

Переклад листка-вкладиша: Інформація для пацієнта

**Аккофіл® 48 млн ОД/0,5 мл (0,96 мг/мл) розчин для ін'єкцій/інфузій
у попередньо наповненому шприці**

ЛИСТОК-ВКЛАДИШ, ЯКИЙ ДОДАЄТЬСЯ ДО УПАКОВКИ: ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПАЦІЄНТА

**Аккофіл® 48 млн ОД/0,5 мл (0,96 мг/мл), розчин для ін'єкцій/інфузій
у попередньо наповненому шприці
філграстим**

Перш ніж застосовувати цей препарат, слід уважно ознайомитись зі змістом листка-вкладиша, оскільки він містить важливу для пацієнта інформацію.

- Слід зберегти цей листок-вкладиш, щоб, у разі необхідності, прочитати його ще раз.
- У разі виникнення додаткових запитань слід звернутися до лікаря, медсестри або фармацевта.
- Цей препарат призначений конкретній людині. Його не слід передавати іншим. Препарат може завдати шкоди іншій людині, навіть якщо вона має такі ж симптоми хвороби.
- Якщо у пацієнта виникли будь-які побічні ефекти, у тому числі побічні ефекти, не вказані у листку-вкладиші, слід повідомити про це лікаря, фармацевта або медичну сестру. Дивіться розділ 4.

Зміст листка-вкладиша:

1. Що таке Аккофіл і для чого його застосовують
2. Важлива інформація, яку треба знати перед застосуванням препарату Аккофіл
3. Як застосовувати Аккофіл
4. Можливі побічні ефекти
5. Як зберігати Аккофіл
6. Вміст упаковки та інша інформація

1. Що таке Аккофіл і для чого його застосовують

Що таке Аккофіл

Аккофіл — це фактор росту лейкоцитів (гранулоцитарно-колонієстимулюючий фактор), який належить до групи лікарських засобів, що називаються цитокінами. Фактори росту — це білки, які виробляються в організмі природним шляхом, але їх також можна виготовляти за допомогою біотехнологій для використання як лікарського засобу. Аккофіл діє, стимулюючи кістковий мозок виробляти більше лейкоцитів.

Зменшення кількості лейкоцитів (нейтропенія) може відбуватися з кількох причин і знижує здатність організму боротися з інфекціями. Аккофіл стимулює кістковий мозок швидко виробляти нові лейкоцити.

Для чого застосовують Аккофіл

- для збільшення кількості лейкоцитів після лікування хіміотерапією, аби сприяти запобіганню інфекціям;
- для збільшення кількості лейкоцитів після трансплантації кісткового мозку, аби сприяти запобіганню інфекціям;
- перед високодозовою хіміотерапією, щоб змусити кістковий мозок виробляти більше

стовбурових клітин, які можуть бути зібрані і повернуті пацієнту після лікування. Вони можуть бути взяті у пацієнта або у донора. Стовбурові клітини потім повертаються назад у кістковий мозок і виробляють кров'яні клітини;

- для збільшення кількості лейкоцитів, якщо ви хворієте на важку хронічну нейтропенію, аби сприяти запобіганню інфекціям;
- збільшити кількість лейкоцитів, якщо Ви хворієте на важку хронічну нейтропенію, аби сприяти запобіганню інфекціям;
- у пацієнтів з пізньою стадією ВІЛ-інфекції, що допоможе знизити ризик інфекцій.

2. Важлива інформація, яку треба знати перед застосуванням препарату Аккофіл

Коли не слід застосовувати препарат Аккофіл

- Якщо у пацієнта алергія на філгастим або будь-які інші компоненти цього препарату (перелічені в розділі 6).

Застереження та запобіжні заходи

Порадьтеся зі своїм лікарем, фармацевтом або медичною сестрою перед початком застосування препарату Аккофіл.

Перед початком лікування слід повідомити лікаря, **якщо у пацієнта:**

- серповидноклітинна анемія; Аккофіл може викликати серповидноклітинний криз;
- остеопороз (захворювання кісток).

Під час застосування препарату Аккофіл повідомте лікаря, якщо у пацієнта виникне:

- біль у ділянці верхньої лівої частини живота (черевної порожнини), біль під лівою частиною грудної клітини або у ділянці лівої лопатки [це можуть бути ознаки збільшення селезінки (спленомегалії) або навіть її розриву].
- кровотеча або синці (це можуть бути ознаки зниження кількості тромбоцитів у крові - тромбоцитопенія), що може бути пов'язано зі зниженням здатності крові до згортання.
- раптові ознаки алергії, наприклад, висип, свербіж або кропив'янка, набряк обличчя, губ, язика або інших частин тіла, задишка, хрипи або утруднене дихання; це можуть бути ознаки важкої алергічної реакції (гіперчутливості);
- набряк обличчя або щиколоток, кров у сечі або сеча коричневого кольору, або коли пацієнт помічає, що виділяється менше сечі, ніж зазвичай (гломерулонефрит).
- в онкохворих пацієнтів і в здорових донорів рідко повідомлялося про запалення аорти (великої кровоносної судини, по якій кров транспортується від серця до решти організму). Симптоми можуть включати лихоманку, біль у животі, нездужання, біль у спині і підвищення якості маркерів запалення. Якщо в пацієнта виникають такі симптоми, слід повідомити про це свого лікаря.

Відсутність відповіді на філгастим

Якщо в пацієнта відсутня відповідь на лікування філгастимом або результат не затримується, лікар з'ясує причину цього; окрім того, він перевірить, чи не виробилися у пацієнта антитіла, що нейтралізують дію філгастиму.

Лікар може захотіти уважно стежити за станом пацієнта, див. розділ 4 листка-вкладиша для пацієнта.

У пацієнтів із тяжкою хронічною нейтропенією може виникнути ризик розвитку раку крові (лейкемія, мієлодиспластичний синдром [МДС]). Пацієнт повинен поговорити зі своїм лікарем про ризик виникнення раку крові і про типи досліджень, які необхідно проводити.

Самсонюк І.В.

Якщо у пацієнта розвивається або може розвинутися рак крові, не потрібно використовувати Аккофіл, якщо це не рекомендовано лікарем.

Донорами стовбурових клітин можуть бути лише люди у віці від 16 до 60 років.

Слід бути особливо обережним під час застосування інших препаратів, що стимулюють вироблення лейкоцитів.

Аккофіл входить до групи ліків, що стимулюють вироблення лейкоцитів. Медичні працівники завжди повинні зазначати точну назву препарату, що застосовується.

Аккофіл та інші лікарські засоби

Повідомте свого лікаря або фармацевта, якщо ви приймаєте, нещодавно приймали або можете приймати будь-які інші ліки.

Вагітність та годування груддю

Дослідження застосування препарату Аккофіл у вагітних, або жінок, що годують груддю, не проводилося.

Аккофіл не рекомендується приймати під час вагітності.

Важливо повідомити лікаря:

- якщо пацієнтка вагітна або годує груддю;
- якщо вважає, що може бути вагітна; або
- якщо планує завагітніти.

Якщо пацієнтка завагітніла під час лікування препаратом Аккофіл, слід повідомити про це лікаря.

Якщо лікар не дасть пацієнтці інших рекомендацій — слід припинити годування груддю, якщо пацієнтка застосовує Аккофіл.

Керування транспортними засобами та обслуговування механізмів

Аккофіл може мати незначний вплив на здатність керування транспортними засобами та обслуговування механізмів. Цей препарат може викликати запаморочення.

Рекомендовано зачекати і пересвідчитися, як ви себе почуваєте після застосування препарату Аккофіл, перш ніж керувати транспортними засобами та обслуговувати механізми.

Аккофіл містить натрій.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію на один попередньо заповнений шприц, тобто практично не містить натрію.

Аккофіл містить сорбіт

Цей лікарський засіб містить 50 мг сорбіту в кожному мл. Сорбіт є джерелом фруктози. Якщо пацієнт (або його дитина) має спадкову непереносимість фруктози (СНФ), рідкісне генетичне захворювання, пацієнт (або його дитина) не повинні приймати цей лікарський засіб. У пацієнтів з непереносимістю фруктози не може розщеплюватись фруктоза, що може спричинити серйозні побічні ефекти.

Пацієнт повинен повідомити лікаря перед прийомом цього лікарського засобу, якщо у нього (або у його дитини) є СНФ або якщо його дитина більше не може споживати солодку їжу або напої, тому що вона відчуває нудоту, блювання або неприємні симптоми, такі як здуття живота, спазми шлунка або діарея.

Алергія на натуральний каучук (латекс). Покриття голки попередньо наповненого шприца

містить сухий натуральний каучук (похідний латексу), який може викликати сильну алергічну реакцію.

3. Як застосовувати Аккофіл

Завжди застосовуйте цей лікарський засіб у точній відповідності до рекомендацій лікаря. Проконсультуйтеся з лікарем або фармацевтом, якщо ви не впевнені.

Як приймати Аккофіл і скільки пацієнт повинен приймати лікарського засобу?

Зазвичай Аккофіл вводять у вигляді щоденної ін'єкції в тканину під шкіру (так звана підшкірна ін'єкція). Його також можна вводити у вигляді щоденної повільної ін'єкції у вену (так звана внутрішньовенна інфузія). Звичайна доза залежить від вашого захворювання та ваги. Лікар має проконсультувати пацієнта, скільки Аккофілу йому слід приймати.

Пацієнти, яким роблять трансплантацію кісткового мозку після хіміотерапії:

Зазвичай першу дозу Аккофілу приймають щонайменше через 24 години після хіміотерапії та щонайменше через 24 години після трансплантації кісткового мозку.

Пацієнта або людей, які за ним доглядають, можуть навчити робити підшкірні ін'єкції, щоб пацієнт міг продовжувати лікування вдома. Однак не слід намагатися робити це самостійно, якщо пацієнт не пройшов належного навчання у свого лікаря.

Як довго пацієнт повинен приймати Аккофіл?

Пацієнту необхідно приймати Аккофіл, доки рівень лейкоцитів не нормалізується. Для контролю кількості лейкоцитів в організмі необхідно регулярно здавати аналізи крові. Лікар має проконсультувати пацієнта, як довго йому потрібно приймати Аккофіл.

Застосування у дітей

Аккофіл застосовується для лікування дітей, які отримують хіміотерапію або страждають від тяжкого зниження рівня лейкоцитів (нейтропенії). Дозування для дітей, які отримують хіміотерапію, таке ж, як і для дорослих.

Інформація для самостійного введення

Цей розділ містить інформацію про те, як зробити собі ін'єкцію препарату Аккофіл.

Важливо, щоб пацієнт не намагався робити ін'єкцію самостійно, якщо він не пройшов спеціального навчання у лікаря або медсестри. Якщо пацієнт не впевнений, як робити собі ін'єкцію, або у нього виникли запитання, необхідно звернутися за допомогою до лікаря або медсестри.

Як самостійно зробити ін'єкцію препаратом Аккофіл?

Препарат слід вводити в тканину прямо під шкірою. Такий спосіб введення ліків називається підшкірною ін'єкцією. Ін'єкцію слід робити щоденно в один і той самий час.

Необхідне обладнання

Щоб самостійно зробити ін'єкцію, вам знадобляться:

- попередньо наповнений шприц з препаратом Аккофіл;
- ватний тампон, змочений спиртом або іншим дезінфікуючим засобом.

Що слід зробити перед самостійним введенням препарату Аккофіл?

Потрібно переконаватися, що ковпачок шприца залишається на місці до тих пір, поки все не буде готово для ін'єкції.



- а. Вийміть попередньо наповнений шприц з препаратом Аккофіл із холодильника.
- б. Перевірте термін придатності на етикетці шприца (EXP). Не використовуйте препарат після останнього дня місяця, зазначеного на упаковці, або якщо препарат зберігався за межами холодильника протягом більш як 15 днів, або якщо термін придатності препарату закінчився якимось іншим способом.
- в. Перевірте зовнішній вигляд препарату Аккофіл. Препарат повинен бути прозорою безбарвною рідиною. Якщо наявні помітні тверді частинки в розчині, його не можна застосовувати.
- г. Для найменш болючого уколу залиште попередньо наповнений шприц при кімнатній температурі на 30 хвилин або обережно потримайте його в руці протягом кількох хвилин. Не розігрівайте Аккофіл (наприклад, *не* розігрівайте препарат у мікрохвильовій печі або в теплій воді).
- г. **Ретельно вимийте руки.**
- д. Покладіть усі предмети, необхідні для ін'єкції (попередньо наповнений шприц з препаратом і змочений спиртом тампон), у зручне, добре освітлене місце з хорошим доступом.

Як підготувати ін'єкцію препарату Аккофіл?

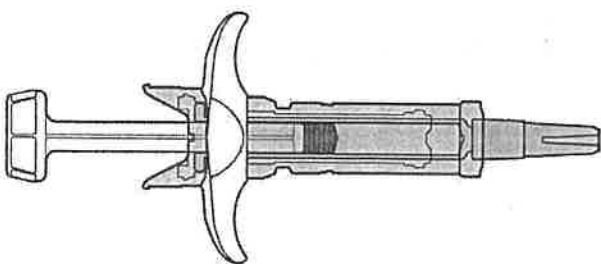
Перш ніж робити ін'єкцію препарату Аккофіл потрібно виконати такі дії:

Не використовуйте попередньо наповнений шприц, якщо він впав на тверду поверхню.

Крок 1: Перевірте цілісність системи

Переконайтеся, що система ціла/не пошкоджена. Не використовуйте медичний виріб, якщо ви помітили будь-які пошкодження (поломка шприца або захисного ковпачка голки) або втрату компонентів, а також якщо захисний ковпачок голки знаходиться в безпечному положенні перед використанням, як показано на малюнку 9, оскільки це означає, що система вже була в роботі. Загалом, виріб не можна використовувати, якщо він не відповідає малюнку 1. У такому випадку викиньте медичний виріб у контейнер для утилізації біологічно небезпечних (гострих) предметів.

Малюнок 1

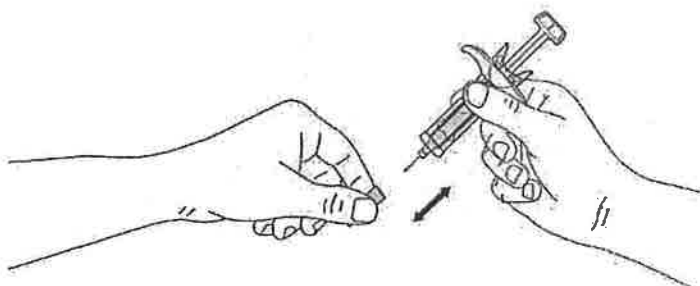


Крок 2: Зніміть ковпачок голки

1. Зніміть захисний ковпачок, як показано на малюнку 2. Тримайте корпус захисного ковпачка голки в одній руці так, щоб кінець голки був спрямований від вас і не торкався рукоятки поршня. Іншою рукою потягніть ковпачок голки прямо на себе. Після зняття викиньте ковпачок голки в контейнер для біологічно небезпечних (гострих) предметів.
2. Можна помітити невелику бульбашку повітря у попередньо заповненому шприці. Видаляти бульбашку повітря перед ін'єкцією не потрібно. Ін'єкція розчину з бульбашкою повітря є нешкідливою.
3. Попередньо наповнений шприц може містити більше рідини, ніж потрібно. За допомогою шкали на корпусі шприца відміряйте правильну дозу препарату Аккофіл, як призначено лікарем. Надлишок рідини слід витиснути, натиснувши на поршень шприца в верх до кількості (мл), що відповідає призначеній дозі препарату.

4. Слід повторно переконатися, що у шприці правильна доза препарату Аккофід.
5. Шприц готовий до застосування.

Малюнок 2

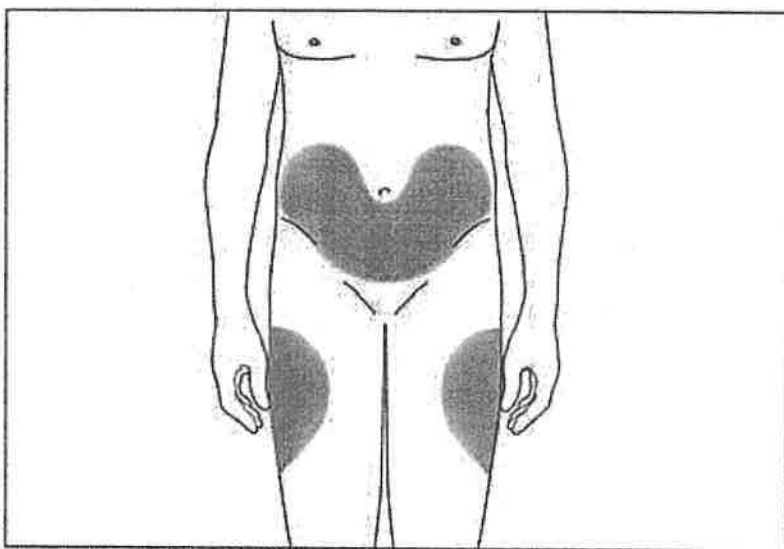


Куди слід вводити препарат?

Найкращими місцями для самостійного виконання ін'єкції є:

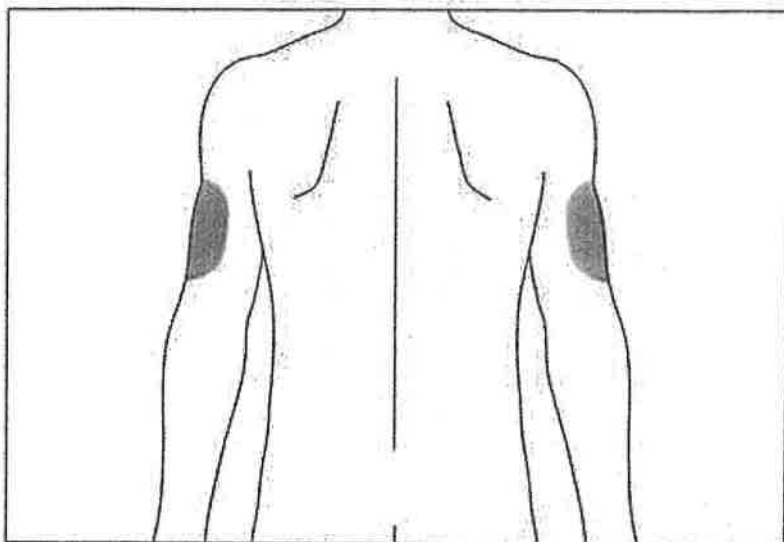
- верхня частина стегон; та
- живіт, за винятком ділянки біля пупка (див. Малюнок 3).

Малюнок 3



Якщо ін'єкцію робить інша особа, то вона може також ввести ліки у задню частину плечей (див. Малюнок 4).

Малюнок 4



Місце введення препарату слід міняти щодня, аби уникнути болю від повторних ін'єкцій в одне місце.

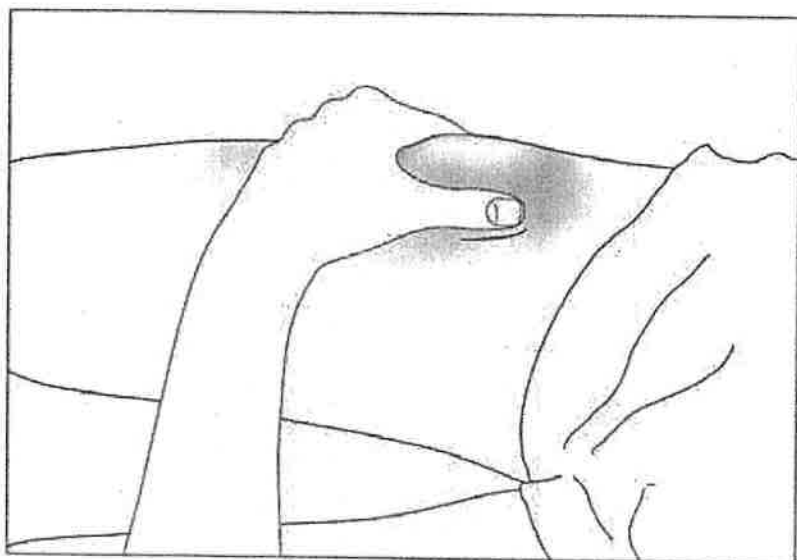
Крок 3: Введення голки

- Злегка затисніть шкіру в місці ін'єкції однією рукою;
- Іншою рукою введіть голку в місце ін'єкції, не торкаючись верхівки поршня шприца (під кутом 45-90 градусів) (див. малюнок 6 і 7).

Як вводити препарат?

Продезінфікуйте місце ін'єкції ватним тампоном, що змочений спиртом, а потім затисніть складку шкіри між великим і вказівним пальцями, не надто стискаючи її (див. Малюнок 5).

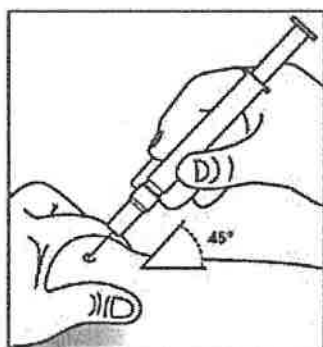
Малюнок 5



Попередньо наповнений шприц без захисного ковпачка голки

- а. Введіть голку в шкіру, згідно з інструкцією медсестри або лікаря (див. Малюнок 6).
- б. Обережно потягніть за поршень, щоб переконатися, що не було проколено кровоносну судину. Якщо ви бачите кров у шприці, слід витягнути голку і повторно зробити укол в інше місце.
- в. Увесь час, тримаючи шкіру між пальцями, натискайте на поршень повільно і рівномірно до тих пір, поки не буде введена вся доза, і поршень більше не вдається витиснути. Не послабляйте натиск на поршень!
- г. Слід вводити тільки дозу, визначену лікарем.
- д. Після введення рідини витягніть голку, зберігаючи тиск на поршень, а потім відпустіть шкіру.
- е. Помістіть використаний шприц у контейнер для утилізації. Використовуйте тільки один шприц для однієї ін'єкції.

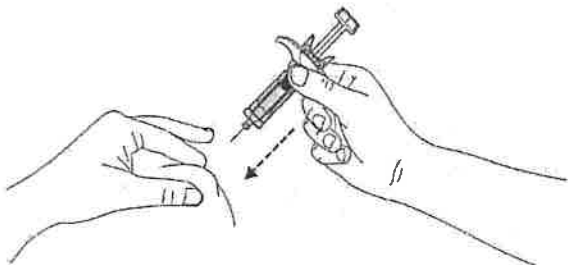
Малюнок 6



Попередньо наповнений шприц із захисним ковпачком голки

1. Введіть голку в шкіру, згідно з інструкцією медсестри або лікаря.
2. Обережно потягніть за поршень, щоб переконатися, що не було проколено кровоносну судину. Якщо ви бачите кров у шприці, слід витягнути голку і повторно зробити укол в інше місце. Слід вводити тільки дозу, визначену лікарем, як описано нижче.

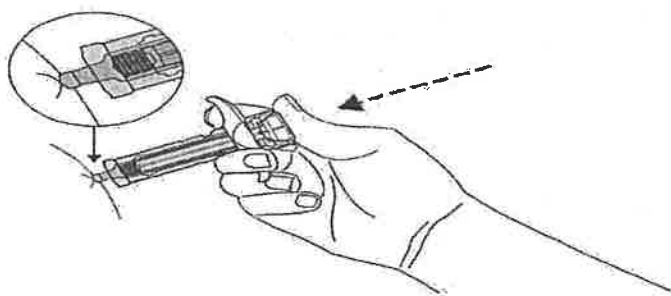
Малюнок 7



Крок 4: Ін'єкція

Покладіть великий палець на верхівку поршня шприца. Натисніть на поршень шприца і **сильно натисніть** наприкінці ін'єкції, щоб переконатися, що шприц залишився порожнім (див. Малюнок 8). Міцно утримуйте шкіру до завершення ін'єкції.

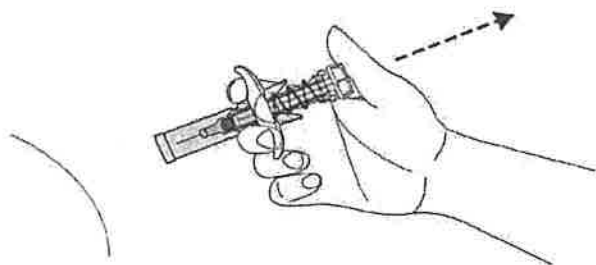
Малюнок 8

**Крок 5: Захист від уколів голкою**

Система безпеки активується після повного натискання на поршень шприця:

- Тримайте шприц нерухомо і повільно зніміть великий палець з верхівки поршня шприця;
- Поршень шприця переміститься вгору разом з вашим великим пальцем, і пружина втягне голку з місця, в захисний ковпачок голки (див. Малюнок 9).

