuni casi fatali. Per questi pazienti, il medico deve essere cauto nella valutazione dell'utilizzo di filgrastim, che deve essere impiegato solo dopo un'attenta valutazione dei potenziali rischi e benefici.

#### Tutti i pazienti

Accofil contiene l'eccepiante sorbitolo (E420) a una concentrazione di 50 mg/mL. 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.

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

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

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

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

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

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

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

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

I dati relativi all'uso di filgrastim in donne in gravidanza non 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 o i suoi metaboliti vengano escreti nel latte umano. Il rischio nel lattante 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**

##### 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, cervicaglia), 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.

##### Elenco 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.

La valutazione degli effetti indesiderati si basa sui seguenti dati di frequenza:

Molto comune:  $\geq 1/10$   
Comune:  $\geq 1/100$ ,  $<1/10$   
Non comune:  $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$   
Raro:  $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$   
Molto raro:  $<1/10.000$



Non nota: non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

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

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

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse - frequenza					
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
		Edema periferico <sup>e</sup>				
<b>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</b>		Reazioni trasfusionali <sup>e</sup>				

<sup>a</sup>Vedere paragrafo 4.8, Descrizione delle reazioni avverse selezionate

<sup>b</sup>Nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di midollo osseo sono stati descritti casi di GvHD e decessi (vedere paragrafo 4.8, Descrizione delle reazioni avverse selezionate)

<sup>c</sup>Comprende dolore osseo, dorsalgia, artralgia, mialgia, dolore alle estremità, dolore muscoloscheletrico, dolore muscoloscheletrico toracico, cervicalgia

<sup>d</sup>Sono stati osservati casi nell'esperienza *post-marketing* con filgrastim in pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo o mobilizzazione delle PBPC

<sup>e</sup>Eventi 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

#### 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

Nella fase *post-marketing* 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).

Negli studi clinici randomizzati, controllati con placebo, filgrastim non ha aumentato l'incidenza degli effetti indesiderati associati alla chemioterapia citotossica. In questi studi clinici, gli effetti indesiderati riportati con uguale frequenza nei pazienti con tumore trattati con filgrastim / chemioterapia e placebo / chemioterapia comprendono nausea e vomito, alopecia, diarrea, astenia, anoressia, mucositi, cefalea, tosse, rash cutaneo, dolore toracico, debolezza generalizzata, mal di gola, stipsi e dolore.

Nel periodo *post-marketing* è stata riportata vasculite cutanea in pazienti trattati con filgrastim. Il meccanismo della vasculite nei pazienti trattati con filgrastim è sconosciuto. La frequenza derivata dai dati degli studi clinici è stimata come non comune.

##### Sindrome di Sweet

Casi di sindrome di Sweet (dermatosi febbrile acuta) sono stati riportati nel *post-marketing*. La frequenza derivata dai dati degli studi clinici è stimata come non comune.

##### 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 non comunemente casi di

splenomegalia e rottura splenica. Alcuni casi di rottura splenica hanno avuto esito fatale (vedere paragrafo 4.4).

#### Ipersensibilità

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

Nella fase post-marketing, casi isolati di crisi falciformi sono stati riportati in pazienti con anemia a cellule falciformi (vedere paragrafo 4.4). La frequenza derivata dai dati degli studi clinici è stimata come non comune.

#### 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 è stata segnalata in pazienti con tumore trattati con filgrastim, e la frequenza derivata dai dati degli studi clinici è stimata come non comune.

#### Leucocitosi

Nel 41% dei donatori è stata osservata leucocitosi (leucociti  $> 50 \times 10^9/L$ ), e trombocitopenia transitoria (piastrine  $< 100 \times 10^9/L$ ) dopo trattamento con filgrastim e leucoaferesi è stata segnalata nel 35% dei donatori.

#### 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.

#### 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 colonie, codice ATC: L03AA02  
Accofil è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

##### Effetti farmacodinamici

Il G-CSF umano è una glicoproteina che regola la produzione e il rilascio di neutrofili funzionali dal midollo osseo. 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 mieloablattiva seguita da trapianto di midollo osseo. In entrambi i casi, l'incidenza della febbre e delle infezioni documentate non è stata ridotta. La durata della febbre non è stata ridotta nei pazienti sottoposti a terapia mieloablattiva seguita da trapianto di midollo osseo.