Малюнок 9

**Примітка:**

У разі виникнення будь-яких запитань зверніться за допомогою або порадою до свого лікаря чи медсестри.

Утилізація використаних шприців

Захисний ковпачок голки запобігає травмам від голки після використання, тому жодні особливі запобіжні заходи щодо утилізації не вимагаються. Утилізуйте використаний шприц відповідно до вказівок лікаря, фармацевта або медичної сестри.

Застосування більшої, аніж передбачено, дози препарату Аккофіл

Не збільшуйте дозу, яку вам призначив лікар. Якщо Ви вважаєте, що ввели більше, ніж потрібно, зверніться до лікаря якомога швидше.

Якщо ви пропустили введення дози препарату Аккофіл

Якщо ви пропустили ін'єкцію або ввели занадто малу дозу, зверніться до лікаря якомога швидше. Не приймайте подвійну дозу, щоб компенсувати пропущену ін'єкцію.

Якщо у вас виникли додаткові запитання щодо застосування цього лікарського засобу, зверніться до свого лікаря, медсестри або фармацевта.

Самченко І.І. Фр.

4. Можливі побічні ефекти

Як і інші лікарські засоби, цей препарат може викликати небажані побічні реакції, хоча вони виникають не у всіх.

Під час лікування негайно повідомте свого лікаря:

- якщо ви відчуваєте алергічну реакцію, включаючи слабкість, зниження артеріального тиску, утруднене дихання, набряк обличчя (анафілаксію), шкірний висип, свербіж (кропив'янку), набряк обличчя, губ, рота, язика або горла (ангіоневротичний набряк) та задишку (диспное).
- якщо ви відчуваєте кашель, лихоманку та утруднене дихання (задишку), оскільки це може бути ознакою гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС).
- якщо у вас уражені нирки (гломерулонефрит). Ураження нирок спостерігалось у пацієнтів, які отримували філграстим. Негайно зателефонуйте своєму лікарю, якщо у вас з'явилися набряки обличчя або щиколоток, якщо присутня кров у сечі або сеча коричневого кольору, або ви помітили, що ви мочитесь менше, ніж зазвичай.
- якщо у вас з'явився біль у лівій верхній частині живота (абдомінальний), біль під лівою частиною грудної клітини або у ділянці лівої лопатки, оскільки це може свідчити про проблеми з селезінкою (збільшення селезінки (спленомегалія) або розрив селезінки).
- якщо ви лікуєтесь від тяжкої хронічної нейтропенії і у вас з'явилася кров у сечі (гематурія). Ваш лікар може регулярно контролювати аналізи сечі, якщо ви відчуваєте цей побічний ефект або якщо у вашій сечі виявлено білок (протеїнурія).
- Якщо у вас спостерігається будь-який з наступних побічних ефектів або їх поєднання: набряк або набряклість, що може бути пов'язано із затримкою води, утруднене дихання, здуття живота і відчуття переповненості, а також загальне відчуття втоми. Ці симптоми зазвичай розвиваються швидко.

Це можуть бути симптоми стану під назвою «Синдром капілярного витоку», який спричиняє витік крові з дрібних кровоносних судин у ваше тіло і потребує невідкладної медичної допомоги.

- Якщо у вас спостерігається поєднання будь-якого з наступних симптомів:

- лихоманка, тремтіння або відчуття сильного холоду, прискорене серцебиття, сплутаність свідомості або дезорієнтація, задишка, сильний біль або дискомфорт, а також липка або спітніла шкіра.

Це можуть бути симптоми стану під назвою «сепсис» (також відомого як «зараження крові»), важкої інфекції із запальною реакцією всього організму, яка може загрожувати життю і потребує невідкладної медичної допомоги.

Поширеним побічним ефектом застосування препарату Аккофіл є біль у м'язах або кістках (скелетно-м'язовий біль), який можна усунути за допомогою стандартних знеболюючих препаратів (анальгетиків). У пацієнтів, яким проводять трансплантацію стовбурових клітин або кісткового мозку, може виникнути хвороба «трансплантат проти господаря» (GvHD) — це реакція клітин донора проти пацієнта, який отримує трансплантат; ознаки та симптоми включають висип на долонях або підшвах ніг, виразки та відкриті виразки в роті, кишечнику, печінці, шкірі, або очах, легенях, піхві та суглобах.

У здорових донорів стовбурових клітин може спостерігатися підвищення рівня лейкоцитів (лейкоцитоз) і зниження рівня тромбоцитів, що знижує здатність крові згортатися (тромбоцитопенія), за цим має стежити ваш лікар.

Сантемо 1.1.1

Дуже часті побічні ефекти (можуть траплятися частіше як в 1 з 10 осіб):

- блювання
- нудота
- незвичайне випадіння або витончення волосся (алопеція)
- втома (виснаження)
- хворобливість і набряк слизової оболонки травного тракту від ротової порожнини до заднього проходу (запалення слизової оболонки)
- зменшення кількості тромбоцитів, що знижує здатність крові до згортання (тромбоцитопенія)
- зменшення кількості еритроцитів (анемія)
- лихоманка (пірексія)
- головний біль
- діарея

Часті побічні ефекти (можуть траплятися частіше як в 1 зі 10 осіб):

- запалення легенів (бронхіт)
- інфекція верхніх дихальних шляхів
- інфекція сечовивідних шляхів
- зниження апетиту
- порушення сну (безсоння)
- запаморочення
- зниження чутливості, особливо шкіри (гіпестезія)
- поколювання або оніміння в руках чи ногах (парестезія)
- знижений кров'яний тиск (гіпотонія)
- високий кров'яний тиск (гіпертонія)
- кашель
- кашель з кров'ю (кровохаркання)
- біль у ротовій порожнині та горлі (біль у ротоглотці)
- кровотеча з носа (епістаксис)
- закріп
- біль у ротовій порожнині
- збільшення печінки (гепатомегалія)
- висип
- почервоніння шкіри (еритема)
- хворобливі м'язові спазми
- біль при сечовипусканні (дизурія)
- біль у грудях
- біль
- загальна слабкість (астенія)
- загальне нездужання (погане самопочуття)
- набряк рук і ніг (периферичний набряк)
- підвищення рівня деяких ферментів у крові
- зміна показників біохімії крові
- трансфузійна реакція

Нечасті побічні ефекти (можуть траплятися частіше як в 1 з 100 осіб):

- підвищена кількість лейкоцитів у крові (лейкоцитоз)
- алергічна реакція (гіперчутливість)
- відторгнення трансплантованого кісткового мозку (хвороба «трансплантат проти господаря»)

- високий рівень сечової кислоти в крові, що може викликати подагру (гіперурикемію) (підвищення рівня сечової кислоти в крові)
- пошкодження печінки, викликане закупоркою дрібних вен в печінці (venoоклюзійна хвороба)
- порушення роботи легень, що викликають задишку (дихальна недостатність)
- набряк і/або рідина в легенях (набряк легень)
- пневмонія (інтерстиціальне захворювання легень)
- аномальні рентгенівські знімки легень (легеневі інфільтрати)
- кровотеча з легень (легенева кровотеча)
- відсутність всмоктування кисню в легенях (гіпоксія)
- шкірні висипання з папулами (макулопапульозний висип)
- захворювання, при якому кістки стають менш щільними, що робить їх менш міцними, крихкими і більш схильними до переломів (остеопороз)
- реакція в місці ін'єкції

Рідкісні побічні ефекти (спостерігаються в 1 з 1000 осіб, які приймають препарат Аккофіл):

- запалення аорти (великої кровоносної судини, по якій кров транспортується від серця до інших частин тіла), див. пункт 2
- сильний біль у кістках, грудях, кишечнику або суглобах (серповидноклітинна анемія з кризом)
- раптова небезпечна для життя алергічна реакція (анафілактична реакція)
- біль і набряк у суглобах, схожі на подагру (псевдоподагра)
- порушення регуляції водного балансу організму, що може проявлятися набряками (волемічний розлад)
- запалення кровоносних судин шкіри (шкірний васкуліт)
- опуклі хворобливі висипання сливового кольору на кінцівках, а іноді і на обличчі та шиї з лихоманкою (синдром Світа)
- загострення симптомів ревматоїдного артрити
- незвичайні зміни в сечі
- зниження щільності кісток

Повідомлення про побічні ефекти

У випадку виникнення небажаного явища, у тому числі не зазначеного у цьому листку-вкладиші, повідомте про це свого лікаря. Про побічні ефекти також можна повідомити безпосередньо у Департамент моніторингу побічних ефектів лікарських засобів Управління реєстрації лікарських засобів, виробів медичного призначення та біоцидних препаратів

ал. Єрозолимське, 181С

02-222 Варшава

тел.: + 48 22 49 21 301,

факс: + 48 22 49 21 309

e-mail: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Про побічні реакції також можна повідомити маркетинг.

Повідомляючи про побічні ефекти, ви можете допомогти надати більше інформації про безпеку застосування препарату.

5. Як зберігати препарат Аккофіл

Препарат слід зберігати у недоступному для дітей місці.

Не застосовувати лікарський засіб після завершення терміну придатності, вказаного на зовнішній коробці і на попередньо наповненому шприці (EXP). Датою завершення терміну придатності є останній день вказаного місяця.

Зберігати в холодильнику (2°C - 8 °C). Не заморожувати.

Санжогов О.Ф.

Шприц можна вийняти з холодильника і зберігати при кімнатній температурі (не вище 25 °C) протягом деякого періоду, що закінчується в межах терміну придатності, вказаного на етикетці, але не більше 15 днів. Після закінчення цього часу препарат не слід знову класти в холодильник, а краще утилізувати.

Зберігати попередньо наповнений шприц у зовнішній упаковці для захисту від світла. Не використовувати Аккофіл, якщо ви помітили, що він помутнілий, змінив колір або в ньому є часточки.

Не надягати ковпачок на використані голки, оскільки ви можете випадково вколоти себе. Лікарські засоби не слід виливати в каналізацію або викидати з побутовим сміттям. Проконсультуйтеся із фармацевтом щодо того, як правильно утилізувати лікарські засоби, які вам більше не потрібні. Такі заходи сприяють захисту навколишнього середовища.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Що містить препарат Аккофіл

- Діюча речовина препарату – філгастим. Кожен попередньо наповнений шприц містить 48 мільйонів одиниць (480 мікрограмів) філгастиму в 0,5 мл розчину, що відповідає 0,96 мг/мл.
- Допоміжні речовини: кислота оцтова льодяна, натрію гідроксид, сорбіт (E420), полісорбат 80 і вода для ін'єкцій.

Як виглядає Аккофіл і що міститься в упаковці

Аккофіл – прозорий безбарвний розчин для ін'єкцій або інфузій у попередньо наповненому шприці з градуванням на циліндрі з кроком 1/40 від 0,1 мл до 1 мл з голкою. Кожен попередньо наповнений шприц містить 0,5 мл розчину.

Аккофіл доступний в упаковках, що містять 1, 3, 5, 7 і 10 попередньо наповнених шприців із захисним ковпачком для голки або без нього, а також зі спиртовими серветками.

На ринку можуть бути доступні упаковки не всіх розмірів.

Власник реєстраційного посвідчення

Аккорд Хелскеа С.Л.У.
Ворлд Трейд Сентр,
Молл де Барселона,
б/н, Едіфісі Ест 6 поверх,
08039 Барселона,
Іспанія

Виробник

Аккорд Хелскеа Полска Сп. з о.о.
вул. Лутомерська 50, 95-200 Паб'яніце,
Польща

Дата останнього перегляду листка: 07/2023

Детальна інформація про цей препарат доступна на інтернет-сторінці Європейського агентства з лікарських засобів <http://www.ema.europa.eu>.

Самеюїї. СФ

Наступна інформація призначена виключно для медичних працівників або працівників служби здоров'я:

Аккофіл не містить консервантів. З огляду на можливий ризик мікробіологічного зараження шприци з препаратом Аккофіл призначені тільки для одноразового використання.

Випадкова одноразова дія низьких температур на період до 48 годин не впливає негативно на стабільність препарату Аккофіл. Якщо вплив тривав понад 48 години або якщо заморожування було багаторазовим, Аккофіл використовувати НЕ МОЖНА.

З метою покращення відстеження гранулоцитарно-колонієстимулюючих факторів, назва препарату (Аккофіл) та номер серії введеного препарату повинні бути чітко зафіксовані у картці пацієнта.

Аккофіл не можна розбавляти розчинами хлориду натрію. Препарат не можна змішувати з іншими лікарськими засобами, окрім перелічених нижче. Розведений філграстим може адсорбуватися на склі і пластику, за винятком розведень, перелічених нижче.

За необхідності Аккофіл можна розвести в 5% розчині глюкози. Ніколи не рекомендується розведення до кінцевої концентрації нижче 0,2 мільйона одиниць (2 мкг) на мл.

Розчин слід візуально перевіряти перед введенням. Слід використовувати тільки прозорі розчини без часточок.

У пацієнтів, які отримували філграстим в концентраціях нижче 1,5 млн ОД (15 мкг) на мл, до розчину слід додати альбумін плазми людини (HSA) до кінцевої концентрації 2 мг/мл. Приклад: якщо кінцевий обсяг становить 20 мл, а загальна доза філграстиму становить менше 30 млн ОД (300 мкг), то слід додати 0,2 мл 200 мг/мл (20 %) розчину людського альбуміну.

Після розведення в 5% розчині глюкози Аккофіл виявляє взаємодію зі склом і різними пластиками, включаючи ПВХ, поліолефіни (сополімер поліпропілену і поліетилену) і поліпропілен.

Після розведення:

Хімічна та фізична стабільність розведеного розчину для інфузій була продемонстрована протягом 30 годин при температурі $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$. З мікробіологічної точки зору препарат слід використати негайно. Якщо препарат не було використано негайно, відповідальність за час та умови зберігання перед застосуванням несе користувач і зазвичай вони не повинні перевищувати 30 годин при температурі від $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, якщо тільки розведення не відбувалося у контрольованих та валідованих асептичних умовах.

Використання попередньо наповненого шприца із захисним ковпачком голки

Захисний ковпачок закриває голку після ін'єкції, щоб запобігти пораненню голкою. Це ніяк не впливає на нормальну роботу шприца. Натисніть на поршень шприца і **сильно натисніть** наприкінці ін'єкції, щоб переконатися, що шприц залишився порожнім. Міцно утримуйте шкіру до завершення ін'єкції. Тримайте шприц нерухомо і повільно зніміть великий палець з верхівки поршня шприца. Поршень шприца підніметься вгору разом з вашим великим пальцем, і пружина втягне голку з місця ін'єкції у захисний ковпачок голки.

Самченко І.І.

Використання попередньо наповненого шприца без захисного ковпачка голки
Дозу вводять згідно зі стандартним протоколом.

Не використовуйте попередньо наповнений шприц, якщо він впав на тверду поверхню.

Утилізація

Будь-які невикористані залишки лікарського засобу або його відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

На макет також нанесені технічні позначки та вказівки виробника, що стосуються логотипу, штрих-коду

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Аккофіл 48 млн ОД/0,5 мл, розчин для ін'єкцій/інфузій у попередньо наповненому шприці

2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

1 попередньо наповнений шприц містить 48 мільйонів одиниць (млн ОД)/480 мікрограмів філграстиму в 0,5 мл (0,96 мг/мл) розчину для ін'єкцій або інфузій.

Філграстим - це рекомбінантний метіоніловий гранулоцитарно-колонієстимулюючий фактор людини, що отримується з *Escherichia coli* (BL21) за допомогою технології рекомбінантної ДНК.

Допоміжні речовини з установленною дією:

1 мл розчину містить 50 мг сорбіту (E420).

Повний перелік допоміжних речовин викладений у Розділі 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Розчин для ін'єкцій у попередньо наповненому шприці

Концентрат для розчину для інфузій у попередньо наповненому шприці

Прозорий, безбарвний розчин.

4. ДЕТАЛЬНІ КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Показання до застосування

Аккофіл показаний для скорочення тривалості нейтропенії і зниження частоти виникнення нейтропенії, у тому числі такої, що супроводжується фебрильною реакцією, у пацієнтів, які отримують стандартну хіміотерапію цитотоксичними засобами з приводу злоякісних новоутворень (за винятком хронічного мієлолейкозу та мієлодиспластичного синдрому), а також для скорочення тривалості нейтропенії у хворих, що отримують мієлоаблятивну терапію з наступною трансплантацією кісткового мозку та мають підвищений ризик тривалої тяжкої нейтропенії.

Безпека та ефективність застосування препарату Аккофіл у дорослих і дітей, що отримують цитотоксичну хіміотерапію, є подібними.

Аккофіл показаний для застосування з метою мобілізації клітин-попередників периферичної крові (англ. *peripheral blood progenitor cells*, ПСКК).

Тривала терапія препаратом Аккофіл показана для збільшення кількості нейтрофілів та зменшення частоти і тривалості інфекційних ускладнень у дітей та дорослих з тяжкою вродженою, циклічною або ідіопатичною нейтропенією та абсолютною кількістю нейтрофілів (АКН) $\leq 0,5 \times 10^9/\text{л}$.

Аккофіл показаний для лікування стійкої нейтропенії (АКН $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$) у пацієнтів з розгорнутою стадією ВІЛ-інфекції для зниження ризику бактеріальних інфекцій, коли інші методи лікування нейтропенії неприйнятні.

4.2 Спосіб застосування та дози

Терапію препаратом Аккофіл слід проводити лише у співпраці зі спеціалізованим онкологічним центром, який має досвід застосування гранулоцитарних колонієстимулюючих факторів (англ.

Сатенко 7.7. Ф.

granulocyte-colony stimulating factor, Г-КСФ) та лікування захворювань крові і має необхідні засоби діагностики. Процедури мобілізації та аферезу повинні проводитися спільно з центром онкогематології, який володіє належним досвідом у цій сфері та здатен забезпечити належний моніторинг гемопоетичних клітин-попередників.

Дозування

Пацієнти, які отримують стандартну цитотоксичну хіміотерапію

Рекомендована доза філграстиму становить 0,5 млн ОД на кілограм маси тіла на добу (5 мкг/кг/добу). Першу дозу препарату Аккофіл слід вводити щонайменше через 24 години після цитотоксичної хіміотерапії. У рандомізованих клінічних випробуваннях використовувалася підшкірна доза 230 мкг/м²/добу (від 4,0 до 8,4 мкг/кг/добу).

Щоденне введення філграстиму слід продовжувати доти, доки очікувана кількість нейтрофілів не нормалізується після подолання надиру (найнижчого числа нейтрофілів). Після стандартної хіміотерапії з приводу солідних пухлин, лімфом та лімфоїдних лейкозів необхідне лікування для досягнення вищезазначеної мети може тривати до 14 днів. Після індукційної та консолідувальної терапії гострого мієлоїдного лейкозу тривалість лікування може бути значно довшою (до 38 днів), залежно від типу, дози та режиму дозування цитотоксичної хіміотерапії.

У пацієнтів, які отримують цитотоксичну хіміотерапію, зазвичай спостерігається короткотривале збільшення кількості нейтрофілів через 1-2 дні після початку лікування філграстимом. Однак, щоб забезпечити тривалу терапевтичну відповідь, застосування філграстиму не слід переривати до того, як очікуваний надир (найнижчий показник) буде перевищений і кількість нейтрофілів нормалізується. Не рекомендовано передчасно припиняти лікування філграстимом до досягнення очікуваного надиру (найнижчого показника) нейтрофілів.

Пацієнти, які отримують мієлоаблятивну терапію з наступною трансплантацією кісткового мозку

Рекомендована початкова доза філграстиму становить 1,0 млн ОД на кілограм маси тіла на добу (10 мкг/кг/добу). Першу дозу філграстиму слід вводити не раніше, ніж через 24 години після проведення цитотоксичної хіміотерапії, але не пізніше, ніж через 24 години після пересадки кісткового мозку.

Після проходження надиру по кількості нейтрофілів, добову дозу філграстиму слід скоригувати відповідно до схеми, залежно від зміни формули крові:

Кількість нейтрофілів	Коригування дози філграстиму
> 1,0 x 10 ⁹ /л протягом 3 днів поспіль	Зменшити до 0,5 млн ОД (5 мкг)/кг/добу
Після цього, якщо АКН залишається > 1,0 x 10 ⁹ /л протягом ще 3 днів поспіль	Припинити застосування філграстиму
Якщо під час лікування АКН знижується до < 1,0 x 10 ⁹ /л, дозу філграстиму необхідно повторно підвищити відповідно до описаної вище схеми	

АКН – абсолютна кількість нейтрофілів

Мобілізація периферичних стовбурових клітин крові (англ. *peripheral blood progenitor cells*, ПСКК) у пацієнтів, які отримують мієлосупресивну або мієлоаблятивну терапію з подальшою аутологічною трансплантацією ПСКК

Рекомендована доза філграстиму для мобілізації ПСКК при монотерапії становить 1,0 млн ОД (10 мкг)/кг/добу протягом 5-7 днів поспіль. Час проведення лейкоферезу: зазвичай 1-2 процедур лейкоферезу на 5 та 6 добу достатньо. В інших випадках може бути необхідним додатковий лейкоферез. Застосування філграстиму слід продовжувати до останнього лейкоферезу.

Рекомендована доза філграстиму для мобілізації ПСКК після мієлосупресивної хіміотерапії становить 0,5 млн ОД (5 мкг)/кг/добу, починаючи з першої доби після завершення хіміотерапії і до подолання найнижчого рівня кількості нейтрофілів та повернення АКН до нормальних

Самченко І. Ф.

значень. Лейкаферез повинен проводитися у період, коли АКН збільшується з $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ до $> 5,0 \times 10^9/\text{л}$. Для пацієнтів, які не отримували інтенсивну хіміотерапію, однієї процедури лейкаферезу, як правило, достатньо. В інших випадках рекомендується проводити додаткові процедури лейкаферезу.

Мобілізація ПСКК у здорових донорів перед аlogenною трансплантацією ПСКК

Для мобілізації ПСКК у здорових донорів філграстим застосовують у дозі 1,0 млн ОД (10 мкг)/кг/добу впродовж 4 - 5 днів поспіль. Лейкаферез необхідно починати на 5 добу та продовжувати до 6 доби, якщо необхідно, щоб зібрати кількість $4 \times 10^6 \text{ CD34}^+$ клітин на кілограм маси тіла реципієнта.

Пацієнти з тяжкою хронічною нейтропенією

Вроджена нейтропенія

Рекомендована початкова доза становить 1,2 млн ОД (12 мкг)/кг/добу у вигляді одноразової дози або декількох.

Ідіопатична або циклічна нейтропенія

Рекомендована початкова доза становить 0,5 млн ОД (5 мкг)/кг/добу у вигляді одноразової дози або декількох.

Коригування дози

Філграстим вводять щодня підшкірно доки кількість нейтрофілів не буде стабільно перевищувати $1,5 \times 10^9/\text{л}$. Після досягнення терапевтичного ефекту слід визначити мінімальну ефективну дозу для підтримання зазначеного рівня АКН. Для підтримання необхідної кількості нейтрофілів потрібне тривале щоденне введення препарату. Через 1-2 тижні лікування початкову дозу можна подвоїти або зменшити наполовину, залежно від реакції хворого. В подальшому можна проводити індивідуальну корекцію дози кожні 1-2 тижні для підтримки середньої кількості нейтрофілів у діапазоні від $1,5 \times 10^9/\text{л}$ до $10 \times 10^9/\text{л}$. Для хворих із тяжкими інфекціями можна застосовувати схему з більш швидким підвищенням дози. У клінічному випробуванні у 97% пацієнтів з терапевтичною відповіддю спостерігалася повна клінічна відповідь на тлі доз $\leq 24 \text{ мкг/кг/добу}$. Безпека філграстиму при довготривалому застосуванні в дозах понад 24 мкг/кг/добу у пацієнтів з тяжкою хронічною нейтропенією не встановлена.

Пацієнти з ВІЛ-інфекцією

Відновлення кількості нейтрофілів

Рекомендована початкова доза філграстиму становить 0,1 млн ОД (1 мкг)/кг/добу щоденно зі збільшенням дози максимум до 0,4 млн ОД (4 мкг)/кг/добу до сталої нормалізації кількості нейтрофілів (АКН $> 2,0 \times 10^9/\text{л}$). У клінічних випробуваннях у понад 90% пацієнтів спостерігалася клінічна відповідь на цю дозу, а медіана нормалізації кількості нейтрофілів становила 2 дні. У рідкісних випадках ($< 10\%$ пацієнтів) для відновлення кількості нейтрофілів використовувалися дози препарату до 1,0 млн ОД (10 мкг)/кг/добу.

Підтримання нормальної кількості нейтрофілів

Після усунення нейтропенії слід визначити найефективнішу мінімальну дозу для підтримання нормальної кількості нейтрофілів. Рекомендовано починати коригування із застосування початкової дози 30 млн ОД (300 мкг) на добу за альтернативною схемою (через день). Залежно від показників АКН пацієнта, може знадобитися додаткове коригування дози для підтримання кількості нейтрофілів на рівні $> 2,0 \times 10^9/\text{л}$. У клінічних випробуваннях для підтримання АКН на рівні $> 2,0 \times 10^9/\text{л}$ необхідно було вводити 30 млн ОД (300 мкг) препарату на добу від 1 до 7 днів на тиждень, при цьому медіана частоти застосування препарату становила 3 дні на тиждень. Для підтримання АКН на рівні $> 2,0 \times 10^9/\text{л}$ може бути необхідним тривале застосування препарату.

Спеціальні групи пацієнтів

Літні пацієнти

У клінічних випробуваннях філграстиму брала участь невелика кількість літніх пацієнтів, однак спеціальні дослідження в цій віковій групі не проводилися, отже конкретні рекомендації щодо дозування не можуть бути надані.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Дослідження із вивчення застосування філграстиму пацієнтами із тяжкими порушеннями функції нирок або печінки показали, що фармакокінетичний та фармакодинамічний профілі препарату є подібними до профілів, що спостерігаються у здорових осіб. Корекція дози для таких пацієнтів не потрібна.

Педіатричне застосування у пацієнтів з тяжкою хронічною нейтропенією та онкологічними захворюваннями

65% пацієнтів, які брали участь у програмі клінічних випробувань з лікування тяжкої хронічної нейтропенії, були молодше 18 років. Лікування у цій віковій групі, до якої в основному входили пацієнти з вродженою нейтропенією, виявилось ефективним. Не було виявлено жодних відмінностей між профілями безпеки у педіатричних пацієнтів, які отримували лікування з приводу тяжкої хронічної нейтропенії.

Дані клінічних випробувань за участі педіатричних пацієнтів свідчать, що безпека та ефективність філграстиму є аналогічними у дорослих та дітей, які отримують цитотоксичну хіміотерапію.

Рекомендації щодо дозування для педіатричних пацієнтів є такі ж, як і для дорослих, що отримують мієлосупресивну цитотоксичну хіміотерапію.

Спосіб застосування

Пацієнти, які отримують стандартну цитотоксичну хіміотерапію

Філграстим можна вводити у вигляді щоденної підшкірної ін'єкції або щоденної внутрішньовенної інфузії, розведеної у 5% розчині глюкози протягом 30 хвилин (див. розділ 6.6). У більшості випадків кращим є підшкірний спосіб застосування. Результати дослідження з одноразовим застосуванням препарату свідчать, що при внутрішньовенному введенні може скорочуватися тривалість дії. Клінічне значення цього факту при багаторазовому застосуванні препарату не з'ясоване. Вибір способу застосування слід робити виходячи з конкретної клінічної ситуації.

Пацієнтам, які отримують мієлоаблативну терапію з подальшою трансплантацією кісткового мозку

Філграстим можна вводити у вигляді 30-хвилинної або 24-годинної внутрішньовенної інфузії або шляхом безперервної 24-годинної підшкірної інфузії. Філграстим слід розводити у 20 мл 5% розчину глюкози (див. розділ 6.6).

Для мобілізації ПСКК у пацієнтів, які проходять мієлосупресивну або мієлоаблативну терапію з подальшою аутологічною трансплантацією ПСКК

При монотерапії філграстимом для мобілізації ПСКК:

Філграстим може вводитися у вигляді 24-годинної безперервної підшкірної інфузії або підшкірної ін'єкції. Перед виконанням інфузії філграстим слід розчинити у 20 мл 5% розчину глюкози (див. розділ 6.6).

Застосування філграстиму для мобілізації ПСКК після мієлосупресивної хіміотерапії

Філграстим застосовують у вигляді підшкірних ін'єкцій.

Застосування філграстиму для мобілізації ПСКК у здорових донорів перед аlogenною трансплантацією ПСКК

Філграстим застосовують у вигляді підшкірних ін'єкцій.

Пацієнти з тяжкою хронічною нейтропенією (ТХН)

При вродженій, ідіопатичній або циклічній нейтропенії філграстим застосовують у вигляді підшкірних ін'єкцій.

Пацієнти з ВІЛ-інфекцією

Реверсія нейтропенії та підтримання нормальної кількості нейтрофілів: філграстим слід вводити підшкірно.

4.3 Протипоказання

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі 6.1.

4.4 Особливості застосування

Відстежуваність

Для покращення відстежуваності біологічних лікарських засобів слід чітко фіксувати назву та номер серії введеного препарату.

Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні

Гіперчутливість

Повідомлялося про випадки гіперчутливості, у тому числі анафілактичні реакції, на початку чи впродовж подальшої терапії у пацієнтів, які отримували філграстим. Застосування філграстиму відміняють пацієнтам з клінічно значимою гіперчутливістю до препарату. Не слід призначати філграстим пацієнтам з гіперчутливістю до філграстиму або пегфілграстиму в анамнезі.

Легеневі побічні ефекти

Повідомлялося про легеневі побічні ефекти, зокрема інтерстиціальне захворювання легень, після введення Г-КСФ. Пацієнти з нещодавніми легневими інфільтратами або пневмонією в анамнезі можуть бути в групі підвищеного ризику. Поява легневих симптомів, таких як кашель, гарячка та задишка, у поєднанні з рентгенологічними ознаками легневих інфільтратів та погіршенням легеневої функції можуть бути попередніми ознаками гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС). Філграстим слід відмінити та призначити відповідне лікування.

Гломерулонефрит

Повідомлялося про гломерулонефрит у пацієнтів, які отримували філграстим та пегфілграстим. Як правило, явища гломерулонефриту минали після зменшення дози або відміни філграстиму та пегфілграстиму. Рекомендується контроль аналізу сечі.

Синдром капілярного витоку

Після застосування гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора повідомлялося про синдром капілярного витоку, який може становити загрозу для життя у разі затримки лікування, і характеризується гіпотензією, гіпоальбумінемією, набряками та гемоконцентрацією. Пацієнти, у яких розвиваються симптоми синдрому капілярного витоку, повинні перебувати під ретельним наглядом і отримувати стандартне симптоматичне лікування, яке може включати потребу в інтенсивній терапії (див. розділ 4.8).

Спленомегалія та розрив селезінки

Повідомлялося про загалом безсимптомні випадки спленомегалії та розриву селезінки у пацієнтів та здорових донорів після застосування філграстиму. Деякі випадки розриву селезінки були летальними.

Тому слід ретельно контролювати розмір селезінки (наприклад, клінічне обстеження, ультразвукове дослідження). Діагноз розриву селезінки слід розглядати у донорів та/або пацієнтів, які скаржаться на біль у лівій верхній частині живота або в ділянці плеча. Зниження дози Філграстиму сповільнювало або зупиняло прогресування збільшення селезінки у пацієнтів з тяжкою хронічною нейтропенією, а у 3% пацієнтів була необхідна спленектомія.

Ріст злоякісних клітин

Гранулоцитарно-колонієстимулюючий фактор може сприяти росту мієлоїдних клітин *in vitro*, і подібні ефекти можуть спостерігатися на деяких немієлоїдних клітинах *in vitro*.

Мієлодиспластичний синдром або хронічна мієлоїдна лейкемія

Безпека та ефективність застосування філграстиму пацієнтам з мієлодиспластичним синдромом або хронічним мієлолейкозом не встановлені. Філграстим не показаний для застосування при цих станах. Слід з особливою ретельністю відрізняти діагноз бластної трансформації хронічної мієлоїдної лейкемії від гострої мієлоїдної лейкемії.

Гостра мієлоїдна лейкемія

З огляду на обмежені дані щодо безпеки та ефективності у пацієнтів з вторинним ГМЛ, філграстим слід призначати з обережністю. Безпека та ефективність застосування філграстиму пацієнтам з ГМЛ *de novo* віком < 55 років з добрими цитогенетичними даними [t (8; 21), t (15; 17) та inv (16)] не встановлені.

Тромбоцитопенія

Повідомлялося про тромбоцитопенію у пацієнтів, які отримували філграстим. Слід ретельно контролювати кількість тромбоцитів, особливо протягом перших кількох тижнів терапії філграстимом. Слід розглянути можливість тимчасової відміни або зменшення дози філграстиму для пацієнтів з тяжкою хронічною нейтропенією, у яких розвивається тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів < $100 \times 10^9/\text{л}$).

Лейкоцитоз

Кількість лейкоцитів $100 \times 10^9/\text{л}$ або більше спостерігалася у менш ніж 5% онкологічних хворих, які отримували філграстим у дозах вище 0,3 МО/кг/добу (3 мкг/кг/добу). Про жодні небажані ефекти, безпосередньо пов'язані з цим ступенем лейкоцитозу, не повідомлялося. Однак, зважаючи на потенційні ризики, пов'язані з вираженим лейкоцитозом, під час лікування філграстимом слід регулярно проводити аналіз лейкоцитів. Якщо кількість лейкоцитів перевищує $50 \times 10^9/\text{л}$ після очікуваного надиру, філграстим слід негайно відмінити. При застосуванні для мобілізації РВРС філграстим слід відмінити або зменшити його дозу, якщо кількість лейкоцитів зростає до $> 70 \times 10^9/\text{л}$.

Імуногенність

Як і при застосуванні інших терапевтичних білків, існує потенціал імуногенності. Швидкість утворення антитіл до філграстиму зазвичай низька. Як і очікувалося, зв'язування з антитілами дійсно відбувається, як у всіх біопрепаратів, однак на сьогодні не встановлено, що воно може пов'язуватися з нейтралізацією ефекту препарату.

Аортит

Повідомлялося про аортит після введення Г-КСФ у здорових осіб та у пацієнтів з онкологічними захворюваннями. Симптоми включали лихоманку, біль у животі, нездужання, біль у спині та підвищення маркерів запалення (наприклад, С-реактивного білка та кількості лейкоцитів). У більшості випадків аортит діагностували за допомогою комп'ютерної томографії, і він зазвичай минав після відміни Г-КСФ. Див. також розділ 4.8.

Особливі застереження та запобіжні заходи, пов'язані з супутніми захворюваннями

Особливі застереження при серповидно-клітинній анемії та серповидно-клітинній хворобі

Повідомлялося про серповидноклітинні кризи, у деяких випадках летальні, при застосуванні філграстиму пацієнтам із серповидноклітинною анемією або серповидноклітинною хворобою. Лікарі повинні з обережністю призначати філграстим пацієнтам із серповидно-клітинною анемією або серповидно-клітинною хворобою.

Остеопороз

Савченко І. П.

Моніторинг щільності кісткової тканини може бути показаний пацієнтам з основними остеопоротичними захворюваннями кісток, які проходять безперервну терапію філграстимом протягом більше 6 місяців.

Особливі застереження для пацієнтів з онкологічною патологією

Філграстим не слід застосовувати для збільшення дози цитотоксичної хіміотерапії понад встановлені режими дозування.

Ризики, що супроводжуються збільшеною дозою хіміотерапії

З особливою обачністю слід проводити курс хіміотерапії високими дозами препаратів, адже високі дози препаратів не призводили до зменшення пухлини, натомість інтенсивні дози хіміотерапевтичних речовин можуть призвести до накопичення токсинів в організмі, ураження серцево-судинної, дихальної та нервової систем, а також викликати дерматологічні реакції (радімо уважно вивчити рекомендації до застосування відповідних хіміотерапевтичних агентів).

Вплив хіміотерапії на еритроцити та тромбоцити

Монотерапія філграстимом не запобігає виникненню тромбоцитопенії та анемії, обумовлених мієлосупресивною хіміотерапією, однак дає змогу застосовувати хіміопрепарати у вищих дозах (відповідно до призначеної схеми), внаслідок чого ризик розвитку тромбоцитопенії та анемії у пацієнта може зростати. Рекомендовано регулярно контролювати кількість тромбоцитів та показники гематокриту. Особливу обережність слід виявляти при застосуванні однокомпонентних та комбінованих хіміотерапевтичних засобів, здатних спричиняти тяжку тромбоцитопенію.

Встановлено, що застосування ПСКК, мобілізованих за допомогою філграстиму, зменшує вираженість і тривалість тромбоцитопенії після мієлосупресивної або мієлоаблятивної хіміотерапії.

Мієлодиспластичний синдром та гостра мієлоїдна лейкемія у пацієнтів з раком молочної залози та легень

У постмаркетинговому спостереженні мієлодиспластичний синдром (МДС) та гостра мієлоїдна лейкемія (ГМЛ) були пов'язані із застосуванням пегфілграстиму, альтернативного препарату Г-КСФ, у поєднанні з хіміотерапією та/або променевою терапією у пацієнтів з раком молочної залози та легень. Подібного зв'язку між філграстимом та МДС/ГМЛ не спостерігалось. Тим не менше, пацієнти з раком молочної залози та пацієнти з раком легень повинні перебувати під наглядом для виявлення ознак та симптомів МДС/ГМЛ.

Інші особливі застереження

Дія філграстиму у пацієнтів зі значним зменшенням кількості мієлоїдних клітин-попередників ще не вивчена. Оскільки філграстим впливає в основному на дозрівання попередників нейтрофілів і таким чином збільшує кількість нейтрофілів у крові, його дія може зменшуватися у пацієнтів із низькою кількістю попередників (наприклад, у пацієнтів, які пройшли інтенсивну променеву терапію або хіміотерапію чи мають інфільтрацію пухлини в кістковий мозок).

Надходили поодинокі повідомлення про виникнення судинних розладів, у тому числі вено-оклюзійної хвороби та порушення водного балансу, у пацієнтів, які проходили високодозову хіміотерапію з наступною трансплантацією.

Надходили повідомлення про реакції відторгнення трансплантату та летальні випадки у пацієнтів, які отримували Г-КСФ після алогенної трансплантації кісткового мозку (див. розділи 4.8 і 5.1).

Збільшення гемопоетичної активності кісткового мозку у відповідь на лікування факторами росту пов'язується з тимчасовими аномальними результатами сканування кісток. Це явище необхідно враховувати при інтерпретації результатів сканування.

Особливі застереження для пацієнтів, які проходять мобілізацію ПСКК

Мобілізація

Не проводилося жодного рандомізованого проспективного порівняння двох рекомендованих методів мобілізації (філграстим як монотерапія або у комбінації з мієлосупресивною хіміотерапією) в межах однієї популяції пацієнтів. Ступінь варіації між окремими пацієнтами та між лабораторними показниками CD34⁺ клітин свідчить, що безпосереднє порівняння результатів різних досліджень провести складно. Тому важко рекомендувати оптимальний метод. Вибір методу мобілізації слід здійснювати виходячи із загальних цілей лікування для кожного окремого пацієнта.

Попереднє лікування цитотоксичними засобами

У хворих, яким раніше проводили інтенсивну мієлосупресивну терапію, може не спостерігатися достатня мобілізація ПСКК з досягненням рекомендованого мінімального рівня ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ клітин/кг) або достатнє прискорення відновлення кількості тромбоцитів.

Деякі цитотоксичні засоби проявляють особливу токсичність відносно клітин-попередників гемопоєзу та можуть негативно впливати на їх мобілізацію. Тривале застосування таких препаратів як мелфалан, кармустин (BCNU) та карбоплатин перед запланованою мобілізацією клітин-попередників може призвести до зменшення ступеня її вираженості. Однак встановлено, що застосування мелфалану, кармустину (BCNU) або карбоплатину одночасно з філграстимом сприяє мобілізації ПСКК. Якщо планується трансплантація периферичних стовбурових клітин крові, рекомендується провести мобілізацію ПСКК на ранній стадії лікування хворого. У пацієнтів, які отримують таке лікування, особливу увагу слід звернути на кількість клітин-попередників, мобілізованих до застосування препаратів хіміотерапії у високих дозах. Якщо результати мобілізації відповідно до вищенаведених критеріїв недостатні, слід розглянути застосування альтернативних методів лікування, які не потребують використання клітин-попередників.

Оцінка кількості мобілізованих стовбурових клітин крові

При проведенні оцінки кількості клітин-попередників, мобілізованих у хворих, які отримали лікування філграстимом, особливу увагу слід приділяти методу кількісного визначення. Результати проточного цитометричного аналізу кількості CD34⁺-клітин залежать від застосованої методології. Слід з обережністю ставитися до рекомендацій щодо їх кількості, складених на базі результатів досліджень, проведених в інших лабораторіях.

Результати статистичного аналізу взаємозв'язку між кількістю введених в реінфузію CD34⁺-клітин та швидкістю відновлення кількості тромбоцитів після високодозової хіміотерапії свідчать про складну, але стабільну залежність.

Рекомендації стосовно необхідності забезпечення мінімальної кількості на рівні $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ клітин/кг ґрунтуються на опублікованих даних досвіду застосування і дозволяють досягти достатнього відновлення гематологічних показників. Вищі показники корелюють з більш швидким відновленням, нижчі - з більш повільним відновленням.

Особливі застереження для здорових донорів, яким виконується мобілізація ПСКК

Мобілізація ПСКК не забезпечує безпосередньої клінічної користі здоровим донорам і може розглядатися винятково з метою трансплантації алогенних стовбурових клітин.

Мобілізацію ПСКК слід розглядати тільки у донорів, які відповідають нормальним клінічним і лабораторним критеріям придатності для донорства стовбурових клітин, з особливою увагою до гематологічних показників та інфекційних захворювань.

Безпека та ефективність філграстиму не оцінювалися у здорових донорів віком менше 16 років або більше 60 років.

Савченко І.Ф.

Тимчасова тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів $< 100 \times 10^9/\text{л}$) після застосування філграстиму і проведення лейкоферизу спостерігалася у 35% пацієнтів. Серед них було зареєстровано два випадки тромбоцитопенії з кількістю тромбоцитів $< 50 \times 10^9/\text{л}$, які пов'язували з проведенням лейкоферизу. За необхідності виконання понад однієї процедури лейкоферизу особливу увагу слід звернути на донорів, у яких кількість тромбоцитів до лейкоферизу становить $< 100 \times 10^9/\text{л}$. Загалом, проведення лейкоферизу не рекомендується, якщо кількість тромбоцитів менше $75 \times 10^9/\text{л}$.

Лейкоферез не слід проводити донорам, які отримують антикоагулянтну терапію або мають порушення гемостазу. Моніторинг стану донорів, які отримують Г-КСФ для мобілізації ПСКК, слід продовжувати до нормалізації гематологічних показників.

Особливі застереження для реципієнтів аlogenних ПСКК, мобілізованих філграстимом
Сучасні дані свідчать, що імунологічна взаємодія між алотрансплантатом ПСКК і реципієнтом може бути пов'язана з підвищенням ризику розвитку гострої та хронічної реакції «трансплантат проти хазяїна», порівняно з трансплантацією кісткового мозку.

Особливі застереження для пацієнтів із тяжкою хронічною нейтропенією

Філграстим не слід призначати пацієнтам з тяжкою вродженою нейтропенією, у яких розвивається лейкемія або є ознаки розвитку лейкемії.

Формула крові

Можливі інші зміни формули крові, у тому числі анемія та транзиторне підвищення мієлоїдних клітин-попередників, що зумовлює необхідність ретельного моніторингу формули крові.

Трансформація в лейкемію або мієлодиспластичний синдром

Особлива обережність необхідна при діагностиці тяжкої хронічної нейтропенії, щоб диференціювати її від інших гематологічних захворювань, таких як апластична анемія, мієлодисплазія та мієлолейкоз. До початку лікування слід здійснити розгорнуте лабораторне дослідження крові з визначенням лейкоцитарної формули і кількості тромбоцитів, а також визначити морфологічну картину кісткового мозку і каріотип.

Виникнення мієлодиспластичного синдрому (МДС) або лейкемії у пацієнтів з тяжкою хронічною нейтропенією, які отримували філграстим у клінічних дослідженнях, спостерігалася рідко (приблизно у 3% пацієнтів). Зазначені дані стосуються виключно пацієнтів з вродженою нейтропенією. МДС та лейкемія є природними ускладненнями захворювання і їх зв'язок із застосуванням філграстиму остаточно не доведений. У підгрупі приблизно 12% пацієнтів, які мали нормальні результати цитогенетичних досліджень на початковому етапі, згодом були виявлені відхилення, включаючи моносомію 7, при рутинному повторному обстеженні. Наразі невідомо, чи підвищує довготривала терапія із застосуванням філграстиму у пацієнтів з тяжкою хронічною нейтропенією ризик цитогенетичних порушень, МДС або лейкемічної трансформації. Рекомендовано регулярно проводити морфологічне та цитогенетичне дослідження кісткового мозку пацієнтів, приблизно кожні 12 місяців.

Інші особливі застереження

Слід позбутися причин тимчасової нейтропенії, таких як вірусні інфекції.

Надходили часті повідомлення про випадки гематурії. Протеїнурія спостерігалася у невеликій кількості пацієнтів. Слід регулярно робити аналізи сечі з метою контролю цих явищ.

Безпека та ефективність застосування препарату новонародженими та пацієнтами з автоімунною нейтропенією не встановлені.

Особливі застереження для пацієнтів з ВІЛ-інфекцією

Кількість клітин крові

Сангено 11 

Необхідно регулярно контролювати абсолютну кількість нейтрофілів (АКН), особливо протягом перших декількох тижнів лікування філграстимом. У деяких пацієнтів спостерігається дуже швидка терапевтична відповідь на початкову дозу філграстиму, що супроводжується значним збільшенням кількості нейтрофілів. Рекомендовано визначати АКН щоденно протягом перших 2-3 днів лікування філграстимом. У подальшому рекомендується вимірювати АКН щонайменше два рази на тиждень протягом перших 2 тижнів і після цього – 1 раз на тиждень або 1 раз через тиждень під час підтримуючої терапії. При переривчастому введенні філграстиму в дозі 30 млн ОД (300 мкг) на добу можливі значні коливання показників АКН з часом. Для визначення мінімального або найнижчого (надир) рівня АКН забір крові рекомендується проводити безпосередньо перед введенням наступної дози філграстиму.

Ризики, пов'язані зі збільшенням доз мієлосупресивних препаратів

Монотерапія філграстимом не запобігає виникненню тромбоцитопенії та анемії, обумовлених мієлосупресивними лікарськими засобами. Оскільки під час лікування філграстимом такі препарати в принципі можуть вводитися пацієнтам у вищих дозах або у більших кількостях, ризик виникнення у пацієнта тромбоцитопенії та анемії також може зростати. Рекомендується регулярно контролювати показники формули крові (див. вище).

Інфекції та злоякісні новоутворення, які спричиняють мієлосупресію

Нейтропенія може розвиватися внаслідок інфільтрації кісткового мозку опортуністичними інфекціями, такими як комплекс *Micobacterium avium*, або внаслідок пухлинного ураження кісткового мозку (лімфома). У хворих із відомою інфільтрацією кісткового мозку інфекційними збудниками або з пухлинними ураженнями кісткового мозку терапію філграстимом для лікування нейтропенії слід проводити одночасно з належною терапією вказаної патології. Механізм дії філграстиму при лікуванні нейтропенії, зумовленої інфільтрацією кісткового мозку інфекційними збудниками або пухлинним ураженням, не встановлений.

Всі пацієнти

Аккофіл містить сорбіт (E420). Пацієнти з рідкісною спадковою непереносимістю фруктози (HFI, англ. *Hereditary fructose intolerance*) не повинні застосовувати цей лікарський засіб, якщо в цьому немає крайньої потреби.

У немовлят та дітей молодшого віку (віком до 2 років) ще не може бути діагностована спадкова непереносимість фруктози (HFI). Ліки (що містять сорбітол/фруктозу), що вводяться внутрішньовенно, можуть бути небезпечними для життя і повинні бути протипоказані цій популяції, за винятком випадків виняткової клінічної необхідності або відсутності альтернативного лікування.

Детальний анамнез симптомів спадкової непереносимості фруктози має бути зібраний у кожного пацієнта до введення цього лікарського засобу.

Аккофіл містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію на дозу, тобто є практично «безнатрієвим».