L'uso di filgrastim in monoterapia o dopo chemioterapia mobilizza 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 mobilizzate con filgrastim hanno mostrato un recupero ematologico significativamente più rapido, con conseguente riduzione significativa del tempo di recupero naturale delle piastrine, in confronto ai pazienti trattati con trapianto allogenico di midollo osseo.

Uno studio europeo retrospettivo, nel quale è stato analizzato l'uso di G-CSF dopo trapianto allogenico di midollo osseo in pazienti con leucemie acute, ha indicato un aumento del rischio di GvHD, mortalità correlata al trattamento (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.

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

<sup>a</sup>L'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)

<sup>b</sup>L'analisi comprende i pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo nel periodo in questione

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

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

L'uso di filgrastim in adulti con NCS induce un incremento prolungato dell'ANC nel sangue periferico e una riduzione degli episodi infettivi e degli eventi correlati.

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

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

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

### Distribuzione

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

### Eliminazione

È stato dimostrato che la clearance di filgrastim segue una farmacocinetica di primo ordine dopo somministrazione sia sottocutanea, sia endovenosa. L'emivita sierica di eliminazione di filgrastim ammonta a circa 3,5 ore e la clearance è di circa 0,6 mL/min/kg. L'infusione continua di 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. In seguito alla somministrazione sottocutanea delle dosi consigliate, le concentrazioni nel siero sono state mantenute al di sopra di 10 ng/ mL per 8-16 ore. Il volume di distribuzione nel sangue è di circa 150 mL/kg.

### 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 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 ( $\geq 20$  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 medicinali 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

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.

Diluito con glucosio 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: <http://www.ema.europa.eu>

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di soluzione contiene 96 milioni di unità (MU) (equivalenti a 960 microgrammi [ $\mu\text{g}$ ]) di filgrastim.

Ogni siringa preriempita contiene 70 MU (equivalenti a 700 microgrammi di filgrastim) in 0,73 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 o per infusione

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 mieloablattiva 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 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:

- Mobilizzazione di cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC) non correlate a chemioterapia per trapianto autologo di PBPC
- Mobilizzazione delle PBPC a seguito di chemioterapia mielosoppressiva
- Per la mobilizzazione 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/kg/die (5 microgrammi/kg/die). La prima dose di Accofil non deve essere somministrata prima di 24 ore dopo la chemioterapia citotossica. Negli studi clinici randomizzati è stata utilizzata una dose sottocutanea di 230 microgrammi/m<sup>2</sup>/die (da 4,0 a 8,4 microgrammi/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 leucemie linfoidi, 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/kg/die (10 microgrammi/kg/die). La prima dose di filgrastim deve essere somministrata almeno 24 ore dopo la chemioterapia citotossica e almeno 24 ore dopo l'infusione di midollo osseo.

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

<b>Conta dei neutrofili</b>	<b>Aggiustamento posologico di filgrastim</b>
> 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L per 3 giorni consecutivi	Ridurre a 0,5 MU (5 µg)/kg/die
Quindi, se l'ANC rimane > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L per altri 3 giorni consecutivi	Sospendere il trattamento con filgrastim
Se l'ANC scende a valori < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /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 cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC) nei pazienti sottoposti a terapia mielosoppressiva o mieloablativa 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. La tempistica 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, da somministrarsi giornalmente 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 x 10<sup>9</sup>/L a > 5,0 x 10<sup>9</sup>/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 x 10<sup>6</sup> cellule CD34<sup>+</sup>/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 x 10<sup>9</sup>/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 x 10<sup>9</sup>/L e 10 x 10<sup>9</sup>/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 x 10<sup>9</sup>/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 x 10<sup>9</sup>/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 10<sup>9</sup>/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 10<sup>9</sup>/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 posologiche specifiche.

#### *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.

#### *Pazienti pediatrici con NCS e patologie maligne*

Il 65% dei pazienti inclusi negli studi clinici 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

Filgrastim può essere somministrato tramite iniezione sottocutanea quotidiana o in alternativa come infusione endovenosa quotidiana diluita in glucosio 50 (5%) mg/mL in 30 minuti. Per ulteriori istruzioni sulla diluizione prima della infusione 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.