Захисний ковпачок голки попередньо наповненого шприца містить висушений природний каучук (похідне латексу), який може спричинити тяжкі алергічні реакції.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії

Безпека та ефективність застосування філграстиму в той же день, що і мієлосупресивних цитотоксичних хіміопрепаратів, остаточно не встановлені. Враховуючи чутливість мієлоїдних клітин, що швидко діляться, до мієлосупресивної цитотоксичної хіміотерапії, не рекомендується застосовувати філграстим в інтервалі 24 години до або після препаратів хіміотерапії. Попередні дані, отримані у невеликої кількості пацієнтів, що лікувалися одночасно філграстимом та 5-фторурацилом, вказують на можливе посилення тяжкості нейтропенії.

Потенційна взаємодія з іншими гемопоетичними факторами росту і цитокінами у клінічних дослідженнях ще не вивчалася.

Оскільки літій стимулює вивільнення нейтрофілів, можливе посилення дії філграстиму при одночасному застосуванні. Хоча ця взаємодія спеціально не вивчалася, немає доказів того, що така взаємодія є шкідливою.

4.6 Застосування у період вагітності та годування груддю

Вагітність

Дані про застосування філграстиму вагітними жінками обмежені або відсутні. У дослідженнях на тваринах філграстим продемонстрував репродуктивну токсичність. У кролів, які отримували дози у декілька разів вищі за клінічні, і у яких спостерігалася токсична дія препарату на материнський організм, була зареєстрована підвищена частота ембріональної летальності (див. розділ 5.3). У літературі є повідомлення про те, що філграстим проходить через плацентарний бар'єр у вагітних жінок.

Філграстим не рекомендується застосовувати у період вагітності.

Годування груддю

Невідомо, чи проникає філграстим/метаболіти у грудне молоко людини. Отже ризик для новонароджених/немовлят не можна виключити. Необхідно прийняти рішення про припинення годування груддю або припинення/утримання від застосування філграстиму з урахуванням користі грудного вигодовування для дитини і користі терапії для жінки.

Репродуктивна функція

Філграстим не продемонстрував впливу на репродуктивну функцію або фертильність у самців та самиць щурів (див. розділ 5.3).

4.7 Вплив на здатність керувати транспортними засобами та обслуговувати механізми

Аккофіл може мати незначний вплив на здатність керувати автотранспортом та управляти механізмами

Після застосування препарату Аккофіл можливе запаморочення (див. розділ 4.8).

4.8 Небажані ефекти

Стислий опис профілю безпеки

Найбільш серйозні небажані реакції, які можуть виникати під час прийому філграстиму, включають: анафілактичну реакцію, серйозні небажані явища з боку легень (включаючи інтерстиціальну пневмонію та ГРДС), синдром капілярного витoku, тяжку спленомегалію/розрив селезінки, перетворення на мієлодиспластичний синдром або лейкемію у пацієнтів із тяжкою хронічною нейтропенією (ТХН), реакцію ТПГ (GvHD) у пацієнтів, яким була проведена алогенна трансплантація кісткового мозку або трансплантація клітин-попередників периферичної крові, та серповидно-клітинний криз у пацієнтів із серпоподібноклітинною анемією.

Небажаними реакціями, про які найчастіше повідомлялося, були гіпертермія, скелетно-м'язовий біль (який включає біль у кістках, біль у спині, артралгію, міалгію, біль у кінцівках, скелетно-м'язовий біль, кістково-м'язовий біль у грудях, біль у шиї), анемія, блювання та нудота. Під час клінічних досліджень за участю пацієнтів з онкологічними захворюваннями скелетно-м'язовий біль був слабким або помірним у 10% та тяжким у 3% пацієнтів.

Зведена таблиця побічних реакцій

Самченко І.О.

Дані, наведені в таблицях нижче, описують небажані реакції, про які повідомлялося під час клінічних досліджень, та в спонтанних повідомленнях. У межах кожної групи частоти небажані ефекти представлені у порядку зменшення серйозності.

Оцінка небажаних ефектів базується на таких даних частоти:

Дуже часто: $\geq 1/10$

Часто: від $\geq 1/100$ до $< 1/10$

Нечасто: від $\geq 1/1,000$ до $< 1/100$

Рідко: від $\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$

Тип системи органів MedDRA	Побічні реакції			
	Дуже часто	Часто	Нечасто	Рідко
Інфекції та інвазії		Сепсис Бронхіт Інфекції верхніх дихальних шляхів Інфекції сечовивідних шляхів		
Порушення з боку крові та лімфатичної системи	Тромбоцитопенія Анемія ^е	Спленомегалія ^а Зниження гемоглобіну ^е	Лейкоцитоз ^а	Розрив селезінки ^а Серповидноклітинна анемія з кризом - -
Порушення з боку імунної системи			Реакція "трансплантат проти господаря" ^б Підвищена чутливість ^а Підвищена чутливість	Анафілактична реакція - -
Порушення з боку метаболізму та харчування		Зниження апетиту ^е Збільшення рівня лактатдегідрогенази у крові	Гіперурикемія Збільшення рівня сечової кислоти у крові	Зниження рівня глюкози в крові Псевдоподагра ^а (Хондрокальциноз із відкладенням пірофосфату кальцію) Дисбаланс об'єму рідини
Порушення з боку психіки		Безсоння		
Порушення з боку нервової системи	Головний біль ^а	Запаморочення Гіпестезія Парестезія		
Порушення з боку судинної системи		Гіпотензія Гіпертензія	Венооклюзійна хвороба ^д	Синдром капілярного витoku ^а Аортит
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітини		Кровохаркання Диспное Кашель ^а Орофарингеальний біль ^{а,е} Епістаксис	Гострий респіраторний дистрес-синдром ^а Дихальна недостатність ^а Набряк легень ^а Інтерстиціальне захворювання легень ^а Інфільтрація легень ^а	

та середостіння			Легенева кровотеча Гіпоксія	
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Діарея ^{a,e} Блювання ^{a,e} Нудота ^a	Закреп ^e Біль у ротовій порожнині		
Порушення з боку печінки та жовчного міхура		Підвищення рівня лужної фосфатази в крові Гепатомегалія	Підвищення рівня гаммаглутаміл-трансферази Підвищення рівня аспартат-амінотрансферази	
Порушення з боку шкіри та підшкірної тканини	Алопеція ^a	Висип ^a Еритема	Макуло-папульозний висип	Синдром Світа (гострий фебрильний нейтрофільний дерматоз) Шкірний васкуліт ^a
Порушення з боку скелетної мускулатури та сполучної тканини	Скелетно-м'язовий біль ^c	М'язові спазми	Остеопороз	Зниження щільності кісток Загострення ревматоїдного артриту
Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів		Дизурія Гематурія	Протеїнурія	Розлади сечовипускання Гломерулонефрит
Загальні порушення та реакції в місці введення	Втома ^a Запалення слизових оболонок ^a Гіпертермія	Біль у грудях ^a Астенія ^a Болі ^a Загальне нездужання ^e Периферичний набряк ^г	Реакція в місці введення	
Травми, отруєння та ускладнення, викликані проведенням процедур		Трансфузійна реакція ^e		

^aСм. п. 4.8 Опис окремих небажаних реакцій.

^bПовідомлялося про випадки GvHD та смертей у пацієнтів після алогенної трансплантації кісткового мозку (див. п. 4.8 Опис окремих небажаних реакцій).

^cВключає біль у кістках, біль у спині, артралгію, міалгію, біль у кінцівках, кістково-м'язовий біль, скелетно-м'язовий біль у грудях, біль у шиї.

^d Випадки спостерігалися в постмаркетинговий період у разі застосування філграстиму у пацієнтів, яким була проведена трансплантація кісткового мозку або мобілізація КПК ПК.

^e Небажані явища з найбільшою частотою захворювання у пацієнтів, які отримували філграстим порівняно з плацебо та пов'язані з наслідками основного злоякісного утворення або з цитотоксичною хіміотерапією.

Опис вибраних побічних реакцій

Реакція «трансплантат проти хазяїна»

Повідомлялося про випадки розвитку реакції *«трансплантат проти хазяїна»* та смертей у пацієнтів після алогенної трансплантації кісткового мозку (див. розділи 4.4. та 5.1).

Синдром капілярного витоку

Повідомлялося про синдром капілярного витоку в постмаркетинговий період після використання гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору. Ці явища, як правило, з'являються у пацієнтів із злоякісними патологіями на пізніх стадіях, із сепсисом, які отримували багаторазову хіміотерапію або перенесли аферез (див. розділ 4.4).

Синдром Світа

Повідомлялося про випадки синдрому Світа (гострий фебрильний нейтрофільний дерматоз) у пацієнтів, які отримували філгратим.

Небажані явища з боку легень

Про випадки легневих побічних реакцій, включаючи інтерстиціальну пневмонію, набряк легень та інфільтрацію легень, повідомлялося в межах клінічних та постмаркетингових досліджень. Деякі з цих випадків призвели до дихальної недостатності або гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), які можуть бути летальними (див. розділ 4.4).

Спленомегалія та розрив селезінки

Після прийому філгратиму повідомлялося про випадки спленомегалії та розриву селезінки. Деякі випадки розриву селезінки виявилися смертельними (див. розділ 4.4).

Підвищена чутливість

Реакції гіперчутливості, включаючи анафілаксію, висип, кропив'янку, ангіоневротичний набряк, задишку та артеріальну гіпотензію, що виникають на початковому або подальшому етапі лікування, були зареєстровані у клінічних дослідженнях та у постмаркетинговому досвіді. Загалом, повідомлення були більш поширеними після внутрішньовенного введення. У деяких випадках симптоми повторювалися при повторному застосуванні, що свідчить про причинно-наслідковий зв'язок. Філгратим слід назавжди відмінити пацієнтам, у яких виникла серйозна алергічна реакція.

Шкірний васкуліт

Повідомлялося про шкірний васкуліт у пацієнтів, які отримували філгратим. Механізм васкуліту у пацієнтів, які приймали філгратим, невідомий. У разі довготривалого використання про шкірний васкуліт повідомлялося у 2% пацієнтів із тяжкою хронічною нейтропенією.

Псевдоподагра (хондрокальциноз із відкладенням пірофосфату кальцію)

Повідомлялося про псевдоподагру (хондрокальцинозний пірофосфат) у онкологічних хворих, які отримували філгратим.

Лейкоцитоз

Лейкоцитоз (лейкоцити $> 50 \times 10^9/\text{л}$) спостерігався у 41% нормальних донорів, а транзиторна тромбоцитопенія (тромбоцити $< 100 \times 10^9/\text{л}$) після застосування філгратиму та лейкоферезу спостерігалася у 35% донорів (див. розділ 4.4).

Діти та підлітки

Дані клінічних досліджень у дітей і підлітків показують, що безпека та ефективність філгратиму порівнянна у дорослих та дітей, які отримують цитотоксичну хіміотерапію, що дозволяє припустити, що немає вікової різниці у фармакокінетиці філгратиму. Єдиним систематично повідомленим побічним ефектом був м'язово-скелетний біль, який не відрізняється від досвіду в популяції дорослого населення. Недостатньо даних для подальшої оцінки використання філгратиму у дітей.

Інші особливі групи пацієнтів

Літні пацієнти

Самченко І.І. СР

Між людьми старше 65 років та молодшими дорослими (> 18 років), які отримували цитотоксичну хіміотерапію не спостерігалось жодної суттєвої різниці в безпеці чи ефективності. Клінічний досвід не виявив різниці у відповідях, отриманих у пацієнтів літнього та молодшого віку. Недостатньо даних для оцінки використання лікарського препарату Аккофіл у літніх людей за іншими затвердженими показаннями.

Діти та підлітки з тяжкою хронічною нейтропенією

Повідомлялося про зниження щільності кісткової тканини та остеопороз у дітей і підлітків із тяжкою хронічною нейтропенією, які отримували довготривале лікування із застосуванням філграстиму.

Повідомлення про підозрювані небажані реакції

Дуже важливо повідомляти про підозрювані небажані реакції після отримання реєстраційного посвідчення на лікарський засіб. Це дозволяє проводити безперервний моніторинг співвідношення користі та ризику лікарського засобу. Медиків просять повідомляти про підозрювані небажані реакції через національну систему, зазначену в додатку V.

4.9 Передозування

Ефекти від передозування лікарського препарату Аккофілу не встановлені. При припиненні терапії із застосуванням філграстиму зазвичай спостерігається 50% зниження циркулюючих нейтрофілів у період від 1 до 2 днів, а через 1-7 днів спостерігається повернення до норми.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: імуностимулятори, колонієстимулюючі фактори, АТХ-код: L03AA02.

Аккофіл є біологічним лікарським засобом. Докладна інформація доступна на веб-сторінці Європейського агентства лікарських засобів <http://www.ema.europa.eu>.

Г-КСФ людини – це глікопротеїн, який регулює вироблення та вивільнення нейтрофілів із кісткового мозку. Аккофіл, який містить метіоніл рекомбінантний людський гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (г-metHuG-CSF) (філграстим), викликає виражене підвищення рівня нейтрофілів периферичної крові протягом 24 годин з незначним збільшенням кількості моноцитів. У деяких пацієнтів із ТХН філграстим може також індукувати незначне збільшення кількості циркулюючих еозинофілів та базофілів у порівнянні з вихідними показниками. У деяких із цих пацієнтів може спостерігатися еозинофілія чи базофілія ще до лікування. При рекомендованих дозах підвищення рівня нейтрофілів є дозозалежним. Нейтрофіли, які виробляються у відповідь на прийом філграстиму, демонструють нормальну або покращену функцію, що продемонстрували випробування, пов'язані з хемотаксичною та фагоцитарною функцією. Після закінчення терапії з використанням філграстиму рівень циркулюючих нейтрофілів знижується на 50% у період від 1 до 2 днів, а повернення до нормального рівня відбувається в період від 1 до 7 днів.

Використання філграстиму для лікування пацієнтів, які проходять цитотоксичну хіміотерапію, призводить до значного скорочення частоти випадків, тяжкості та тривалості нейтропенії та фебрильної нейтропенії. Лікування з використанням філграстиму значно скорочує тривалість фебрильної нейтропенії, використання антибіотиків та госпіталізацію після індукційної хіміотерапії при гострому мієлобластному лейкозі або в разі проведення мієлоаблятивної терапії після трансплантації кісткового мозку. Частота випадків підвищення температури та задокументованих інфекцій не знижувалися в жодному випадку. У пацієнтів, які проходили мієлоаблятивну терапію з подальшою трансплантацією кісткового мозку тривалість лихоманки не знижувалася.

Використання філграстиму або окремо, або після хіміотерапії, призводить до мобілізації гемопоетичних клітин-попередників до периферичної крові. Ці аутологічні ГКП ПК можна збирати та вводити шляхом інфузії після вискодозової цитотоксичної терапії або замість, або на додаток до трансплантації кісткового мозку.

Інфузія ГКП ПК прискорює гематopoетичне відновлення, скорочуючи тривалість ризику геморагічних ускладнень та знижуючи необхідність трансфузій тромбоцитів. У реципієнтів алогенних ГКП ПК, мобілізованих філграстимом, спостерігалось значно швидше гематологічне відновлення, яке призводило до значного скорочення часу до відновлення кількості тромбоцитів без замісної терапії в порівнянні з алогенною трансплантацією кісткового мозку.

У межах одного ретроспективного європейського дослідження з метою оцінки використання Г-КСФ після алогенної трансплантації кісткового мозку у пацієнтів з гострими лейкозами припускалася наявність збільшення ризику реакції «трансплантат проти хазяїна», смертності, пов'язаної з лікуванням (англ. *treatment related mortality*, TRM), та смертності в разі введення Г-КСФ. В окремому ретроспективному міжнародному дослідженні у пацієнтів з гострими та хронічними мієлобластними лейкозами не спостерігалось впливу на ризик GvHD, смерті, пов'язаної з трансплантацією та загальну смертність. Мета-аналіз досліджень алогенної трансплантації, включаючи результати 9 проспективних рандомізованих досліджень, 8 ретроспективних досліджень та 1 дослідження випадок-контроль, не виявив впливу на ризики гострої GvHD, хронічної GvHD або на ранню смертність, пов'язану з лікуванням.

Відносний ризик (CI 95%) реакцій трансплантата проти господаря (GvHD) та смертності, пов'язаної з лікуванням (TRM), після лікування Г-КСФ після пересадки кісткового мозку					
Публікація	Період дослідження	№	Гостра GvHD II - IV стадії	Хронічна GvHD	TRM
Мета-аналіз (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Ретроспективне європейське дослідження (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Ретроспективне міжнародне дослідження (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^a Аналіз включає дослідження, пов'язані з трансплантацією кісткового мозку в цей період; в деяких дослідженнях застосовували ГМ-КСФ (гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор)

^b Аналіз включає пацієнтів, яким пересадили кістковий мозок у цей період

Використання філграстиму для мобілізації ПСКК у нормальних донорів перед аlogenною трансплантацією ПСКК

У нормальних донорів доза 10 мкг/кг/добу, яка вводиться підшкірно протягом 4-5 днів поспіль, дозволяє зібрати $\geq 4 \times 10^6$ CD34+ клітин/кг маси тіла реципієнта у більшості донорів після двох лейкоферезів.

Застосування філграстиму пацієнтам, дітям або дорослим, з ТХН (тяжкою вродженою, циклічною та ідіопатичною нейтропенією) спричиняє стійке збільшення абсолютної кількості нейтрофілів у периферичній крові та зниження рівня інфекції та пов'язаних з нею явищ.

Застосування філграстиму у ВІЛ-інфікованих пацієнтів підтримує кількість нейтрофілів у межах норми, дозволяючи вводити протівірусні препарати та/або інші мієлосупресивні препарати за звичайною схемою дозування. Немає жодних доказів того, що у пацієнтів із ВІЛ-інфекцією, яких лікують філграстимом, спостерігається підвищення реплікації ВІЛ.

Як і інші гемопоетичні фактори росту, Г-КСФ виявив *in vitro* стимулюючу дію на ендотеліальні клітини людини.

5.2 Фармакокінетичні властивості

Абсорбція

Після підшкірного введення рекомендованих доз концентрації в сироватці підтримувалися вище 10 нг/мл протягом 8-16 годин.

Розподіл

Об'єм розподілу в крові становить приблизно 150 мл/кг.

Виведення

Кліренс філграстиму відповідає фармакокінетиці першого порядку як після підшкірного, так і після внутрішньовенного введення. Період напіввиведення філграстиму із сироватки крові становить близько 3,5 годин, при цьому швидкість кліренсу становить 0,6 мл/хв/кг. Під час безперервної інфузії Аккофілу у період 28 днів у пацієнтів, яким була проведена аутологічна трансплантація кісткового мозку, не було даних про накопичення лікарського засобу, а період напіввиведення залишався порівняним.

Сангелю Т. І.

Лінійність

Наявна позитивна лінійна кореляція між дозою та концентрацією філграстиму в сироватці крові незалежно від того, вводили його внутрішньовенно чи підшкірно.

5.3 Доклінічні дані з безпеки

Філграстим вивчали в дослідження токсичності багаторазових доз тривалістю до 1 року, в яких виявлено зміни, які можна віднести до очікуваної фармакологічної дії, включаючи підвищення рівня лейкоцитів, мієлоїдну гіперплазію кісткового мозку, екстрамедулярний гранулопоез та збільшення селезінки. Усі ці зміни були оборотними після припинення лікування.

Дія філграстиму на пренатальний розвиток досліджувалася на щурах та кролях. Внутрішньовенне (80 мкг/кг/добу) введення філграстиму кролям протягом періоду органогенезу було токсичним для організму матері та збільшувало кількість випадків спонтанного переривання вагітності, постімплантаційної загибелі плоду та зменшувало кількість народжених живих дитинчат та вагу плоду.

На підставі повідомлених даних щодо іншого препарату філграстиму, подібного до Аккофілу, спостерігалися порівнянні результати плюс збільшення аномалій розвитку плода при дозі 100 мкг/кг/день, яка є токсичною для організму матері та відповідає системній дії, котра приблизно в 50-90 разів перевищує дію, що спостерігалася у пацієнтів, котрі проходили лікування із застосуванням клінічної дози 5 мкг/кг/день. У межах цього дослідження доза, яка не викликає спостережуваних небажаних ефектів ембріо-фетальної токсичності, становила 10 мкг/кг/день, що відповідало системній дії, яка приблизно в 3-5 разів перевищувала дію, яка спостерігалася у пацієнтів, котрі проходили лікування із застосуванням клінічної дози.

У вагітних самиць щура не спостерігалася токсичності для організму матері або для плоду при дозах до 575 мкг/кг/добу. У дитинчат щурів, яким вводили філграстим протягом перинатального періоду та періоду лактації, спостерігалася затримка зовнішньої диференціації та затримка розвитку (≥ 20 мкг/кг/добу) та незначне скорочення показника виживання (100 мкг/кг/добу).

Впливу філграстиму на фертильність у самців та самиць щурів не спостерігалася.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

6.1 Перелік допоміжних речовин

Кислота оцтова льодяна
Натрію гідроксид
Сорбіт (E420)
Полісорбат 80
Вода для ін'єкцій

6.2 Фармацевтичні несумісності

Аккофіл не можна розводити розчинами натрію хлориду.

Розведений філграстим може адсорбуватися скляними та пластиковими матеріалами.

Цей засіб не можна змішувати з іншими лікарськими засобами за винятком зазначених у розділі 6.6.

6.3 Термін придатності

3 роки.

6.4 Особливі застереження щодо зберігання

Зберігати в холодильнику (від 2 °C до 8 °C). Не заморожувати.

Самченко І.І. ФР

Випадковий одноразовий вплив низьких температур не має небажаних наслідків щодо стабільності Аккофілу. У разі дії, яка перевищує 48 години, або в разі заморожування більше одного разу Аккофіл НЕ СЛІД використовувати.

У межах терміну придатності та з метою використання в амбулаторних умовах пацієнт може дістати продукт із холодильника та зберігати при кімнатній температурі (не вище 25 °C) протягом окремого періоду до 15 днів. Після закінчення цього періоду препарат не слід повертати назад у холодильник і слід утилізувати.

Зберігайте попередньо наповнений шприц в зовнішній картонній упаковці для захисту від світла.

Хімічна та фізична стабільність розведеного розчину для інфузій після відкриття упаковки спостерігалася протягом 30 годин при температурі 25 °C $\pm$ 2 °C. Із мікробіологічної точки зору цей продукт слід використати негайно. Якщо він не використаний негайно, за час та умови зберігання після відкриття упаковки до використання відповідає користувач, та загалом вони не повинні перевищувати 30 годин при температурі 25°C $\pm$ 2°C, за винятком випадків, коли розведення проводилось в контрольованих та валідованих асептичних умовах.

6.5 Вигляд та вміст контейнера

Попередньо наповнений шприц із скла типу I з невід'ємно закріпленою голкою з нержавіючої сталі на кінці та надрукованим маркуванням 1/40 для відміток на шкалі від 0,1 мл до 1 мл на циліндрі. Ковпачок голки попередньо наповненого шприца містить сухий натуральний каучук (див. розділ 4.4). Кожен попередньо наповнений шприц містить 0,5 мл розчину.

Кожна упаковка містить один, три, п'ять, сім або десять попередньо наповнених шприців з або без захисного ковпачка голки та ватні тампони, змочені спиртом. Упаковки без блістера призначені для шприців без захисного ковпачка голки. Блістерні упаковки призначені для окремих шприців з попередньо приєднаним захисним ковпачком голки.

На ринку представлені не всі розміри упаковки.

6.6 Особливі застереження щодо утилізації та іншого поводження

У разі необхідності Аккофіл можна розводити 5% глюкозою. Розведення до кінцевої концентрації менше, ніж 0,2 МО (2 мкг)/мл у будь-якому разі не рекомендоване.

Перед використанням слід провести візуальну перевірку розчину. Слід використовувати тільки прозорі розчини без часток. Не збовтувати.

Для пацієнтів, які приймають лікування із застосуванням філграстиму, розведеного до концентрацій нижче 1,5 МО (15 мкг)/мл, слід додавати сироватковий альбумін людини (САЛ) до кінцевої концентрації 2 мг/мл. Наприклад: у кінцевому об'ємі ін'єкції 20 мл загальні дози філграстиму менше 30 МО (300 мкг) слід застосовувати із доданням 0,2 мл розчину 200 мг/мл (20%) сироваткового альбуміну людини.

Аккофіл не містить консервантів. У зв'язку з можливим ризиком зараження мікроорганізмами попередньо наповнені шприци з Аккофілом призначені тільки для одноразового застосування.

При розведенні у 5% розчині глюкози Аккофіл сумісний зі склом та з різними пластиковими матеріалами, включаючи ПВХ, поліолефін (сополімер поліпропілену та поліетилену) та поліпропілен.

Використання попередньо наповненого шприца із захисним ковпачком голки

Саксенов І.Ф.

Захисний ковпачок голки закриває голку після ін'єкції, захищаючи її від пошкодження. Це не заважає нормальному функціонуванню шприца. Натисніть на поршень шприца і **сильно натисніть** наприкінці ін'єкції, щоб переконатися, що шприц залишився порожнім. Міцно тримайте шкіру, поки не завершиться ін'єкція. Підтримуючи тиск на поршень, усуньте шприц від пацієнта. Захисний ковпачок голки закриє голку після відпускання поршня.

Використання попередньо наповненого шприца без захисного ковпачка голки

Введіть дозу відповідно до стандартного протоколу.

Не використовуйте попередньо наповнений шприц, якщо він упав на тверду поверхню.

Утилізація

Будь-який невикористаний продукт або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ, ЯКИЙ МАЄ ДОЗВІЛ НА ДОПУСК НА РИНОК

Аккорд Хелскеа С.Л.У.
Ворлд Трейд Сентр,
Моли де Барселона,
б/н, Едіфісі Ест 6 поверх,
08039 Барселона,
Іспанія

8. НОМЕР (НОМЕРИ) ДОЗВОЛУ (ДОЗВОЛІВ) НА ДОПУСК НА РИНОК

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. ДАТА ВИДАЧІ ПЕРШОГО ДОЗВОЛУ НА ДОПУСК НА РИНОК І ДАТА ПОНОВЛЕННЯ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Дата видачі першого реєстраційного посвідчення: 18.09.2014

Дата останнього поновлення реєстраційного посвідчення: 12 червня 2019 р.

10. ДАТА ПЕРЕВІРКИ АБО ЧАСТКОВОЇ ЗМІНИ ТЕКСТУ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ

Докладна інформація про цей лікарський засіб доступна на веб-сторінці Європейського агентства лікарських засобів: <http://www.ema.europa.eu>

UA/20513/01/01 Bip
22.07.2014

ULOTKA DOŁĄCZONA DO OPAKOWANIA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Accofil® 48 mln j./0,5 ml (0,96 mg/ml) roztwór do wstrzykiwań /do infuzji w ampułko-strzykawce filgrastym

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceutce lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Accofil i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Accofil
3. Jak stosować Accofil
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Accofil
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Accofil i w jakim celu się go stosuje

Co to jest Accofil

Accofil to czynnik wzrostu krwinek białych (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów) należący do grupy leków zwanych cytokinami. Czynniki wzrostu są to białka wytwarzane naturalnie w organizmie, które za pomocą metod biotechnologicznych można wytwarzać i stosować jako leki.

Accofil pobudza szpik kostny do produkcji większej liczby krwinek białych.

Do zmniejszenia liczby krwinek białych (neutropenia) może dojść z kilku powodów.

Neutropenia osłabia zdolność organizmu do zwalczania zakażenia. Accofil pobudza szpik kostny do szybkiego wytwarzania nowych krwinek białych.

Accofil można stosować:

- w celu zwiększenia liczby krwinek białych po chemioterapii, tak aby zapobiec rozwojowi zakażeń;
- w celu zwiększenia liczby krwinek białych po przeszczepieniu szpiku kostnego, tak aby zapobiec rozwojowi zakażeń;
- przed chemioterapią wysokodawkową w celu pobudzenia szpiku kostnego do wytwarzania większej liczby komórek macierzystych, które można pobrać od pacjenta i następnie przeszczepić po zakończeniu leczenia. Komórki macierzyste można pobierać od samego pacjenta lub od dawcy. Przeszczepione komórki macierzyste powracają do szpiku kostnego i wytwarzają komórki krwi;
- w celu zwiększenia liczby krwinek białych u osób chorujących na ciężką postać przewlekłej neutropenii, tak aby zapobiec rozwojowi zakażeń;
- u pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia wirusem HIV w celu ograniczenia ryzyka rozwoju zakażeń.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Accofil

Kiedy nie stosować leku Accofil

- Jeśli pacjent ma uczulenie na filgrastym lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

КОПІЯ ВІДПРА

Савченко І.І.

пріп. 1 з 12

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Accofil należy omówić z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

Przed rozpoczęciem leczenia należy powiedzieć lekarzowi, **jeśli u pacjenta występuje:**

- niedokrwistość sierpowatokrwinkowa; Accofil może powodować przełom sierpowatokrwinkowy;
- osteoporoza (choroba kości).

Podczas stosowania leku Accofil należy powiedzieć lekarzowi jeśli u pacjenta wystąpi:

- ból w okolicy lewej górnej części brzucha (jamy brzusznej), ból po lewej stronie klatki piersiowej lub w okolicy lewej łopatki [mogą to być objawy powiększenia śledziony (splenomegalii) lub nawet jej pęknięcia];
- krwawienie lub zasinienie (mogą to być objawy spadku liczby płytek krwi — małopłytkowości), co może być związane z ograniczeniem zdolności krzepnięcia krwi;
- nagłe oznaki nadwrażliwości, np. wysypka, świąd lub pokrzywka, obrzęk twarzy, ust, języka lub innych części ciała, spłycony oddech, świszczący oddech lub trudności w oddychaniu; mogą to być objawy ciężkiej reakcji alergicznej (nadwrażliwość);
- opuchlizna twarzy lub kostek, krew w moczu lub mocz o brązowym zabarwieniu albo gdy pacjent zaobserwuje, że oddaje mniej moczu niż zwykle (kłębuszkowe zapalenie nerek);
- u pacjentów z nowotworem i u zdrowych dawców rzadko obserwowano zapalenie aorty (duże naczynie krwionośne transportujące krew z serca do reszty organizmu). Objawy mogą obejmować gorączkę, ból brzucha, złe samopoczucie, ból pleców i zwiększenie wartości markerów zapalenia. Jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy należy poinformować o tym lekarza prowadzącego.

Brak odpowiedzi na filgrastym

Jeśli u pacjenta zaobserwuje się brak odpowiedzi lub odpowiedź na leczenie filgrastymem nie będzie się utrzymywała, lekarz zbada tego przyczynę; sprawdzi między innymi, czy u pacjenta nie wytworzyły się przeciwciała neutralizujące działanie filgrastymu.

Lekarz może ściśle kontrolować stan pacjenta, patrz punkt 4 ulotki dla pacjenta.

U pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią może istnieć ryzyko rozwoju raka krwi (białaczka, zespół mielodysplastyczny [MDS]). Pacjent powinien porozmawiać z lekarzem na temat ryzyka wystąpienia choroby nowotworowej krwi i rodzajów badań, które należy wykonywać. Jeśli u pacjenta rozwija się choroba nowotworowa krwi lub istnieje takie prawdopodobieństwo, nie należy stosować leku Accofil, chyba że lekarz to zaleci. Dawcami komórek macierzystych mogą być wyłącznie osoby w wieku od 16 do 60 lat.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania innych leków, które pobudzają wytwarzanie krwinek białych.

Accofil jest jednym z grupy leków, które pobudzają wytwarzanie krwinek białych. Personel medyczny powinien zawsze zapisywać dokładną nazwę stosowanego leku.

Accofil a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża i karmienie piersią

Nie badano stosowania leku Accofil u kobiet w ciąży ani karmiących piersią.

Nie zaleca się stosować leku Accofil podczas ciąży.

Ważne, aby poinformować lekarza:

- jeśli pacjentka jest w ciąży albo karmi piersią;
- jeśli przypuszcza, że może być w ciąży;
- jeśli planuje ciążę.

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia lekiem Accofil, powinna poinformować o tym lekarza.

КОПИЯ ВЕРНА
Стр. 2 з 12
САНЧОНКО І.І.

Podczas stosowania leku Accofil należy przerwać karmienie piersią, chyba że lekarz zaleci inaczej.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Accofil może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Lek ten może wywoływać zawroty głowy.

Zaleca się, aby odczekać i przekonać się, jakie jest samopoczucie po przyjęciu leku Accofil, zanim pacjent podejmie się prowadzenia pojazdu lub obsługiwanie maszyn.

Accofil zawiera sól

Ten lek zawiera również mniej niż 1 mmol sodu (23 mg sodu) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Accofil zawiera sorbitol

Ten lek zawiera 50 mg sorbitolu w każdym ml roztworu. Sorbitol jest źródłem fruktozy. Jeżeli wcześniej stwierdzono u pacjenta (lub jego dziecka) nietolerancję fruktozy, rzadkiej choroby genetycznej, pacjentowi (lub jego dziecku) nie wolno przyjąć leku. U pacjentów z dziedziczną nietolerancją fruktozy organizm nie rozkłada fruktozy zawartej w tym leku, co może spowodować ciężkie działania niepożądane.

Należy poinformować lekarza przed przyjęciem tego leku o tym, że pacjent (lub jego dziecko) ma dziedziczną nietolerancję fruktozy lub, jeżeli dziecko pacjenta nie powinno spożywać dłuższej słodkich pokarmów lub napojów z powodu nudności, wymiotów lub nieprzyjemnych działań niepożądanych, takich jak: wzdęcia, skurcze żołądka lub biegunka.

Alergia na kauczuk naturalny (lateks). Osłonka na igłę w ampułko-strzykawce zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu), która może powodować ciężkie reakcje alergiczne.

3. Jak stosować Accofil

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

W jaki sposób podaje się Accofil i jaka jest dawka leku

Zazwyczaj Accofil podaje się codziennie za pomocą wstrzyknięcia w tkankę leżącą tuż pod skórą (wstrzyknięcie podskórne). Lek można także podawać codziennie za pomocą powolnego wstrzyknięcia w żyłę (infuzja dożylna). Dawka zależy od rodzaju schorzenia i masy ciała pacjenta.

Lekarz poinformuje pacjenta, jaką dawkę leku należy przyjmować.

Pacjenci poddawani przeszczepieniu szpiku kostnego po chemioterapii:

Zazwyczaj pacjent otrzyma pierwszą dawkę leku Accofil co najmniej 24 godziny po chemioterapii lub co najmniej 24 godziny po przeszczepieniu szpiku kostnego.

Pacjent lub osoby opiekujące się pacjentem mogą być przeszkolone jak wykonać wstrzyknięcie podskórne, aby móc kontynuować leczenie w domu. Pacjent nie powinien tego próbować, chyba że został odpowiednio przeszkolony przez swojego lekarza.

Jak długo należy przyjmować Accofil

Accofil należy stosować do czasu powrotu liczby krwinek białych do normy. Regularnie wykonywane będą badania krwi w celu sprawdzenia liczby krwinek białych w organizmie. Lekarz poinformuje pacjenta, jak długo należy przyjmować Accofil.

Stosowanie u dzieci

Accofil stosowany jest u dzieci otrzymujących chemioterapię lub chorujących na ciężką postać neutropenii (znaczące zmniejszenie liczby krwinek białych). Dawkowanie u dzieci otrzymujących chemioterapię jest takie jak u dorosłych.

Informacje o samodzielnym podawaniu leku

Ta część ulotki zawiera informacje na temat samodzielnego wykonania wstrzyknięcia leku Accofil.

Ważne jest, by pacjent nie wykonywał wstrzyknięcia samodzielnie, jeśli nie został odpowiednio przeszkolony przez lekarza prowadzącego lub pielęgniarkę. W razie jakichkolwiek wątpliwości dotyczących samodzielnego wykonania wstrzyknięcia lub jakichkolwiek pytań należy zwrócić się o pomoc do lekarza lub pielęgniarki.

W jaki sposób samodzielnie wykonać wstrzyknięcie leku Accofil?

Lek należy wstrzyknąć w tkankę znajdującą się tuż pod skórą. Taki sposób podania leku nazywa się wstrzyknięciem podskórnym. Wstrzyknięcie należy wykonywać o tej samej porze każdego dnia.

Potrzebny sprzęt

Aby samodzielnie wykonać wstrzyknięcie leku, potrzebne będą:

- ampułko-strzykawka z lekiem Accofil;
- wacik nasączony alkoholem lub innym środkiem dezynfekującym.

Co należy zrobić przed samodzielnym wstrzyknięciem leku Accofil?

Należy upewnić się, że osłona strzykawki pozostaje na miejscu do chwili, aż wszystko będzie gotowe do wykonania wstrzyknięcia.

- Wyjąć ampułko-strzykawkę z lekiem Accofil z lodówki.
- Sprawdzić datę ważności podaną na etykiecie ampułko-strzykawki (EXP). Nie należy używać leku po upływie ostatniego dnia miesiąca wskazanego na opakowaniu lub jeśli lek był przechowywany poza lodówką przez więcej niż 15 dni, albo jeśli ważność leku skończyła się w inny sposób.
- Sprawdzić wygląd leku Accofil. Lek musi mieć postać przezroczystego, bezbarwnego płynu. Jeśli w roztworze widoczne są cząstki, nie wolno używać leku.
- Dla większego komfortu użytkownika ampułko-strzykawkę należy odstawić na 30 minut, by roztwór osiągnął temperaturę pokojową lub potrzymać ampułko-strzykawkę w dłoni przez kilka minut. Nie ogrzewać leku Accofil (np. leku **nie** podgrzewać w kuchence mikrofalowej ani w ciepłej wodzie).
- **Starannie umyć ręce.**
- Umieścić wszystkie przedmioty niezbędne do wykonania wstrzyknięcia (ampułko-strzykawkę z lekiem i wacik nasączony alkoholem) w wygodnym, dobrze oświetlonym miejscu z dobrym dostępem.

Jak przygotować wstrzyknięcie leku Accofil ?

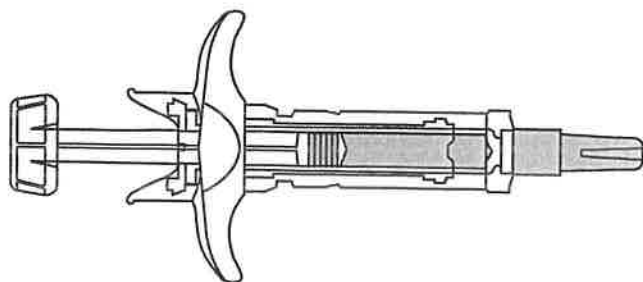
Przed wstrzyknięciem leku Accofil należy wykonać następujące czynności:

Nie używać ampułko-strzykawki, jeśli została upuszczona na twarde podłoże.

Krok 1. Sprawdzić integralność ampułko-strzykawki.

Upewnić się, że ampułko-strzykawka nie jest naruszona ani uszkodzona. Nie używać produktu, jeśli zauważy się uszkodzenie (pęknięcie w strzykawce lub osłonie zabezpieczającej igłę) bądź poluzowanie elementów albo jeśli przed użyciem osłona zabezpieczająca igłę znajduje się w pozycji zabezpieczającej jak na rysunku 9, co wskazuje na uprzednie użycie produktu. Zasadniczo produktu nie należy używać, jeśli różni się od tego na rysunku 1. Wadliwy produkt należy wówczas umieścić w pojemniku na odpady skażone biologicznie (odpady ostre).

Rysunek 1

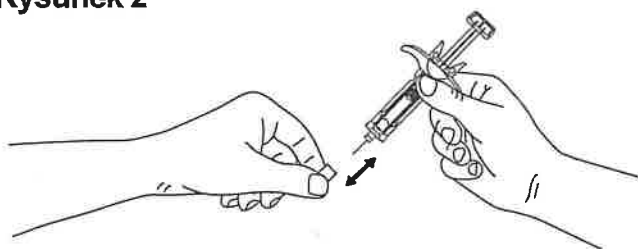


КОПІЯ ВІСНИ
Санченко І.І.

Krok 2. Zdjąć nasadkę ochronną igły.

1. Zdjąć nasadkę ochronną, jak pokazano na rysunku 2. Trzymając w jednej ręce korpus osłony zabezpieczającej igłę tak, aby koniec igły skierowany był na zewnątrz, i nie dotykając tłoka, drugą ręką zdjąć nasadkę ochronną igły. Zdjętą nasadkę ochronną igły umieścić w pojemniku na odpady skażone biologicznie (odpady ostre).
2. W ampulko-strzykawce mogą być widoczne małe pęcherzyki powietrza. Nie jest konieczne usunięcie tych pęcherzyków przed wykonaniem wstrzyknięcia. Wstrzyknięcie roztworu zawierającego pęcherzyki powietrza jest nieszkodliwe.
3. Strzykawka może zawierać więcej płynu niż potrzebne. Korzystając z podziałki znajdującej się na korpusie strzykawki, należy odmierzyć prawidłową dawkę leku Accofil przepisaną przez lekarza. Nadmierną ilość płynu należy wycisnąć poprzez popchnięcie tłoka strzykawki do góry do liczby (ml) odpowiadającej przepisanej dawce leku.
4. Należy ponownie upewnić się, że w strzykawce znajduje się prawidłowa dawka leku Accofil.
5. Ampulko-strzykawka jest gotowa do użytku.

Rysunek 2

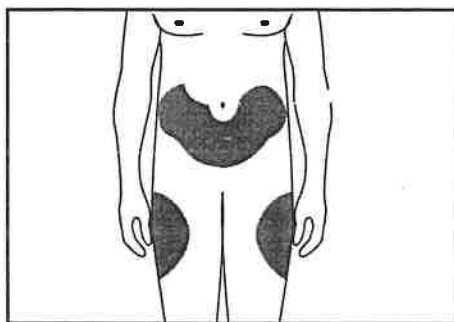


W jakie miejsce należy wstrzyknąć lek?

Nalepszymi miejscami do samodzielnego samodzielnego wykonania wstrzyknięcia są:

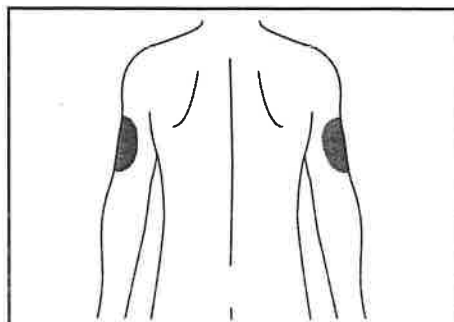
- górne części ud; oraz
- brzuch, z wyjątkiem okolicy pępka (patrz rysunek 3).

Rysunek 3



Jeśli wstrzyknięcie wykonuje inna osoba, może również wstrzyknąć lek w tylną część ramion (patrz rysunek 4).

Rysunek 4



Miejsce wstrzyknięcia leku należy codziennie zmieniać, by uniknąć bólu z powodu powtarzającego się wstrzyknięcia w jednym miejscu.

КОПІЯ ВІДПРА
САНЧЕНКО І.І.

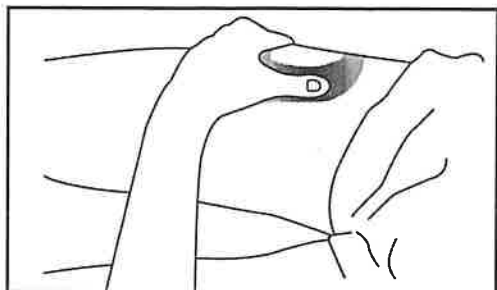
Krok 3. Wbić igłę.

- Między palcami jednej ręki delikatnie ścisnąć skórę w miejscu przeznaczonym do wstrzyknięcia.
- Za pomocą drugiej ręki, nie dotykając główki tłoka, wbić igłę w miejsce wstrzyknięcia (pod kątem 45° do 90°) (patrz rysunki 6 i 7).

W jaki sposób wykonać wstrzyknięcie leku?

Zdezynfekować miejsce wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem, a następnie uchwycić fałd skóry pomiędzy kciuk a palec wskazujący, bez nadmiernego uciskania go (patrz rysunek 5).

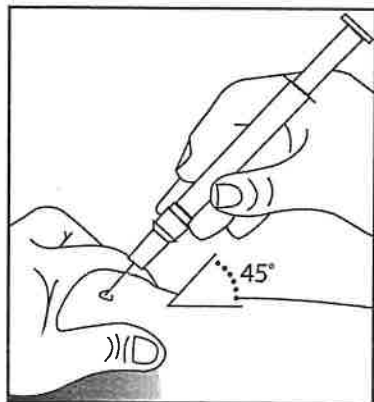
Rysunek 5



Ampułko-strzykawka bez osłony zabezpieczającej igłę

- Wprowadzić igłę przez skórę, zgodnie z instrukcją pielęgniarki lub lekarza (patrz rysunek 6).
- Delikatnie pociągnąć za tłok, aby upewnić się, że nie doszło do przekłucia naczynia krwionośnego. Jeżeli w strzykawce pojawi się krew, należy wyjąć igłę i wykonać ponowne wkłucie w innym miejscu.
- Cały czas trzymając skórę między palcami, powoli i równomiernie naciskać tłok, aż do podania całej dawki i braku możliwości dalszego wciśnięcia tłoka. Nie zwalniać nacisku na tłok.
- Należy wstrzyknąć tylko dawkę przepisaną przez lekarza.
- Po wstrzyknięciu płynu wyjąć igłę nadal naciskając tłok, a następnie zwolnić ucisk skóry.
- Zużytą strzykawkę umieścić w pojemniku na odpady. Jednej strzykawki używać tylko do jednego wstrzyknięcia.

Rysunek 6



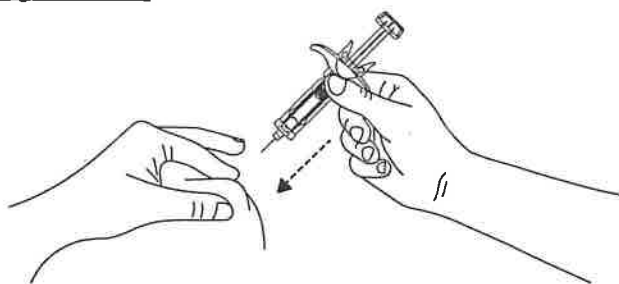
Ampułko-strzykawka z osłoną zabezpieczającą igłę

- Wprowadzić igłę przez skórę, zgodnie z instrukcją pielęgniarki lub lekarza.
- Delikatnie pociągnąć za tłok, aby upewnić się, że nie doszło do przekłucia naczynia krwionośnego. Jeżeli w strzykawce pojawi się krew, należy wyjąć igłę i wykonać ponowne wkłucie w innym miejscu.
- Należy wstrzyknąć tylko dawkę przepisaną przez lekarza zgodnie z instrukcjami podanymi poniżej.

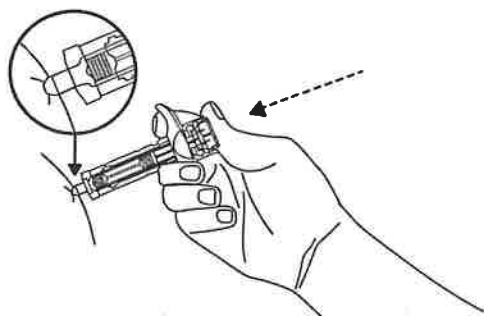
КОПІЯ БІЛЛА

Самченко І.І.

стор. 6 з 12

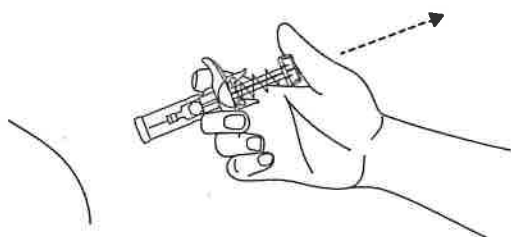
Rysunek 7**Krok 4. Wstrzyknięcie**

Kciuk umieścić na główce tłoka. Nacisnąć tłok i na zakończenie wstrzyknięcia **mocno** go **docisnąć**, aby całkowicie opróżnić zawartość strzykawki (patrz rysunek 8). Skórę odpowiednio przytrzymać do momentu zakończenia wstrzyknięcia.

Rysunek 8**Krok 5: Osłona zabezpieczająca igłę**

Układ bezpieczeństwa zostanie aktywowany, gdy tłok zostanie całkowicie wciśnięty:

- Nie poruszając strzykawką, powoli podnieść kciuk z główki tłoka.
- Tłok wówczas przesunie się do góry za kciukiem a sprężyna wycofa igłę z miejsca wstrzyknięcia do osłony zabezpieczającej igłę (patrz rysunek 9).

Rysunek 9**Uwaga:**

W przypadku jakichkolwiek pytań należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki o pomoc lub poradę.