#### Pazienti trattati con terapia mieloablativa seguita da trapianto di midollo osseo

Filgrastim viene somministrato mediante infusione endovenosa di breve durata di 30 minuti, o per via sottocutanea o endovenosa per infusione continua di 24 ore, in ogni caso, dopo diluizione in 20 mL di glucosio (5%) soluzione di 50 mg/mL. Per ulteriori informazioni riguardo alla diluizione con soluzione di glucosio 50 mg/mL (5%) prima dell'infusione vedere il paragrafo 6.6.

#### Pazienti con mobilizzazione delle 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.

#### Filgrastim per la mobilizzazione delle PBPC nei donatori sani prima del trapianto delle PBPC allogeniche

Filgrastim deve essere somministrato tramite iniezione sottocutanea.

#### Pazienti con NCS

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

#### Pazienti con infezione da HIV

Per il recupero della neutropenia e il mantenimento della conta dei neutrofili normale in pazienti con infezione da HIV, filgrastim viene somministrato per via 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 fattori stimolanti le colonie di granulociti (G-CSFs), il nome commerciale del prodotto somministrato deve essere chiaramente registrato nel fascicolo del paziente.

#### Avvertenze speciali e precauzioni per tutte le indicazioni

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

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

#### 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.

#### 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.

#### Precauzioni particolari nei pazienti con leucemia mieloide acuta (LMA)

##### Proliferazione di cellule maligne

Il G-CSF 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. Pertanto, 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.

##### Altre precauzioni particolari

###### 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.

###### Reazioni avverse polmonari

In seguito alla somministrazione di G-CSF sono state descritte reazioni avverse polmonari, in particolare polmonite 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 dell'adulto (ARDS). In questi casi, la somministrazione di filgrastim deve essere interrotta e deve essere avviato un trattamento adeguato.

###### Sindrome da aumentata permeabilità capillare

Dopo somministrazione del G-CSF è stata riscontrata sindrome da aumentata permeabilità capillare (CLS), 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).

###### 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.

#### Precauzioni particolari nei pazienti oncologici

### 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 di milza hanno avuto esito letale. La diagnosi di ingrossamento o rottura della milza deve essere presa in considerazione nei pazienti trattati con filgrastim che presentano un dolore al quadrante addominale superiore sinistro o all'apice della spalla. Si è osservato il rallentamento o l'arresto dell'ingrossamento della milza nei pazienti con neutropenia cronica grave legato alla riduzione della dose di filgrastim, mentre nel 3% dei pazienti è stata necessaria una splenectomia.

### Leucocitosi

In meno del 5% dei pazienti trattati con filgrastim a dosi superiori a 0,3 MUI/kg/die (3 microgrammi/kg/die) è stata osservata una conta leucocitaria pari o superiore a  $100 \times 10^9/L$ . 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  $50 \times 10^9/L$  dopo il nadir atteso. Tuttavia, durante il periodo di somministrazione di filgrastim per la mobilizzazione delle PBPC, il trattamento deve essere interrotto o la dose deve essere ridotta se la conta leucocitaria supera  $70 \times 10^9/L$ .

### 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.

### 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 delle PBPC

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<sup>+</sup> 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 (2,0 x 10<sup>6</sup> cellule CD34<sup>+</sup>/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 il trapianto di cellule progenitrici del sangue periferico, è opportuno programmare la mobilizzazione delle cellule staminali nella fase iniziale del trattamento previsto per il paziente. Occorre prestare particolare attenzione al numero di cellule progenitrici mobilizzate in tali pazienti prima della somministrazione della chemioterapia ad alte dosi. Se la raccolta cellulare è inadeguata secondo i criteri di valutazione precedentemente indicati, devono essere presi in considerazione trattamenti alternativi che non richiedono l'impiego di cellule progenitrici.

### Valutazione della raccolta di cellule progenitrici

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

L'analisi statistica del rapporto tra il numero di cellule CD34<sup>+</sup> 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<sup>+</sup>/kg si basa sulle esperienze pubblicate, che indicano che in tal modo il recupero ematologico è adeguato. Quantità superiori al numero minimo indicato appaiono correlate a un recupero più rapido, quantità inferiori a un recupero più lento.

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

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

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

superiore a 60 anni.

### Trombocitopenia

La trombocitopenia è stata riferita con molta frequenza nei pazienti trattati con filgrastim. Deve essere quindi monitorata attentamente la conta delle piastrine.