Usuwanie zużytych strzykawk

Osłona zabezpieczająca igłę zapobiega ukłuciom igłą po użyciu, więc nie jest wymagane zachowanie szczególnych środków ostrożności przy usuwaniu. Strzykawkę usunąć w sposób zgodny ze wskazówkami danymi przez lekarza, pielęgniarkę lub farmaceutę.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Accofil

Nie wolno zwiększać zalecanej dawki leku. Jeśli pacjent zastosował większą niż zalecana dawkę leku Accofil, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie zastosowania leku Accofil

W przypadku pominięcia wstrzyknięcia lub wstrzyknięcia za małej dawki leku należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętych dawek.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy niezwłocznie poinformować lekarza podczas leczenia:

- jeśli u pacjenta wystąpi reakcja alergiczna, w tym osłabienie, spadek ciśnienia krwi, trudności z oddychaniem, obrzęk twarzy (anafilaksja), wysypka skórna, swędząca wysypka (pokrzywka), obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka lub gardła (obrzęk naczynioruchowy) i zadyszka (duszność);
- jeśli u pacjenta wystąpi kaszel, gorączka i trudności z oddychaniem (duszność), ponieważ mogą to być objawy zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS);
- jeśli u pacjenta dojdzie do uszkodzenia nerek (kłębuszkowe zapalenie nerek). U pacjentów otrzymujących filgrastym obserwowano uszkodzenie nerek. Pacjent powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia opuchlizny twarzy lub kostek, krwi w moczu lub moczu o brązowym zabarwieniu lub jeśli zaobserwuje, że oddaje mniej moczu niż zwykle;
- jeśli u pacjenta wystąpi ból w lewej górnej części brzucha, ból pod lewym żebrem lub ból w górnej części ramienia, ponieważ może to być problem ze śledzioną [powiększenie śledziony (splenomegalia) lub pęknięcie śledziony];
- jeśli pacjent jest leczony z powodu ciężkiej przewlekłej neutropenii i występuje u niego krew w moczu (krwiomocz). Lekarz może zlecić regularne badania moczu, jeśli u pacjenta wystąpi takie działanie niepożądane lub jeśli w moczu pacjenta wykryje się białko (białkomocz);
- jeśli u pacjenta wystąpi jedno lub kilka z następujących działań niepożądanych: opuchlizna lub obrzęk, które mogą być związane z zatrzymywaniem wody, trudności oddychaniu, opuchlizna jamy brzusznej i uczucie pełności oraz ogólne uczucie zmęczenia. Te objawy zazwyczaj rozwijają się w szybkim tempie.

Mogą to być objawy występującego zaburzenia zwanego zespołem nieszczelności naczyń włosowatych, powodującego przeciekanie krwi z małych naczyń krwionośnych do ciała i wymagającego pilnej pomocy medycznej.

- jeśli u pacjenta wystąpi łącznie którekolwiek z następujących objawów:
 - gorączka lub dreszcze, albo uczucia zimna, przyspieszona częstość bicia serca, splątanie lub dezorientacja, duszność, bardzo nasilony ból lub dyskomfort, lepka lub spocona skóra.

Mogą to być objawy choroby o nazwie sepsa (inne nazwy: posocznica, zatrucie krwi). Jest to ciężkie zakażenie z ogólnoustrojową reakcją zapalną, które może zagrażać życiu i wymaga pilnej pomocy lekarskiej.

Częstym działaniem niepożądanym obserwowanym podczas stosowania leku Accofil jest ból mięśni lub kości (ból mięśniowo-szkieletowy), który można złagodzić przyjmując standardowe leki przeciwbólowe. U pacjentów poddawanych przeszczepowi komórek macierzystych lub szpiku kostnego może wystąpić choroba „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (GvHD) - jest to reakcja komórek dawcy przeciwko pacjentowi otrzymującemu przeszczep. Objawami są: wysypka na wewnętrznych częściach dłoni lub podeszwach stóp oraz owrzodzenie i otwarte rany w jamie ustnej, jelitach, wątrobie, na skórze lub oczach, w płucach, pochwie i stawach.

U zdrowych dawców komórek macierzystych może wystąpić zwiększenie liczby białych krwinek (leukocytoza) i zmniejszenie liczby płytek krwi, z czym wiąże się osłabienie zdolności krwi do krzepnięcia (małopłytkowość). Będzie to kontrolowane przez lekarza.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- wymioty
- nudności
- nietypowe wypadanie lub przerzedzenie włosów (łysienie)
- zmęczenie
- bolesność i obrzęk błony śluzowej wyściełającej przewód pokarmowy od jamy ustnej do odbytu (zapalenie błony śluzowej)
- zmniejszenie liczby płytek krwi, co zmniejsza zdolność krwi do krzepnięcia (małopłytkowość)
- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość)
- gorączka
- ból głowy
- biegunka

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- zapalenie płuc (zapalenie oskrzeli)
- zakażenie górnych dróg oddechowych
- zakażenie układu moczowego
- zmniejszenie apetytu
- zaburzenia snu (bezsenność)
- zawroty głowy
- zmniejszenie czucia, szczególnie skórnego (niedoczulica)
- mrowienie lub drętwienie rąk lub stóp (parestezje)
- niskie ciśnienie tętnicze krwi (niedociśnienie)
- podwyższone ciśnienie tętnicze krwi (nadciśnienie tętnicze)
- kaszel
- odkrztuszanie krwi (krwiopłucie)
- ból w jamie ustnej i gardle
- krwotoki z nosa
- zaparcia
- ból w jamie ustnej
- powiększenie wątroby (hepatomegalia)
- wysypka
- zaczerwienienie skóry (rumień)
- bolesne skurcze mięśni
- ból podczas oddawania moczu (dyzuria)
- ból w klatce piersiowej
- ból
- uogólnione osłabienie (astenia)
- ogólnie złe samopoczucie
- obrzęk rąk i stóp (obrzęki obwodowe)
- zwiększenie aktywności niektórych enzymów we krwi
- zmiany parametrów biochemicznych krwi
- reakcja poprzetoczeniowa

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób):

- podwyższona liczba krwinek białych we krwi (leukocytoza)
- reakcja alergiczna (nadwrażliwość)
- odrzucenie przeszczepionego szpiku kostnego (choroba „przeszczep przeciwko gospodarzowi”)
- wysoka zawartość kwasu moczowego we krwi, co może wywoływać dnę (hiperurykemia) (zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi)
- uszkodzenie wątroby spowodowane zablokowaniem małych żył w wątrobie (choroba zarostowa żył)
- zaburzenia czynności płuc powodujące duszność (niewydolność oddechowa)
- obrzęk i (lub) płyn w płucach (obrzęk płuc)
- zapalenie płuc (śródmiażdżowa choroba płuc)
- nieprawidłowe wyniki badań RTG płuc (nacieki w płucach)

- krwawienie z płuc (krwotok płucny)
- brak wchłaniania tlenu w płucach (niedotlenienie)
- wysypka skórna z grudkami (wysypka plamisto-grudkowa)
- choroba, w przebiegu której zmniejsza się gęstość kości, przez co stają się one mniej wytrzymałe, bardziej kruche i podatniejsze na złamania (osteoporoza)
- reakcja w miejscu wstrzyknięcia

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 osób):

- zapalenie aorty (duże naczynie krwionośne transportujące krew z serca do reszty organizmu), patrz punkt 2
- nasilone bóle w kościach, klatce piersiowej, jelitach lub stawach (niedokrwistość sierpowatokrwinkowa z przełomem)
- nagła zagrażająca życiu reakcja alergiczna (reakcja anafilaktyczna)
- ból i obrzęk stawów podobny do dny (dna rzekoma)
- zaburzenia regulacji gospodarki wodnej organizmu mogące objawiać się obrzękami (zaburzenia wolemii)
- zapalenie naczyń krwionośnych w skórze
- śliwkowej barwy, wypukłe, bolesne zmiany na kończynach, a niekiedy na twarzy i szyi z towarzyszącą gorączką (zespół Sweeta)
- nasilenie objawów reumatoidalnego zapalenia stawów
- nietypowe zmiany w moczu
- obniżenie gęstości kości

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań

Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać Accofil

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie należy stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu zewnętrznym i na ampułko-strzykawce po terminie ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Strzykawkę można wyjąć z lodówki i przechowywać w temperaturze pokojowej (nie wyższej niż 25°C) przez jeden okres kończący się w trakcie terminu ważności podanego na etykiecie, trwający nie dłużej niż 15 dni. Po upływie tego czasu produktu nie należy ponownie wkładać do lodówki i należy go usunąć.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować leku Accofil, jeśli widoczne jest zmętnienie lub roztwór zmienił barwę lub jeśli zawiera on cząsteczki stałe.

MOZILIENIA
САНЧЕНКО И.И. 
стр. 10 з 12

Nie należy nakładać osłonki na zużyte igły, ponieważ może dojść do przypadkowego ukłucia. Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpady. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Accofil

- Substancją czynną leku jest filgrastym. Każda ampułko-strzykawka zawiera 48 mln jednostek (480 mikrogramów) filgrastymu w 0,5 ml roztworu, co odpowiada 0,96 mg/ml.
- Pozostałe składniki to kwas octowy, sodu wodorotlenek, sorbitol (E420), polisorbitat 80 i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda Accofil i co zawiera opakowanie

Accofil to przezroczysty, bezbarwny roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w ampułko-strzykawce posiadającej podziałkę na cylindrze co 1/40 od 0,1 ml do 1 ml z igłą. Każda ampułko-strzykawka zawiera 0,5 ml roztworu.

Accofil jest dostępny w opakowaniach zawierających 1, 3, 5, 7 i 10 ampułko-strzykawk z zamocowaną osłoną zabezpieczającą igłę lub bez osłony, oraz waciki nasączone alkoholem.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: 07/2023

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

Accofil nie zawiera środków konserwujących. Biorąc pod uwagę możliwe ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego, strzykawki z produktem Accofil są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia.

Przypadkowe jednorazowe narażenie na działanie temperatur prowadzących do zamrażania przez okres do 48 godzin nie ma negatywnego wpływu na stabilność produktu Accofil. Jeśli narażenie było dłuższe niż 48 godzin lub jeśli zamrożenie było wielokrotne, NIE należy używać produktu leczniczego Accofil W celu poprawy identyfikowalności czynników wzrostu kolonii granulocytów, należy wyraźnie odnotować w dokumentacji pacjenta nazwę produktu leczniczego (Accofil) i numer serii podawanego produktu.

Produktu Accofil nie należy rozcieńczać roztworami chlorku sodu. Produktu nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi z wyjątkiem wymienionych poniżej. Rozcieńczony filgrastym może ulegać adsorpcji na szkło i tworzywach sztucznych z wyjątkiem rozcieńczeń wymienionych poniżej.

Jeśli konieczne, Accofil można rozcieńczać w 5% roztworze glukozy. Nigdy nie zaleca się

KOTLET DIFUA
Cainoiko I
стор. 11 з 12

rozcieńczania do końcowego stężenia poniżej 0,2 mln jednostek (2 mg) na ml.

Roztwór należy obejrzeć przed podaniem. Należy stosować tylko klarowne roztwory bez cząstek.

U pacjentów leczonych filgrastymem w stężeniu poniżej 1,5 mln j. (15 µg) na ml, do roztworu należy dodać ludzkiej albuminy osocza (HSA) tak, aby uzyskać końcowe stężenie wynoszące 2 mg/ml. Przykład: Jeśli końcowa objętość wynosi 20 ml, do całkowitej dawki filgrastymu mniejszej niż 30 mln j. (300 µg) należy dodać 0,2 ml 200 mg/ml (20%) roztworu ludzkiej albuminy.

Po rozcieńczeniu w 5% roztworze glukozy, Accofil wykazuje zgodność ze szkłem i różnymi tworzywami sztucznymi, w tym z PCV, poliolefinami (kopolimer polipropylenu i polietylenu) i polipropylenem.

Po rozcieńczeniu

Po rozcieńczeniu: potwierdzono stabilność chemiczną i fizyczną gotowego do użycia rozcieńczonego roztworu do infuzji w ciągu 30 godzin w temperaturze $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt powinien zostać zużyty natychmiast. Jeżeli produkt nie zostanie zużyty bezpośrednio, pomimo aseptycznych i kontrolowanych warunków podczas rozcieńczania, użytkownik bierze odpowiedzialność za czas oraz warunki przechowywania gotowego do użycia produktu leczniczego, co standardowo nie powinno przekraczać 30 godzin w temperaturze $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.

Stosowanie ampułko-strzykawki z osłoną zabezpieczającą igłę

Osłona zabezpieczająca igłę zakrywa igłę po wykonaniu wstrzyknięcia, co zapobiega ukłuciu igłą.

Nie ma to wpływu na normalne działanie strzykawki. Kciuk umieścić na główce tłoka. Nacisnąć tłok i na zakończenie wstrzyknięcia **mocno** go **docisnąć**, aby całkowicie opróżnić zawartość strzykawki. Skórę odpowiednio przytrzymać do momentu zakończenia wstrzyknięcia. Trzymaj strzykawkę nieruchomo i powoli unieś kciuk z główki tłoka. Tłok przesuwa się w górę wraz z kciukiem, a sprężyna cofa igłę z miejsca wkłucia do osłony zabezpieczającej igłę.

Stosowanie ampułko-strzykawki bez osłony zabezpieczającej igłę

Podać dawkę zgodnie ze standardowym protokołem.

Nie używać ampułko-strzykawki, jeśli została upuszczona na twarde podłoże.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

КОПИЯ ДИПЛОМА
САНЧЕНКО И.И. *Gh*

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Accofil 48 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań/ do infuzji w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka zawiera 48 milionów jednostek (MU) (480 mikrogramów) filgrastymu w 0,5 ml (0,96 mg/ml) roztworu do wstrzykiwań lub infuzji).

Filgrastym jest rekombinowanym metionylowanym ludzkim czynnikiem wzrostu kolonii granulocytów wytwarzanym przez *Escherichia coli* (BL21) techniką rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każdy ml roztworu zawiera 50 mg sorbitolu (E420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji w ampułko-strzykawce

Przeźrzysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Accofil jest wskazany w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania neutropenii z gorączką u pacjentów otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi z powodu stwierdzonego nowotworu złośliwego (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych) oraz w celu skrócenia czasu trwania neutropenii u pacjentów poddanych leczeniu mieloablacyjnemu przed przeszczepieniem szpiku, u których występuje zwiększone ryzyko przedłużonej ciężkiej neutropenii.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Accofil są podobne u dorosłych i dzieci otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi.

Accofil jest wskazany do stosowania w celu mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej (ang. *peripheral blood progenitor cells*, PBPC).

U dzieci lub dorosłych pacjentów z ciężką wrodzoną, cykliczną lub idiopatyczną neutropenią z bezwzględną liczbą neutrofili (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ oraz ciężkimi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, długotrwałe podawanie produktu leczniczego Accofil jest wskazane w celu zwiększenia liczby neutrofili i zmniejszenia częstości i czasu trwania objawów związanych z zakażeniem.

Accofil jest wskazany w leczeniu przewlekłej neutropenii (ANC $\leq 1,0 \times 10^9/l$) u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem wirusem HIV, w celu zmniejszenia ryzyka zakażeń bakteryjnych, gdy nie można zastosować innych metod leczenia neutropenii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Accofil należy stosować wyłącznie we współpracy ze specjalistycznym ośrodkiem onkologicznym, posiadającym doświadczenie w leczeniu czynnikiem wzrostu kolonii granulocytów (ang. *granulocyte-colony stimulating factor*, G-CSF) oraz w leczeniu zaburzeń hematologicznych i wyposażonym w odpowiedni sprzęt diagnostyczny. Zabiegi mobilizacji i aferezy należy przeprowadzać we współpracy z ośrodkiem onkologiczno-hematologicznym, posiadającym odpowiednie doświadczenie w tej dziedzinie oraz wyposażonym w sprzęt do prawidłowego monitorowania krwiotwórczych komórek progenitorowych.

Dawkowanie

Chemioterapia lekami cytotoksycznymi

Zalecana dawka filgrastymu wynosi 0,5 mln j./kg mc./dobę (5 mikrogramów/kg mc./dobę). Pierwszą dawkę produktu leczniczego Accofil nie należy podawać co najmniej 24 godziny po chemioterapii cytotoksycznej. W randomizowanych badaniach klinicznych substancję podawano podskórnie w dawce 230 mikrogramów/m²/dobę (4,0 do 8,4 mikrograma/kg/dobę).

Filgrastym należy podawać codziennie, aż do ustąpienia przewidywanego nadiru neutrofili oraz powrotu ich liczby do wartości prawidłowych. Po chemioterapii stosowanej w leczeniu guzów litych, chłoniaków i białaczek limfatycznych przewiduje się, że czas trwania leczenia spełniający wymienione wyżej kryteria wyniesie do 14 dni. Po indukcji i konsolidacji leczenia ostrej białaczki szpikowej czas trwania leczenia może być znacznie dłuższy (do 38 dni) w zależności od rodzaju, dawki i schematu chemioterapii cytotoksycznej.

U pacjentów otrzymujących chemioterapię cytotoksyczną, zazwyczaj 1 do 2 dni po rozpoczęciu leczenia filgrastymem występuje przemijające zwiększenie liczby neutrofili. Jednak aby uzyskać trwałą reakcję kliniczną, nie należy przerywać podawania filgrastymu przed ustąpieniem przewidywanego nadiru i powrotem liczby neutrofili do wartości prawidłowych. Przedwczesne przerwanie leczenia filgrastymem przed osiągnięciem spodziewanego nadiru neutrofili nie jest zalecane.

Pacjenci otrzymujący leczenie mieloablacyjne poprzedzające przeszczepienie szpiku

Zalecana dawka początkowa filgrastymu wynosi 1,0 mln j./kg mc./dobę (10 mikrogramów/kg/dobę). Pierwszą dawkę filgrastymu należy podawać co najmniej 24 godziny po chemioterapii cytotoksycznej i co najmniej 24 godziny po infuzji szpiku kostnego.

Po ustąpieniu nadiru neutrofili dobową dawkę filgrastymu należy dostosować w zależności od zmian liczby neutrofili według następującego schematu:

Liczba neutrofili	Dostosowanie dawki filgrastymu
> 1,0 x 10 ⁹ /L przez 3 kolejne dni	Zmniejszyć do 0,5 mln j. (5 µg/kg mc./dobę)
Następnie, jeśli ANC pozostaje > 1,0 x 10 ⁹ /L przez następne 3 kolejne dni	Przerwać podawanie filgrastymu
Jeśli ANC zmniejszy się do < 1,0 x 10 ⁹ /L w okresie leczenia, dawkę filgrastymu należy ponownie zwiększyć zgodnie z podanymi wyżej wskazówkami	

ANC – bezwzględna liczba neutrofili

Stosowanie w celu mobilizacji PBPC u pacjentów poddawanych leczeniu mielosupresyjnemu lub mieloablacyjnemu przed przeszczepieniem autologicznych komórek PBPC

Zalecana dawka filgrastymu w celu mobilizacji PBPC, gdy lek stosowany jest w monoterapii, wynosi 1,0 mln j./kg/dobę (10 µg/kg mc./dobę) przez 5-7 kolejnych dni. Czas wykonania leukaferazy: 1 lub 2 zabiegi leukaferazy w 5. i 6. dniu, są często wystarczające. W innych sytuacjach konieczne może być wykonanie dodatkowych zabiegów leukaferazy. Podawanie filgrastymu należy kontynuować aż do ostatniej leukaferazy.

Zalecana dawka filgrastymu w mobilizacji PBPC po chemioterapii mielosupresyjnej wynosi 0,5 mln j. (5 $\mu\text{g/kg mc./dobę}$) począwszy od pierwszego dnia po zakończeniu chemioterapii, aż do ustąpienia przewidywanego nadiru neutrofilii oraz powrotu ich liczby do wartości prawidłowych. Leukaferezę należy przeprowadzić w okresie, gdy ANC zwiększa się z $< 0,5 \times 10^9/\text{L}$ do $> 5,0 \times 10^9/\text{L}$. U pacjentów, którzy nie byli w przeszłości poddani intensywnej chemioterapii, jednorazowa leukaferaza jest często wystarczająca. W innych sytuacjach zaleca się wykonanie dodatkowych zabiegów leukaferazy.

Stosowanie w mobilizacji PBPCs u zdrowych dawców przed allogenicznym przeszczepieniem PBPC

W celu mobilizacji PBPC u zdrowych dawców filgrastym należy podawać w dawce 1,0 mln j. (10 $\mu\text{g/kg mc./dobę}$) przez 4-5 kolejnych dni. Leukaferezę należy rozpocząć w 5. dniu i kontynuować do 6. dnia, jeśli jest to konieczne, tak, aby możliwe było pobranie 4×10^6 komórek CD34^+ /kg masy ciała biorcy.

Pacjenci z ciężką przewlekłą neutropenią (ang. severe chronic neutropenia, SCN)

Neutropenia wrodzona

Zalecana dawka początkowa wynosi 1,2 mln j./kg mc./dobę (12 $\mu\text{g/kg mc./dobę}$) jako dawka pojedyncza lub dawki podzielone.

Neutropenia idiopatyczna lub cykliczna

Zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mln j./kg mc./dobę (5 $\mu\text{g/kg mc./dobę}$) jako dawka pojedyncza lub dawki podzielone.

Dostosowanie dawki

Filgrastym należy podawać codziennie w postaci wstrzyknięć podskórnych, aż liczba neutrofilii zwiększy się i będzie się utrzymywać na poziomie większym niż $1,5 \times 10^9/\text{L}$. Po uzyskaniu reakcji na leczenie należy ustalić minimalną skuteczną dawkę leku, zapewniającą utrzymanie tego poziomu. Aby utrzymać odpowiednią liczbę neutrofilii konieczne jest długotrwałe, codzienne podawanie leku. Po 1-2 tygodniach leczenia dawkę początkową można podwoić lub zmniejszyć o połowę w zależności od reakcji danego pacjenta na leczenie. Następnie dawkę można indywidualnie dostosowywać co 1-2 tygodnie tak, aby średnia liczba neutrofilii utrzymywała się pomiędzy $1,5 \times 10^9/\text{L}$ a $10 \times 10^9/\text{L}$. U pacjentów z ciężkimi zakażeniami można rozważyć szybsze zwiększanie dawki. W badaniach klinicznych u 97% pacjentów z reakcją na leczenie pełna odpowiedź wystąpiła po zastosowaniu dawek $\leq 24 \mu\text{g/kg mc./dobę}$. Nie określono bezpieczeństwa długotrwałego podawania filgrastymu w dawkach większych niż $24 \mu\text{g/kg mc./dobę}$ u pacjentów z SCN.

Pacjenci zakażeni wirusem HIV

Odwrócenie neutropenii

Zalecana dawka początkowa filgrastymu to 0,1 mln j./kg mc./dobę (1 $\mu\text{g/kg mc./dobę}$) i może być zwiększona maksymalnie do 0,4 mln j./kg mc./dobę (4 $\mu\text{g/kg mc./dobę}$), gdy liczba neutrofilii osiągnie wartości prawidłowe i może być utrzymana na tym poziomie ($\text{ANC} > 2,0 \times 10^9/\text{L}$). W badaniach klinicznych u ponad 90% pacjentów uzyskano odpowiedź na leczenie tymi dawkami, a odwrócenie neutropenii nastąpiło średnio po 2 dniach.

U niewielkiej liczby pacjentów ($< 10\%$) w celu odwrócenia neutropenii konieczne było podanie dawek do 1,0 mln j./kg mc./dobę (10 $\mu\text{g/kg mc./dobę}$).

Utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilii

Po odwróceniu neutropenii należy ustalić minimalną skuteczną dawkę pozwalającą na utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilii. Zaleca się dostosowanie dawki początkowej i podawanie co drugą dobę 30 mln j./dobę (300 $\mu\text{g/dobę}$). Może być konieczne dalsze dostosowanie dawki w zależności od bezwzględnej liczby neutrofilii w celu utrzymania liczby neutrofilii na poziomie $> 2,0 \times 10^9/\text{L}$. W badaniach klinicznych konieczne było podawanie dawki 30 mln j./dobę (300 $\mu\text{g/dobę}$) przez 1-7 dni w tygodniu w celu utrzymania wartości $\text{ANC} > 2,0 \times 10^9/\text{L}$, przy medianie częstości podawania leku

wynoszącej 3 dni w tygodniu. W celu utrzymania wartości ANC $>2,0 \times 10^9/L$ może być konieczne długotrwałe podawanie leku.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych z filgrastymem uczestniczyła niewielka liczba pacjentów w podeszłym wieku, jednak nie przeprowadzono specjalnych badań z udziałem tej grupy pacjentów i dlatego nie można podać specyficznych zaleceń dotyczących dawkowania u tych pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Badania z zastosowaniem filgrastymu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby wykazują, że profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny jest podobny jak u pacjentów z prawidłową czynnością tych narządów. W tej sytuacji nie ma konieczności dostosowywania dawki.