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. La somministrazione di filgrastim deve essere interrotta o la dose deve essere ridotta se la conta leucocitaria raggiunge valori  $> 70 \times 10^9/L$ . I donatori che ricevono G-CSF per la mobilitazione delle PBPC devono essere controllati fino alla normalizzazione dei parametri ematologici.

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

In seguito alla somministrazione di G-CSF, nei donatori sani e nei pazienti è stata comunemente osservata una splenomegalia generalmente asintomatica, oltre a casi molto rari di rottura di milza. Alcuni casi di rottura di milza hanno avuto esito letale. Pertanto, il volume della milza deve essere controllato con attenzione (ad es. mediante esame fisico, ecografia). La diagnosi di rottura di milza deve essere presa in considerazione nei donatori e/o nei pazienti che presentano dolore al quadrante addominale superiore sinistro o all'apice della spalla.

In donatori sani, è stata riportata frequentemente dispnea e sono stati riportati non comunemente altri eventi avversi polmonari (emottisi, emorragia polmonare, infiltrati polmonari, e ipossia). In caso di sospetti o confermati eventi avversi polmonari, deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento con filgrastim e l'assistenza medica necessaria.

### Precauzioni particolari nei riceventi di PBPC allogene mobilizzate con filgrastim

I dati attuali indicano che le interazioni immunologiche tra le PBPC allogene 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

#### Emocromo

La trombocitopenia è stata riferita con frequenza nei pazienti trattati con filgrastim. La conta piastrinica deve essere controllata frequentemente, in particolare nelle prime settimane di terapia con filgrastim. L'interruzione intermittente del trattamento o la riduzione della dose di filgrastim devono essere prese in considerazione nei pazienti che sviluppano trombocitopenia, cioè con piastrine costantemente  $< 100,000/mm^3$ .

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. Se i pazienti con NCS sviluppano anomalie citogenetiche, i rischi e i benefici della prosecuzione del trattamento con filgrastim devono essere valutati con attenzione; la somministrazione di filgrastim deve essere interrotta qualora insorgano SMD o leucemia. 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 seguito alla somministrazione di filgrastim sono stati riferiti con molta frequenza casi di splenomegalia e con frequenza casi di rottura splenica. La diagnosi di ingrossamento o rottura della milza deve essere presa in considerazione nei pazienti trattati con filgrastim che presentano un dolore al quadrante addominale superiore sinistro o all'apice della spalla.

La splenomegalia è un effetto diretto del trattamento con filgrastim. Negli studi clinici è stata osservata una splenomegalia palpabile nel 31% dei pazienti. Gli incrementi di volume, misurati radiologicamente, sono stati riscontrati precocemente durante la terapia con filgrastim e hanno mostrato una tendenza alla stabilizzazione con la prosecuzione del trattamento. È stato osservato che le riduzioni della dose hanno rallentato o arrestato la progressione della splenomegalia e nel 3% dei pazienti è stata necessaria una splenectomia. Il volume della milza deve essere controllato regolarmente. La palpazione addominale è sufficiente per rilevare gli aumenti di volume anomali.

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

In seguito alla somministrazione di filgrastim sono stati riferiti con frequenza casi di splenomegalia. La diagnosi di ingrossamento o rottura della milza deve essere presa in considerazione nei pazienti trattati con filgrastim che presentano un dolore al quadrante addominale superiore sinistro o all'apice della spalla.

### Emocromo

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

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

#### Rischi associati ad alte dosi di medicinali mielosoppressivi

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

#### Infezioni e neoplasie maligne che inducono mielosoppressione

La neutropenia può essere dovuta all'infiltrazione midollare 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.

#### Precauzioni particolari nel tratto falciforme e nell'anemia a cellule falciformi

Nei pazienti con tratto falciforme o anemia a cellule falciformi trattati con filgrastim sono state descritte crisi falciformi, in alcuni casi fatali. Per questi pazienti, il medico deve essere cauto nella valutazione dell'utilizzo di filgrastim, che deve essere impiegato solo dopo un'attenta valutazione dei potenziali rischi e benefici.

#### Tutti i pazienti

Accofil contiene l'eccezionale sorbitolo (E420) a una concentrazione di 50 mg/mL. 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.