Stosowanie u dzieci i młodzieży z SCN i nowotworem złośliwym

Sześćdziesiąt pięć procent pacjentów biorących udział w badaniu SCN było w wieku poniżej 18 lat. Skuteczność leczenia była wyraźna w tej grupie wiekowej, która obejmowała większość pacjentów z wrodzoną neutropenią. Brak było różnic w profilach bezpieczeństwa u pacjentów pediatrycznych w wieku dziecięcymleczonych na SCN.

Dane z badań klinicznych prowadzonych z udziałem dzieci i młodzieży wskazują, że bezpieczeństwo stosowania i skuteczność filgrastymu są podobne u dorosłych i dzieci otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi.

Zalecenia dotyczące dawkowania leku u dzieci i młodzieży są takie same jak u dorosłych otrzymujących mielosupresyjną chemioterapię cytotoksyczną.

Sposób podawania

Chemioterapia lekami cytotoksycznymi

Filgrastym można podawać codziennie we wstrzyknięciu podskórnym lub alternatywnie codziennie w 30-minutowej infuzji dożylniej po uprzednim rozcieńczeniu roztworem 5% glukozy (patrz punkt 6.6.). W większości przypadków preferowaną drogą podania jest wstrzyknięcie podskórne. Istnieją pewne dowody pochodzące z badania z zastosowaniem dawki pojedynczej, że podanie dożylne może skracać czas działania leku. Znaczenie kliniczne tej obserwacji w przypadku podawania dawek wielokrotnych jest niejasne. Wybór drogi podania produktu powinien zależeć od indywidualnej sytuacji klinicznej.

Pacjenci otrzymujący leczenie mieloablacyjne poprzedzające przeszczepienie szpiku

Filgrastym można podawać w 30- minutowej lub 24-godzinnej infuzji dożylniej lub w ciągłej 24-godzinnej infuzji podskórnej. Filgrastim należy rozcieńczyć w 20 ml 5% roztworu glukozy (patrz punkt 6.6.).

W celu mobilizacji PBPC u pacjentów poddawanych leczeniu mielosupresyjnemu lub mieloablacyjnemu, po której następuje autologiczny przeszczep PBPC

Stosowanie filgrastymu w celu mobilizacji PBPC, gdy lek podawany jest w monoterapii. Filgrastym może być podawany w postaci ciągłego, 24-godzinnego wlewu lub wstrzyknięcia podskórnego. W przypadku wstrzyknięć filgrastym należy rozcieńczyć w 20 ml 5% roztworu glukozy (patrz punkt 6.6.).

Stosowanie filgrastymu w mobilizacji PBPC po chemioterapii mielosupresyjnej

Filgrastym należy podawać w postaci wstrzyknięć podskórnych.

Stosowanie filgrastymu w mobilizacji PBPC u zdrowych dawców przed allogenicznym przeszczepem PBPC

Filgrastym należy podawać w postaci wstrzyknięć podskórnych.

Pacjenci z ciężką przewlekłą neutropenią (SCN)

W przypadku neutropenii wrodzonej, idiopatycznej lub cyklicznej, filgrastym należy podawać w postaci wstrzyknięć podskórnych.

Pacjenci z zakażeniem wirusem HIV

W celu odwrócenia neutropenii i utrzymania prawidłowej liczby neutrofili filgrastym należy podać we wstrzyknięciu podskórnym.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowaniaIdentyfikowalność

W celu poprawy identyfikacji biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu leczniczego.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności w poszczególnych wskazaniachNadwrażliwość

U pacjentów leczonych filgrastymem obserwowano nadwrażliwość, łącznie z reakcjami anafilaktycznymi na wczesnych lub późniejszych etapach leczenia. U pacjentów z klinicznie istotnymi reakcjami anafilaktycznymi należy trwale zaprzestać leczenia filgrastymem. Filgrastymu nie należy podawać pacjentom z nadwrażliwością na filgrastym lub pegfilgrastym.

Działania niepożądane dotyczące płuc

Po podawaniu G-CSF zgłaszano występowanie działań niepożądanych w obrębie płuc, zwłaszcza śródmiąższową chorobę płuc. Pacjenci z naciekami w płucach lub zapaleniem płuc w niedawnej przeszłości mogą być w grupie większego ryzyka. Wystąpienie takich objawów płucnych, jak kaszel, gorączka i duszność wraz z objawami radiologicznymi świadczącymi o naciekach w płucach i pogorszeniem czynności płuc mogą świadczyć o rozwijającym się zespole ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (ang. *Acute Respiratory Distress Syndrome*, ARDS). Należy przerwać podawanie filgrastymu i zastosować odpowiednie leczenie.

Kłębuszkowe zapalenie nerek

U pacjentów otrzymujących filgrastym i pegfilgrastym zgłaszano występowanie kłębuszkowego zapalenia nerek. Na ogół kłębuszkowe zapalenie nerek ustępowało po zmniejszeniu dawki filgrastymu i pegfilgrastymu lub po zaprzestaniu ich podawania. Zaleca się monitorowanie wyników badania moczu.

Zespół nieszczelności naczyń włosowatych

Wystąpienie zespołu nieszczelności naczyń włosowatych, które może zagrażać życiu, jeśli jego leczenie jest opóźnione, zostało zaobserwowane po podaniu czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i charakteryzuje się on hipoalbuminemią, obrzękiem i hemokoncentracją (zwiększeniem liczby erytrocytów). Pacjenci, u których wystąpiły objawy zespołu nieszczelności naczyń włosowatych, powinni być poddani uważnej obserwacji i standardowemu leczeniu objawowemu, które może się wiązać również z koniecznością intensywnej terapii (patrz punkt 4.8).

Powiększenie i pęknięcie śledziony

Po zastosowaniu filgrastymu zarówno u pacjentów, jak i u zdrowych ochotników obserwowano na ogół przebiegające bezobjawowo przypadki powiększenia oraz pęknięcia śledziony. Niektóre przypadki pęknięcia śledziony były śmiertelne. Dlatego należy uważnie monitorować wielkość śledziony (np. w badaniu fizykalnym, ultrasonograficznym). Należy wziąć pod uwagę możliwość pęknięcia śledziony u zdrowych ochotników i (lub) pacjentów zgłaszających ból w lewej górnej części

brzucha lub górnej części barku Zmniejszenie dawki filgrastymu powodowało spowolnienie lub zatrzymanie dalszego powiększania śledziony u pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią, a u 3% pacjentów konieczne było wykonanie splenektomii.

Wzrost komórek nowotworowych

Czynnik wzrostu kolonii granulocytów może pobudzać wzrost komórek szpikowych *in vitro* i podobne działania obserwuje się *in vitro* w przypadku niektórych komórek pozaszpikowych.

Zespół mielodysplastyczny lub przewlekła białaczka szpikowa

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności filgrastymu u pacjentów z zespołem mielodysplastycznym lub przewlekłą białaczką szpikową. Filgrastym nie jest wskazany do stosowania w leczeniu tych chorób. Należy zwrócić szczególną uwagę na zróżnicowanie przemiany blastycznej w przewlekłej białaczce szpikowej od przemiany blastycznej w ostrej białaczce szpikowej.

Ostra białaczka szpikowa

Ze względu na ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku u pacjentów z wtórną AML, podczas podawania filgrastymu należy zachować ostrożność. Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności filgrastymu u pacjentów w wieku <55 lat z ostrą białaczką szpikową *de novo* i dobrze rokującymi zmianami cytogenetycznymi [t (8; 21), t (15; 17), i inv (16)].

Małopłytkowość

U pacjentów otrzymujących filgrastym zgłaszano przypadki małopłytkowości. W związku z tym u pacjentów należy ściśle monitorować liczbę płytek krwi, szczególnie podczas pierwszych kilku tygodni leczenia filgrastymem. Należy rozważyć tymczasowe przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki filgrastymu u pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią, u których rozwinęła się małopłytkowość (liczba płytek krwi < $100 \times 10^9/L$).

Leukocytoza

U mniej niż 5% pacjentów z nowotworem otrzymujących filgrastym w dawkach większych niż 0,3 mln j./kg mc./dobę (3 $\mu g/kg$ mc./dobę) obserwowano liczbę białych krwinek wynoszącą $100 \times 10^9/L$ lub więcej. Nie zgłaszano działań niepożądanych związanych bezpośrednio z leukocytozą tego stopnia. Biorąc jednak pod uwagę ryzyko związane z ciężką leukocytozą, podczas leczenia filgrastymem należy regularnie oznaczać liczbę białych krwinek. Jeśli liczba leukocytów będzie większa niż $50 \times 10^9/L$ po wystąpieniu przewidywanego nadiru, należy natychmiast przerwać podawanie filgrastymu. W przypadku podawania filgrastymu w celu mobilizacji PBPC produkt należy odstawić lub zmniejszyć jego dawkę, jeśli liczba leukocytów będzie większa niż $> 70 \times 10^9/L$.

Immunogenność

Tak jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, istnieje możliwość działania immunogennego. Szybkość wytwarzania przeciwciał przeciwko filgrastymowi jest na ogół mała. Występują przeciwciała wiążące czego należy oczekiwać dla wszystkich substancji biologicznych; obecnie nie kojarzy się ich jednak z aktywnością neutralizującą.

Zapalenie aorty

Zgłaszano zapalenie aorty po podaniu czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) zdrowym ochotnikom i pacjentom z nowotworami złośliwymi. Zaobserwowane objawy obejmują gorączkę, ból brzucha, złe samopoczucie, ból pleców i zwiększenie wartości markerów zapalenia (np. białko C-reaktywne i liczba białych krwinek). W większości przypadków zapalenie aorty zdiagnozowano za pomocą tomografii komputerowej i zwykle ustępowało ono po odstawieniu G-CSF. Patrz także punkt 4.8.

Specjalne środki ostrożności u pacjentów z cechą sierpowatokrwinkowości i niedokrwistością sierpowatokrwinkową

U pacjentów z cechą sierpowatokrwinkowości lub niedokrwistością sierpowatokrwinkową zgłaszano występowanie przełomów sierpowatokrwinkowych, prowadzących w niektórych przypadkach do zgonu. Lekarze powinni zachować ostrożność podczas przepisywania filgrastymu pacjentom z cechą sierpowatokrwinkowości lub niedokrwistością sierpowatokrwinkową.

Osteoporoza

U pacjentów ze współistniejącymi chorobami kości o typie osteoporozy otrzymujących ciągłe leczenie filgrastymem przez ponad 6 miesięcy może być wskazane kontrolowanie gęstości kości.

Specjalne środki ostrożności u pacjentów z nowotworami złośliwymi

Filgrastymu nie należy stosować w celu zwiększenia dawki chemoterapii lekami cytotoksycznymi poza ustalone schematy dawkowania.

Ryzyko związane ze zwiększeniem dawki chemioterapii

Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów otrzymujących chemioterapię w dużych dawkach, ponieważ nie wykazano, by takie postępowanie dało lepsze wyniki leczenia nowotworu, a zwiększenie dawki chemioterapeutyków może prowadzić do nasilenia działań toksycznych, w tym dotyczących serca, płuc, układu nerwowego i skóry (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego poszczególnych chemioterapeutyków).

Wpływ chemioterapii na erytrocyty i trombocyty

Leczenie filgrastymem w monoterapii nie wyklucza wystąpienia małopłytkowości i niedokrwistości wywołanych stosowaniem chemioterapii substancjami o działaniu mielosupresyjnym. Ze względu na możliwość zwiększenia dawki chemioterapii (np. otrzymywania pełnych dawek zgodnie z zaleconym schematem dawkowania) u pacjenta może zwiększać się ryzyko trombocytopenii i niedokrwistości. Zaleca się regularne kontrolowanie liczby płytek krwi i hematokrytu. Należy zachować szczególną ostrożność podczas monoterapii lub leczenia skojarzonego lekami chemioterapeutycznymi, o których wiadomo, że wywołują ciężką małopłytkowość.

Wykazano, że zastosowanie komórek progenitorowych krwi obwodowej zmobilizowanych filgrastymem zmniejsza nasilenie i czas trwania trombocytopenii po chemioterapii mielosupresyjnej lub mieloablacyjnej.

Zespół mielodysplastyczny i ostra białaczka szpikowa u chorych na raka piersi i płuc

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zanotowano, że zespół mielodysplastyczny (MDS) i ostra białaczka szpikowa (AML) były związane ze stosowaniem pegfilgrastymu, alternatywnego leku zawierającego G-CSF, w połączeniu z chemioterapią i (lub) radioterapią u pacjentów z rakiem piersi i płuc. Nie zaobserwowano podobnego związku między filgrastymem a MDS/AML. Niemniej jednak pacjentów z rakiem piersi i pacjentów z rakiem płuc należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych MDS/AML.

Inne specjalne środki ostrożności

Nie zbadano działania filgrastymu u pacjentów ze znacznie zmniejszoną liczbą mieloidalnych komórek progenitorowych. Filgrastym działa głównie na prekursorów neutrofilii, powodując zwiększenie liczby neutrofilii. Dlatego u pacjentów ze zmniejszoną liczbą prekursorów neutrofilii reakcja na leczenie może być słabsza (np. u osób otrzymujących intensywną radioterapię lub chemioterapię, lub u pacjentów z naciekami nowotworowymi szpiku).

U pacjentów otrzymujących chemioterapię w dużych dawkach przed przeszczepem zgłaszano niekiedy zaburzenia naczyń, w tym chorobę zarostową żył i zaburzenia objętości płynów.

Zgłaszano przypadki wystąpienia choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (ang. *Graft versus Host Disease*, GvHD) i zgonów u pacjentów otrzymujących G-CSF po allogenicznym przeszczepie szpiku kostnego (patrz punkt 4.8 i 5.1).

Zwiększenie aktywności krwiotwórczej szpiku w odpowiedzi na leczenie czynnikiem wzrostu było związane z przemijającymi nieprawidłowymi wynikami obrazowania kości. Należy brać to pod uwagę podczas interpretowania wyników badań obrazowych kości.

Specjalne środki ostrożności u pacjentów poddawanych mobilizacji PBPC

Mobilizacja

Brak prospektywnych, randomizowanych badań porównujących dwie zalecane metody mobilizacji (filgrastym w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią lekami mielosupresyjnymi) w tej samej populacji pacjentów. Stopień zróżnicowania pomiędzy poszczególnymi pacjentami oraz pomiędzy wynikami badań laboratoryjnych komórek CD34⁺ utrudnia bezpośrednie porównanie wyników różnych badań. Z tego względu trudno jest zalecić optymalną metodę. Wybór metody mobilizacji należy rozważyć w kontekście ogólnych celów leczenia dla danego pacjenta.

Wczesniejsze leczenie produktami cytotoksycznymi

U pacjentów, którzy wcześniej przebyli bardzo intensywne leczenie mielosupresyjne, może nie występować wystarczająca mobilizacja komórek PBPC, umożliwiająca uzyskanie zalecanej minimalnej liczby komórek ($\geq 2,0 \times 10^6$ komórek CD34⁺/kg) lub przyspieszenia regeneracji płytek krwi w tym samym stopniu.

Niektóre leki cytotoksyczne wykazują szczególne działanie toksyczne na pulę krwiotwórczych komórek progenitorowych i mogą negatywnie wpływać na mobilizację komórek progenitorowych. Leki, takie jak melfalan, karmustyna (BCNU) i karboplatyna, podawane przez dłuższy czas przed próbami mobilizacji komórek progenitorowych, mogą zmniejszać liczbę tych komórek. Wykazano jednak, że podawanie melfalanu, karboplatyny lub karmustyny (BCNU) razem z filgrastymem powoduje skuteczną mobilizację komórek progenitorowych. Jeśli przewiduje się przeszczep PBPC zaleca się, by zabieg mobilizacji komórek macierzystych planować na wczesnym etapie leczenia pacjenta. U tych pacjentów należy zwrócić szczególną uwagę na liczbę mobilizowanych komórek progenitorowych przed zastosowaniem chemioterapii w dużych dawkach. Jeśli liczba komórek progenitorowych jest niewystarczająca, zgodnie z podanymi wyżej kryteriami, należy rozważyć alternatywne metody leczenia bez udziału komórek progenitorowych.

Ocena liczby komórek progenitorowych

Podczas oceny liczby pobranych komórek progenitorowych u pacjentów leczonych filgrastymem należy zwrócić szczególną uwagę na metodę oceny ilościowej. Wyniki analizy liczby komórek CD34⁺ metodą cytometrii przepływowej różnią się w zależności od dokładności zastosowanej metody liczenia komórek i zalecenia dotyczące liczby komórek ustalone na podstawie wyników badań. Analiza statystyczna związku pomiędzy liczbą przeszczepionych komórek CD34⁺ a szybkością regeneracji płytek krwi po chemioterapii w dużych dawkach wskazuje na istnienie złożonej, lecz ciągłej zależności.

Zalecenie minimalnej liczby $\geq 2,0 \times 10^6$ komórek CD34⁺/kg zostało sformułowane na podstawie opublikowanych wyników doświadczeń opisujących zadowalającą odnowę hematologiczną. Uzyskanie większej liczby komórek wydaje się korelować z szybszą regeneracją, a mniejszej liczby - z wolniejszą regeneracją.

Specjalne środki ostrożności u zdrowych dawców poddanych mobilizacji komórek progenitorowych

Mobilizacja PBPC nie zapewnia bezpośrednich korzyści klinicznych dla zdrowych dawców i należy ją rozważyć wyłącznie w przypadku allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych.

Mobilizację PBPC należy rozważyć wyłącznie u dawców, którzy spełniają prawidłowe kliniczne i laboratoryjne kryteria dla dawców komórek macierzystych ze szczególnym uwzględnieniem wyników badań hematologicznych i chorób zakaźnych. Nie oceniono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności filgrastymu u zdrowych dawców w wieku poniżej 16 lat lub powyżej 60 lat.

U 35% badanych pacjentów obserwowano przemijającą małopłytkowość (płytki krwi $< 100 \times 10^9/L$) po podaniu filgrastymu i wykonaniu leukaferazy. Wśród tych pacjentów zgłoszono dwa przypadki, w których liczba płytek krwi wyniosła $< 50 \times 10^9/L$, co przypisywano zabiegowi leukaferazy.

Jeśli konieczne jest wykonanie więcej niż jednego zabiegu leukaferazy, należy zwrócić szczególną uwagę na dawców z liczbą płytek krwi $< 100 \times 10^9/L$ przed wykonaniem leukaferazy; w zasadzie

leukaferazy nie należy przeprowadzać, jeśli liczba płytek krwi wynosi $< 75 \times 10^9/L$.

Leukaferazy nie należy wykonywać u dawców, którzy przyjmują leki przeciwzakrzepowe ani u osób, u których stwierdzono zaburzenia hemostazy. Dawców otrzymujących czynniki wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) w celu mobilizacji PBPC należy kontrolować do czasu powrotu do normy parametrów hematologicznych.

Specjalne środki ostrożności u biorców allogenicznych PBPC zmobilizowanych filgrastymem

Obecnie dostępne dane wskazują, że interakcje immunologiczne pomiędzy allogenicznym przeszczepem PBPC a biorcą mogą mieć związek ze zwiększonym – w porównaniu do przeszczepu szpiku kostnego – ryzykiem ostrej i przewlekłej choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” GvHD.

Specjalne środki ostrożności u pacjentów z SCN

Filgrastymu nie należy podawać pacjentom z ciężką wrodzoną neutropenią, u których rozwinię się białaczka lub którzy wykazują oznaki rozwoju białaczki.

Morfologia krwi

Występują również inne zmiany dotyczące komórek krwi, w tym niedokrwistość i przemijające zwiększenie liczby komórek progenitorowych mieloidalnych, co powoduje konieczność ścisłej kontroli liczby komórek.

Przekształcenie w białaczkę lub zespół mielodysplastyczny

Należy zachować szczególną ostrożność podczas diagnozowania ciężkich przewlekłych neutropenii, różniąc je od innych zaburzeń układu krwiotwórczego, takich jak niedokrwistość aplastyczna, mielodysplazja i białaczka szpikowa. Przed leczeniem należy wykonać pełną morfologię krwi z rozmazem i określeniem liczby płytek oraz mielogram i badanie kariotypu.

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z SCN leczonych filgrastymem odnotowano niewielką częstość występowania (około 3%) zespołów mielodysplastycznych (ang. *myelodysplastic syndromes*, MDS) lub białaczki. Obserwacja ta dotyczyła wyłącznie pacjentów z wrodzoną neutropenią. MDS i białaczki są naturalnym powikłaniem choroby podstawowej, a ich związek z leczeniem filgrastymem jest niepewny. W podgrupie około 12% pacjentów z prawidłowym wynikiem badań cytogenetycznych przed rozpoczęciem leczenia, powtórne rutynowe badanie wykazało nieprawidłowości, w tym monosomię 7. Obecnie nie jest jasne, czy długotrwałe leczenie pacjentów z SCN predysponuje do wystąpienia nieprawidłowości cytogenetycznych, przejścia w MDS lub białaczkę. Zaleca się regularne morfologiczne i cytogenetyczne badania szpiku kostnego (co około 12 miesięcy).

Inne specjalne środki ostrożności

Należy wykluczyć takie przyczyny przemijającej neutropenii, jak zakażenia wirusowe.

U pacjentów często występował krwimocz, a u niewielkiej liczby pacjentów – białkomocz. Z tego względu należy regularnie wykonywać badanie moczu.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u noworodków i pacjentów z neutropenią autoimmunologiczną.

Specjalne środki ostrożności u pacjentów zakażonych wirusem HIV

Morfologia krwi

Należy ściśle kontrolować bezwzględną liczbę neutrofilów (ANC), zwłaszcza podczas kilku pierwszych tygodni leczenia filgrastymem. U niektórych pacjentów następuje bardzo szybka reakcja na leczenie, ze znacznym zwiększeniem liczby neutrofilów po podaniu początkowej dawki filgrastymu. Zaleca się, by przez pierwsze 2-3 dni podawania filgrastymu codziennie oznaczać ANC. W późniejszym okresie zaleca się, by ANC było oznaczane co najmniej dwa razy w tygodniu przez pierwsze dwa tygodnie, a

następnie raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie w okresie leczenia podtrzymującego. Podczas stosowania przerywanych dawek wynoszących 30 mln j. (300 mikrogramów) filgrastymu na dobę mogą z czasem wystąpić znaczne wahania ANC. Aby stwierdzić wartości minimalne lub nadir ANC u danego pacjenta, zaleca się pobieranie krwi do badań bezpośrednio przed podaniem zaplanowanej dawki filgrastymu.

Ryzyko związane ze zwiększeniem dawki leków mielosupresyjnych

Leczenie filgrastymem w monoterapii nie wyklucza wystąpienia trombocytopenii i niedokrwistości wywołanych przyjmowaniem leków mielosupresyjnych. Ze względu na możliwość podawania większych dawek lub większej liczby tych produktów leczniczych podczas leczenia filgrastymem u pacjenta może zwiększać się ryzyko małopłytkowości i niedokrwistości. Zaleca się regularne kontrolowanie morfologii krwi (patrz wyżej).

Zakażenia i nowotwory złośliwe powodujące mielosupresję

Neutropenia może być spowodowana naciekaniem szpiku przez zakażenia oportunistyczne, takie jak zakażenia wywołane przez *Mycobacterium avium complex* lub przez nowotwory złośliwe, takie jak chłoniaki. U pacjentów z zakażeniami lub nowotworami złośliwymi naciekającymi szpik kostny, oprócz podawania filgrastymu w leczeniu neutropenii należy rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia choroby podstawowej. Nie określono w dobrym stopniu wpływu filgrastymu na neutropenię wywołaną zakażeniami lub nowotworami złośliwymi naciekającymi szpik kostny.

Wszyscy pacjenci

Produkt leczniczy Accofil zawiera sorbitol (E420). Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy (HFI, ang. Hereditary fructose intolerance) nie mogą przyjmować tego produktu, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Niemowlęta i małe dzieci (poniżej 2. roku życia) mogą jeszcze nie mieć zdiagnozowanej dziedzicznej nietolerancji fruktozy (HFI). Leki (zawierające sorbitol/fruktozę) podawane dożylnie mogą zagrażać życiu i powinny być przeciwwskazane w tej populacji, chyba że istnieje wyjątkowa potrzeba kliniczna lub brak jest dostępnej alternatywy leczenia.

Przed podaniem tego produktu leczniczego od każdego pacjenta powinna być zebrana szczegółowa historia dotycząca symptomów HFI.