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

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

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

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

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

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

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

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

I dati relativi all'uso di filgrastim in donne in gravidanza non 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 o i suoi metaboliti vengano escreti nel latte umano. Il rischio nel lattante 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**

##### 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.

#### Elenco 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.

La valutazione degli effetti indesiderati si basa sui seguenti dati di frequenza:

Molto comune:  $\geq 1/10$

Comune:  $\geq 1/100, <1/10$

Non comune:  $\geq 1/1.000, <1/100$

Raro:  $\geq 1/10.000, <1/1.000$

Molto raro:  $<1/10.000$

Non nota: non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse - frequenza					
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
<b>Infezioni ed infestazioni</b>		Sepsi Bronchiti Infezione del tratto respiratorio superiore Infezione del tratto urinario				
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Trombocitopenia, anemia <sup>c</sup>	Splenomegalia <sup>a</sup> , calo dell'emoglobina <sup>c</sup>	Leucocitosi <sup>a</sup>	Rottura splenica <sup>a</sup> , anemia falciforme con crisi		
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			Malattia del trapianto verso l'ospite <sup>b</sup> Ipersensibilità a farmaci <sup>a</sup> Ipersensibilità	Reazione anafilattica		
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		Riduzione dell'appetito <sup>c</sup> Aumento della lattato deidrogenasi nel sangue	Iperuricemia Aumento dell'acido urico nel sangue	Ipoglicemia Pseudogotta <sup>a</sup> (Condrocalcinosi da cristalli di pirofosfato) Disturbi del		

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse - frequenza					
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Nota
				volume idrico		
<b>Disturbi psichiatrici</b>		Insonnia				
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Cefalea <sup>a</sup>	Vertigini Ipoestesia Parestesia				
<b>Patologie vascolari</b>		Ipotensione Ipertensione	Malattia veno-occlusiva <sup>d</sup>	Sindrome da aumentata permeabilità capillare <sup>a</sup> , Aortite		
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		Emottisi Dispnea Tosse <sup>a</sup> Dolore orofaringeo <sup>a, c</sup> Epistassi	Sindrome da distress respiratorio acuto <sup>a</sup> Insufficienza respiratoria <sup>a</sup> Edema polmonare <sup>a</sup> Pneumopatia interstiziale <sup>a</sup> Infiltrazione polmonare <sup>a</sup> Emorragia polmonare Ipossia			
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea <sup>a, e</sup> Vomito <sup>a, c</sup> Nausea <sup>a</sup>	Stitichezza <sup>c</sup> Dolore orale				
<b>Patologie epatobiliari</b>		Aumento della fosfatasi alcalina nel sangue Epatomegalia	Aumento della gammaglutamili transferasi Aumento dell'aspartato aminotransferasi			
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Alopecia <sup>a</sup>	Eruzione cutanea <sup>a</sup> Eritema	Rash maculopapulare	Sindrome di Sweet (dermatosi acuta febbrile)		

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse - frequenza					
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
				neutrofilia) Vasculite cutanea <sup>a</sup>		
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Dolore muscoloscheletrico <sup>c</sup>	Spasmi muscolari	Osteoporosi	Diminuzione della densità ossea  Peggioramento dell'artrite reumatoide		
<b>Patologie renali e urinarie</b>		Disuria Ematuria	Proteinuria	Anomalia delle urine Glomerulonefrite		
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Affaticamento <sup>a</sup>  Infiammazione della mucosa <sup>a</sup>  Piressia	Dolore toracico <sup>a</sup>  Astenia <sup>a</sup>  Dolore <sup>a</sup>  Malessere <sup>c</sup>  Edema periferico <sup>c</sup>	Reazione nel sito di iniezione			
<b>Traumatismo avvelenamento e complicazioni da procedura</b>		Reazioni trasfusionali <sup>e</sup>				

<sup>a</sup>Vedere paragrafo 4.8, Descrizione delle reazioni avverse selezionate

<sup>b</sup>Nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di midollo osseo sono stati descritti casi di GvHD e decessi (vedere paragrafo 4.8, Descrizione delle reazioni avverse selezionate)

<sup>c</sup>Comprende dolore osseo, dorsalgia, artralgia, mialgia, dolore alle estremità, dolore muscoloscheletrico, dolore muscoloscheletrico toracico, cervicalgia

<sup>d</sup>Sono stati osservati casi nell'esperienza *post-marketing* con filgrastim in pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo o mobilizzazione delle PBPC

<sup>e</sup>Eventi 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

#### 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

Nella fase *post-marketing* 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).

Negli studi clinici randomizzati, controllati con placebo, filgrastim non ha aumentato l'incidenza degli effetti indesiderati associati alla chemioterapia citotossica. In questi studi clinici, gli effetti indesiderati riportati con uguale frequenza nei pazienti con tumore trattati con filgrastim / chemioterapia e placebo / chemioterapia comprendono nausea e vomito, alopecia, diarrea, astenia, anoressia, mucositi, cefalea, tosse, rash cutaneo, dolore toracico, debolezza generalizzata, mal di gola, stipsi e dolore.

Nel periodo post-marketing è stata riportata vasculite cutanea in pazienti trattati con filgrastim. Il meccanismo della vasculite nei pazienti trattati con filgrastim è sconosciuto. La frequenza derivata dai dati degli studi clinici è stimata come non comune.

#### Sindrome di Sweet

Casi di sindrome di Sweet (dermatosi febbrile acuta) sono stati riportati nel post-marketing. La frequenza derivata dai dati degli studi clinici è stimata come non comune.

#### 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

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

Nella fase post-marketing, casi isolati di crisi falciformi sono stati riportati in pazienti con anemia a cellule falciformi (vedere paragrafo 4.4). La frequenza derivata dai dati degli studi clinici è stimata come non comune.

#### 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 è stata segnalata in pazienti con tumore trattati con filgrastim, e la frequenza derivata dai dati degli studi clinici è stimata come non comune.

#### Leucocitosi

Nel 41% dei donatori è stata osservata leucocitosi (leucociti  $> 50 \times 10^9/L$ ), e trombocitopenia transitoria (piastrine  $< 100 \times 10^9/L$ ) dopo trattamento con filgrastim e leucoferesi è stata segnalata nel 35% dei donatori.

#### 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.

### 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: <http://www.ema.europa.eu>.

#### Effetti farmacodinamici

Il G-CSF umano è una glicoproteina che regola la produzione e il rilascio di neutrofili funzionali dal midollo osseo. 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 mieloablata 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 mieloablata seguita da trapianto di midollo osseo.

L'uso di filgrastim in monoterapia o dopo chemioterapia mobilizza 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 mobilizzate con filgrastim hanno mostrato un recupero ematologico significativamente più rapido, con conseguente riduzione significativa del tempo di recupero naturale delle piastrine, in confronto ai pazienti trattati con trapianto allogenico di midollo osseo.

Uno studio europeo retrospettivo, nel quale è stato analizzato l'uso di G-CSF dopo trapianto allogenico di midollo osseo in pazienti con leucemie acute, ha indicato un aumento del rischio di GvHD, mortalità correlata al trattamento (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.

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

<sup>a</sup>L'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)

<sup>b</sup>L'analisi comprende i pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo nel periodo in questione

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

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

L'uso di filgrastim in adulti con NCS induce un incremento prolungato dell'ANC nel sangue periferico e una riduzione degli episodi infettivi e degli eventi correlati.

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

infezione da HIV trattati con filgrastim.

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

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

### Distribuzione

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

### Eliminazione

È stato dimostrato che la clearance di filgrastim segue una farmacocinetica di primo ordine dopo somministrazione sia sottocutanea, sia endovenosa. L'emivita sierica di eliminazione di filgrastim ammonta a circa 3,5 ore e la clearance è di circa 0,6 mL/min/kg. L'infusione continua di 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. In seguito alla somministrazione sottocutanea delle dosi consigliate, le concentrazioni nel siero sono state mantenute al di sopra di 10 ng/mL per 8-16 ore. Il volume di distribuzione nel sangue è di circa 150 mL/kg.

## 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 ( $\geq 20$  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 medicinali 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.

Diluito con glucosio 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: <http://www.ema.europa.eu>

Agenzia Italiana del Farmaco

## **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 Ltd.  
Sage House  
319, Pinner Road  
North Harrow  
Middlesex HA1 4HF  
Regno Unito

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

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht,  
Paesi Bassi

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

**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.

Agenzia Italiana del Farmaco