Accofil zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, tzn. lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Osłonka na igłę w ampułko-strzykawce zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu), która może powodować ciężkie reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie określono ostatecznie bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności filgrastymu podawanego w tym samym dniu co chemioterapia cytotoksyczna o działaniu mielosupresyjnym. Biorąc pod uwagę wrażliwość szybko dzielących się komórek mieloidalnych na chemioterapię cytotoksyczną o działaniu mielosupresyjnym, nie zaleca się stosowania filgrastymu w okresie od 24 godzin przed rozpoczęciem i do 24 godzin po zakończeniu chemioterapii. Wstępne dane pochodzące od niewielkiej liczby pacjentów leczonych jednocześnie filgrastymem i 5-fluorouracylem wskazują, że może dojść do nasilenia neutropenii.

Dotychczas nie przeprowadzono jeszcze badań klinicznych dotyczących możliwych interakcji z innymi krwiotwórczymi czynnikami wzrostu i cytokinami.

Lit sprzyja uwalnianiu neutrofili i dlatego może nasilać działanie filgrastymu. Chociaż nie przeprowadzono jeszcze formalnych badań nad tą interakcją, brak dowodów na jej szkodliwość.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone ilości danych dotyczących stosowania filgrastymu u kobiet w ciąży. Obserwowano zwiększoną częstość występowania utraty zarodków u królików po podaniu wysokich wielokrotności ekspozycji klinicznej oraz w warunkach toksyczności dla matki (patrz punkt 5.3). Istnieją doniesienia w literaturze o przenikaniu filgrastymu przez łożysko u kobiet w ciąży.

Stosowanie filgrastymu w okresie ciąży nie jest zalecane.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy filgrastym/metabolity przenikają do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt. Konieczne jest podjęcie decyzji o zaprzestaniu karmienia piersią lub zaprzestaniu/wstrzymaniu leczenia filgrastymem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia matki.

Płodność

Filgrastym nie wpłynął na płodność ani zdolność reprodukcyjną samców i samic szczurów (patrz punkt 5.3)

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Accofil może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Po podaniu produktu Accofil mogą u pacjenta wystąpić zawroty głowy (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najpoważniejsze działania niepożądane mogące wystąpić podczas leczenia filgrastymem obejmują: reakcję anafilaktyczną, ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczące płuc (w tym śródmiąższowe zapalenie płuc i ARDS), zespół nieszczelności naczyń włosowatych, ciężką splenomegalię lub pęknięcie śledziony, transformację do zespołu mielodysplastycznego lub białaczki u pacjentów z SCN, GvHD u pacjentów poddawanych alogenicznemu przeszczepieniu szpiku kostnego lub przeszczepieniu komórek progenitorowych krwi obwodowej oraz u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to gorączka, bóle mięśniowo-kostne (w tym bóle kości, bóle dolnego odcinka kręgosłupa, bóle stawów, bóle mięśni, bóle kończyn, bóle mięśniowo-kostne, bóle mięśniowo-kostne w obrębie klatki piersiowej, bóle szyi), niedokrwistość, wymioty i nudności. W badaniach klinicznych pacjentów z chorobą nowotworową bóle mięśniowo-kostne były łagodne lub umiarkowane u 10%, a ciężkie u 3% pacjentów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Dane w tabelach poniżej opisują działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych i w zgłoszeniach spontanicznych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Ocena działań niepożądanych uwzględnia następujące dane dotyczące częstości występowania:

Bardzo często: $\geq 1/10$

Często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Niezbyt często: $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$

Rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane			
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Sepsa Zapalenie oskrzeli Zakażenie górnych dróg oddechowych Zakażenie układu moczowego		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość Niedokrwistość ^c	Splenomegalia ^a Zwiększenie stężenia hemoglobiny ^c	Leukocytoza ^a	Pęknięcie śledziony ^a Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa z przełomem
Zaburzenia układu immunologicznego			Choroba „przeszczep przeciwko gospodarzowi” ^b Nadwrażliwość ^a Nadwrażliwość na lek	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie łaknienia ^a Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi	Hiperurykemia Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	Zmniejszenie stężenia glukozy we krwi Dna rzekoma ^a (Chondrokalcyon oza/Osteopatia pirofosforanowa) Zaburzenia wolemii
Zaburzenia psychiczne		Bezsenna		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy ^a	Zawroty głowy Niedoczulica Parestezje		
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie tętnicze Nadciśnienie tętnicze	Choroba zarostowa żył ^d	Zespół nieszczelności naczyń włosowatych ^a , Zapalenie aorty
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel ^a Duszność	Krwoplucie ^c Duszność Kaszel ^a Ból jamy ustnej i gardła ^{a,c} Krwotok z nosa	Zespół ostrej niewydolności oddechowej ^a Niewydolność oddechowa ^a Obrzęk płuc ^a Śródmiąższowa choroba płuc ^a Nacieki w	

			płucach ^a Krwotok płucny Niedotlenienie	
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka ^{a,c} Wymioty ^{a,c} Nudności ^a	Zaparcia ^e Ból w jamie ustnej		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi Hepatomegalia	Zwiększenie aktywności gamma- glutamylotransf erazy Zwiększenie aktywności aminotransferaz y asparaginianowe j	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie ^a	Wysypka ^a Rumień	Wysypka plamisto- grudkowa	Zespół Sweeta (ostra gorączkowa dermatoza neutrofilowa) Zapalenie naczyń krwionośnych skóry ^a
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśniowo- szkieletowy ^c	Bolesne skurcze mięśni	Osteoporoza	Zmniejszenie gęstości tkanki kostnej Nasilenie objawów reumatoidalnego zapalenia stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Ból podczas oddawania moczu Krwimocz	Białkomocz	Nieprawidłowe parametry moczu Kłębuszkowe zapalenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie ^a Zapalenie błony śluzowej ^a Gorączka	Ból w klatce piersiowej ^a Osłabienie ^a Złe samopoczucie ^e Ból ^a Obrzęki obwodowe ^e	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Reakcja poprzetoczeniow a ^e		

^a Patrz punkt 4.8 – Opis wybranych działań niepożądanych leku

^b Zgłaszano przypadki wystąpienia GvHD i zgonów u pacjentów po allogenicznym przeszczepie szpiku kostnego (patrz punkt 4.8 – Opis wybranych działań niepożądanych leku)

^c Obejmuje ból kości, ból pleców, ból stawów, ból mięśni, ból kończyn, ból mięśniowo-szkieletowy, mięśniowo-szkieletowy ból w klatce piersiowej, ból karku

^d Przypadki obserwowano po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów poddawanych przeszczepowi

szpiku kostnego lub mobilizacji PBPC

* Zdarzenia niepożądane występujące z większą częstością u pacjentów leczonych filgrastymem niż u pacjentów otrzymujących placebo i będące następstwem choroby podstawowej (nowotworu złośliwego) lub chemioterapii

Opis wybranych działań niepożądanych

GvHD

Zgłaszano przypadki wystąpienia GvHD i zgonów u pacjentów otrzymujących G-CSF po allogenicznym przeszczepie szpiku kostnego (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Zespół nieszczelności naczyń włosowatych

Zanotowano przypadki zespołu nieszczelności naczyń krwionośnych występujące w połączeniu z zastosowaniem czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów. Zasadniczo pojawiły się one u pacjentów cierpiących na zaawansowane postacie schorzeń nowotworowych, sepsę, poddawanych chemioterapii przy użyciu kilku leków lub aferezie (patrz punkt 4.4).

Zespół Sweeta

U pacjentów leczonych filgrastymem zgłaszano przypadki występowania zespołu Sweeta (ostrej dermatozy z gorączką i neutrofilia).

Zdarzenia niepożądane dotyczące płuc

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano występowanie działań niepożądanych dotyczących płuc, w tym śródmiąższową chorobę płuc, obrzęk płuc i nacieki w płucach, w niektórych przypadkach prowadzące do wystąpienia niewydolności oddechowej lub zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), które mogą prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.4).

Splenomegalia i pęknięcia śledziony

Przypadki splenomegalii oraz pęknięcia śledziony po podaniu filgrastymu obserwowano rzadko. Niektóre przypadki pęknięcia śledziony były śmiertelne (patrz punkt 4.4).

Nadwrażliwość

Odnotowano reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne, wysypka, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, duszność i niedociśnienie tętnicze występowały po rozpoczęciu leczenia lub podczas trwania leczenia zarówno w badaniach klinicznych, jak i po wprowadzeniu leku do obrotu. Zgłoszenia tych działań były w zasadzie częstsze po podaniu dożylnym. W niektórych przypadkach nawrót objawów obserwowano po ponownym podaniu leku, co sugeruje związek przyczynowy. Filgrastym należy ostatecznie odstawić u pacjentów z ciężką reakcją alergiczną.

Zapalenie naczyń skóry

U pacjentów leczonych filgrastymem opisywano przypadki zapalenia naczyń skóry. Patomechanizm zapalenia naczyń u pacjentów otrzymujących filgrastym nie jest znany. Podczas długotrwałego stosowania filgrastymu zapalenie naczyń skóry opisywano u 2% pacjentów z SCN.

Dna rzekoma (chondrokalcynoza / osteopatia pirofosforanowa)

U pacjentów z nowotworem złośliwym, leczonych filgrastymem, zgłaszano występowanie dny rzekomej (pirofosforan chondrokalcyne).

Leukocytoza

U 41%- zwykłych dawców obserwowano leukocytozę (liczba białych krwinek $> 50 \times 10^9/L$), a przemijającą małopłytkowość (liczba płytek $< 100 \times 10^9/L$) po filgrastymie i wykonaniu leukaferazy obserwowano u 35% dawców (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Dane z badań klinicznych prowadzonych z udziałem dzieci i młodzieży wskazują, że bezpieczeństwo stosowania i skuteczność filgrastymu są podobne u dorosłych i dzieci otrzymujących chemioterapię

lekami cytotoksycznymi, co wskazuje na brak związanych z wiekiem różnic w farmakokinetyce filgrastymu. Jedynym konsekwentnie zgłaszanym działaniem niepożądanym był ból mięśniowo-szkieletowy, co nie różni się od doświadczenia u dorosłych pacjentów.

Brak jest wystarczających danych, aby dokonać dalszej oceny zastosowania filgrastymu u pacjentów w wieku dziecięcym.

Inne specjalne populacje

Stosowanie w geriatricii

Brak ogólnych różnic w bezpieczeństwie stosowania i skuteczności leku u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, w porównaniu do młodszych dorosłych (> 18 lat) pacjentów otrzymujących chemioterapię cytotoksyczną. Doświadczenie kliniczne nie wykazało różnic w odpowiedziach na leczenie między starszymi i młodszyimi pacjentami dorosłymi. Nie ma wystarczających danych do oceny stosowania produktu leczniczego Accofil u pacjentów geriatrycznych w innych zarejestrowanych wskazaniach tego leku.

SCN u dzieci i młodzieży

Przypadki zmniejszenia gęstości kości i osteoporozy odnotowano u dzieci i młodzieży z ciężką przewlekłą neutropenią otrzymujących długotrwałe leczenie filgrastymem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie określono skutków przedawkowania produktu leczniczego Accofil. Przerwanie leczenia filgrastymem powoduje zazwyczaj 50% zmniejszenie liczby neutrofili krążących w ciągu 1-2 dni, a następnie powrót do normy w ciągu 1-7 dni.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: immunostymulanty, czynniki stymulujące tworzenie kolonii komórkowych, kod ATC: L03AA02

Accofil jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) jest glikoproteiną regulującą wytwarzanie i uwalnianie neutrofili ze szpiku kostnego. Accofil zawierający r-metHuG-CSF (filgrastym) powoduje znaczne zwiększenie liczby neutrofili we krwi obwodowej w ciągu 24 godzin, z niewielkim zwiększeniem liczby monocytów. U niektórych pacjentów z SCN filgrastym może również wywoływać niewielkie zwiększenie liczby krążących granulocytów eozynoficznych i bazofilów w stosunku do wartości początkowych; u niektórych z tych pacjentów już przed leczeniem może wystąpić eozynofilia lub bazofilia. W zalecanym zakresie dawek zwiększenie liczby neutrofili zależy od dawki. Neutrofile wytwarzane w odpowiedzi na leczenie filgrastymem wykazują prawidłową lub zwiększoną aktywność, co wykazały badania chemotaksji i fagocytozy. Po zakończeniu leczenia filgrastymem liczba krążących neutrofili zmniejsza się o 50% w ciągu 1 do 2 dni, a następnie wraca do wartości prawidłowych w ciągu 1 do 7 dni.

Zastosowanie filgrastymu u pacjentów otrzymujących chemioterapię cytotoksyczną prowadzi do znacznego zmniejszenia częstości występowania, nasilenia i czasu trwania neutropenii i neutropenii z gorączką. Leczenie filgrastymem znacznie skraca czas trwania neutropenii z gorączką, ogranicza stosowanie antybiotyków i skraca hospitalizację po chemioterapii indukcyjnej w ostrej białaczce szpikowej lub po leczeniu mieloablacyjnym poprzedzającym przeszczep szpiku kostnego. Nie dotyczy to zmniejszenia częstości występowania gorączki i udokumentowanych zakażeń. Czas trwania gorączki nie uległ skróceniu u pacjentów poddawanych leczeniu mieloablacyjnemu, poprzedzającemu przeszczep szpiku kostnego.

Zastosowanie filgrastymu, w monoterapii lub po chemioterapii, mobilizuje komórki progenitorowe we krwi obwodowej. Te autologiczne komórki PBPC można pobrać i podać w infuzji po chemioterapii dużymi dawkami, zamiast lub dodatkowo do przeszczepu szpiku.

Podanie PBPC w infuzji przyspiesza regenerację hematopoezy, skracając czas występowania ryzyka powikłań krwotocznych i zmniejszając konieczność transfuzji płytek krwi.

U biorców allogenicznych komórek PBPC zmobilizowanych za pomocą filgrastymu odnowa hematologiczna była znacznie szybsza, co umożliwiło istotne skrócenie czasu samoistnej regeneracji płytek krwi, w porównaniu z allogenicznym przeszczepem szpiku kostnego.

W jednym retrospektywnym europejskim badaniu, oceniającym zastosowanie G-CSF po allogenicznym przeszczepie szpiku kostnego u pacjentów z ostrymi białaczkami, wskazano na zwiększenie ryzyka GvHD, śmiertelności związanej z leczeniem (ang. *treatment related mortality*, TRM) i śmiertelności związanej z podawaniem G-CSF. W odrębnym retrospektywnym badaniu międzynarodowym z udziałem pacjentów z ostrymi lub przewlekłymi białaczkami szpikowymi nie zaobserwowano wpływu na ryzyko GvHD, TRM ani śmiertelności. Metaanaliza badań przeszczepów allogenicznych, w tym wyniki 9 prospektywnych, randomizowanych badań, 8 badań retrospektywnych i 1 badania kliniczno-kontrolnego, nie wykryła wpływu na ryzyko ostrej GvHD, przewlekłej GvHD ani wczesnej śmiertelności związanej z leczeniem.

Ryzyko względne (95% CI) GvHD i TRM po leczeniu G-CSF po przeszczepie szpiku kostnego					
Publikacja	Czas trwania badania	N	Ostra GvHD stopnia II-IV	Przewlekła GvHD	TRM
Metaanaliza (2003)	1986 - 2001 ^a	1198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Europejskie badanie retrospektywne (2004)	1992 - 2002 ^b	1789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Międzynarodowe badanie retrospektywne (2006)	1995 - 2000 ^b	2110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

^a Analiza obejmuje badania dotyczące przeszczepu szpiku kostnego w tym okresie; w niektórych badaniach stosowano GM-CSF

^b Analiza obejmuje pacjentów poddawanych przeszczepowi szpiku kostnego w tym okresie

Zastosowanie filgrastymu w celu mobilizacji PBPC u zdrowych dawców przed allogenicznym przeszczepem PBPC

U zdrowych dawców dawka 10 mikrogramów/kg mc./dobę podawana podskórną przez 4-5 kolejnych dni pozwala na pobranie $\geq 4 \times 10^6$ komórek CD34⁺/kg masy ciała biorcy u większości dawców po dwóch leukaferazach.

Zastosowanie filgrastymu u dzieci i młodzieży lub dorosłych z SCN (ciężką wrodzoną, cykliczną i idiopatyczną neutropenią) wywołuje utrzymujące się zwiększenie bezwzględnej liczby neutrofilii

(ANC) we krwi obwodowej oraz zmniejszenie występowania zakażeń i związanych z nimi powikłań.

Zastosowanie filgrastymu u pacjentów z zakażeniem wirusem HIV pozwala na utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilów umożliwiając podawanie zaplanowanych dawek leków przeciwwirusowych i (lub) innych produktów leczniczych o działaniu mielosupresyjnym. Brak dowodów, że u pacjentów z zakażeniem wirusem HIV, leczonych filgrastymem, występowało zwiększenie replikacji wirusa HIV.

Podobnie jak inne hematopoetyczne czynniki wzrostu, G-CSF wykazuje w warunkach *in vitro* właściwości pobudzające ludzkie komórki śródbłonna.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym zalecanych dawek stężenia w surowicy utrzymywały się powyżej 10 ng/ml przez 8 do 16 godzin.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji we krwi wynosi około 150 ml/kg.

Eliminacja

Wykazano, że klirens filgrastymu charakteryzuje się farmakokinetyką liniową po podaniu podskórnym i dożylnym. Okres półtrwania w fazie eliminacji filgrastymu z surowicy wynosi około 3,5 godziny, a klirens około 0,6 ml/min/kg. Wlew ciągły produktu Accofil przez okres do 28 dni u pacjentów po autologicznym przeszczepie szpiku nie dał żadnych dowodów na kumulację leku i wykazał porównywalne okresy półtrwania eliminacji.

Liniowość

Istnieje dodatnia korelacja liniowa pomiędzy wielkością dawki a stężeniem filgrastymu w surowicy, niezależnie od tego, czy lek podaje się dożylnie czy podskórnie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Filgrastym został poddany ocenie w badaniach toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych. Badania te trwały do 1 roku i ujawniły zmiany, które można przypisać oczekiwanemu działaniu farmakologicznemu, łącznie ze wzrostem liczby leukocytów, przerostem tkanki szpiku kostnego, granulopoezą pozaszpikową i powiększeniem śledziony. Wszystkie te zmiany ustąpiły po zaprzestaniu leczenia.

Wpływ działania filgrastymu na rozwój prenatalny został przebadany na szczurach i królikach. Po podaniu dożylnym (80 µg/kg/dobę) filgrastymu u królików w okresie organogenezy obserwowano działanie toksyczne dla matki i zwiększone prawdopodobieństwo poronienia samoistnego, poronienia poimplantacyjnego i zmniejszenia wielkości miotu oraz masy ciała płodów.

Na podstawie danych dotyczących innego zawierające filgrastym produktu leczniczego podobnego do preparatu Accofil obserwowano porównywalne działania, a ponadto zwiększoną częstotliwość występowania wad rozwojowych płodu przy dawkach na poziomie 100 µg/kg/dobę, czyli dawki toksycznej dla matki, która odpowiadała ekspozycji ogólnoustrojowej na poziomie zbliżonym do 50–90-krotności ekspozycji obserwowanej u pacjentów, u których stosowano dawkę zalecaną w praktyce klinicznej w wysokości 5 µg/kg/dobę. Poziom dawkowania, przy którym nie występują działania niepożądane (NOAEL) dla toksyczności dla zarodka/płodu wynosił w tym badaniu 10 µg/kg/dobę, co odpowiadało ekspozycji ogólnoustrojowej na poziomie zbliżonym do 3–5-krotności ekspozycji obserwowanej u pacjentów, u których stosowano dawkę zalecaną w praktyce klinicznej.

U ciężarnych szczurów nie odnotowano działania toksycznego dla matki ani dla płodu przy zastosowaniu dawek w wysokości do 575 µg/kg/dobę. Potomstwo szczurów, którym podawano

filgrastym w okresie prenatalnym i w okresie laktacji wykazywało opóźnienie procesu różnicowania narządów zewnętrznych oraz opóźniony rozwój ($\geq 20 \mu\text{g/kg/dobę}$), a także nieznaczny spadek wskaźnika przeżycia ($100 \mu\text{g/kg/dobę}$).

Nie zaobserwowano wpływu filgrastymu na płodność u samców i samic szczurów

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas octowy lodowaty

Sodu wodorotlenek

Sorbitol (E420)

Polisorbat 80

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie powinno się rozcieńczać produktu leczniczego Accofil roztworami chlorku sodu.

Rozcieńczony filgrastym może ulegać adsorpcji na szkło i materiałach z plastiku.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). Nie zamrażać.

Przypadkowe jednorazowe narażenie na działanie temperatur prowadzących do zamrażania nie ma negatywnego wpływu na stabilność produktu leczniczego Accofil. NIE należy stosować produktu Accofil, jeśli narażenie na działanie temperatur zamrażania było dłuższe niż 48 godzin lub jeśli produkt był zamrażany częściej niż raz.

W okresie ważności, celem zastosowania ambulatoryjnego, produkt można wyjąć z lodówki i przechowywać w temperaturze pokojowej (nie wyższej niż 25°C), tylko jednorazowo do 15 dni. Po upływie tego czasu produktu nie należy ponownie wkładać do lodówki i należy go usunąć.

Strzykawkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Wykazano, że rozcieńczony roztwór do infuzji zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 30 godzin w temperaturze $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy natychmiast użyć. Jeśli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, użytkownik odpowiada za warunki i czas przechowywania produktu, który standardowo nie powinien być dłuższy niż 30 godzin w temperaturze $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, chyba że rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułko-strzykawki wykonane ze szkła typu I z przymocowaną na stałe igłą z końcówką ze stali nierdzewnej, posiadają podziałkę na cylindrze co 1/40 od 0,1 ml do 1 ml. Osłona zabezpieczająca igłę w ampułko-strzykawce zawiera suchą, naturalną gumę (patrz punkt 4.4). Każda ampułko-strzykawka zawiera 0,5 ml roztworu.

Każde opakowanie zawiera jedną, trzy, pięć, siedem lub dziesięć ampułko-strzykawkę z osłoną zabezpieczającą igłę lub bez osłony, oraz waciki nasączone alkoholem. Opakowania bez blistra przeznaczone są na strzykawki bez osłony zabezpieczającej igłę. Opakowania blistrowe przeznaczone są na pojedyncze strzykawki z zamocowaną osłoną zabezpieczającą igłę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Jeśli konieczne, produkt leczniczy Accofil można rozcieńczać 5% roztworem glukozy. Nigdy nie zaleca się rozcieńczania do końcowego stężenia poniżej 0,2 mln j. (2 µg) na ml.

Przed zastosowaniem należy obejrzyć roztwór. Do użycia nadają się tylko klarowne roztwory bez wytrąconych cząstek. Nie wstrząsać.

U pacjentów leczonych filgrastymem rozcieńczonym do stężenia poniżej 1,5 mln j. (15 µg) na ml, do roztworu należy dodać ludzkiej albuminy osocza (HSA) tak, aby uzyskać stężenie końcowe 2 mg/ml. Przykład: Jeśli końcowa objętość wynosi 20 ml, do całkowitej dawki filgrastymu mniejszej niż 30 mln j. (300 µg) należy dodać 0,2 ml 200 mg/ml (20%) roztworu ludzkiej albuminy.

Accofil nie zawiera środków konserwujących. Ze względu na potencjalne ryzyko zanieczyszczeń mikrobiologicznych, napełnione fabrycznie ampułko-strzykawki zawierające Accofil przeznaczone są wyłącznie do jednorazowego użycia.

Po rozcieńczeniu 5% roztworem glukozy Accofil wykazuje zgodność ze szkłem i z różnymi tworzywami sztucznymi, w tym z PCV, poliolefinami (kopolimerem polipropylenu i polietylenu) oraz polipropylenem.

Stosowanie ampułko-strzykawki z osłoną zabezpieczającą igłę

Osłona zabezpieczająca igłę zakrywa igłę po wykonaniu wstrzyknięcia, co zapobiega ukłuciu igłą. Nie ma to wpływu na normalne działanie strzykawki. Nacisnąć tłok i na zakończenie wstrzyknięcia **mocno** go **docisnąć**, aby całkowicie opróżnić zawartość strzykawki. Skórę odpowiednio przytrzymać do momentu zakończenia wstrzyknięcia. Nie poruszając strzykawką, powoli podnieść kciuk z główki tłoka. Tłok wówczas przesunie się do góry za kciukiem a sprężyna wycofa igłę z miejsca wstrzyknięcia do osłony zabezpieczającej igłę.

Stosowanie ampułko-strzykawki bez osłony zabezpieczającej igłę

Podać dawkę zgodnie ze standardowym protokołem.

Nie używać ampułko-strzykawki, jeśli została upuszczona na twarde podłoże.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

08039 Barcelona,
Hiszpania

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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 WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.09.2014
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 czerwca 2019 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>