

**Переклад листка-вкладиша:
Інформація для пацієнта**

**Аккофіл® 30 млн ОД/0,5 мл (0,6 мг/мл),
розчин для ін'єкцій або інфузій
у попередньо наповненому шприці**

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

**Аккофіл® 30 млн ОД/0,5 мл (0,6 мг/мл), розчин для ін'єкцій або 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 містить діючу речовину філграстим. Філграстим – це білок, що виробляється бактеріями *Escherichia coli* за допомогою технології рекомбінантної ДНК. Філграстим відноситься до групи білків, званих цитокінами, і дуже схожий на природний білок (фактор, що стимулює колонії гранулоцитів [G-CSF]), який виробляється організмом. Філграстим стимулює кістковий мозок (тканину, яка виробляє клітини крові), щоб виробляти більше лейкоцитів, які допомагають організму боротися з інфекціями.

Для чого застосовують Аккофіл

Лікар призначив Аккофіл для збільшення вироблення лейкоцитів організмом. Лікар повідомить пацієнта, чому слід застосовувати препарат Аккофіл. Аккофіл застосовується в декількох різних випадках, таких як:

- хіміотерапія,
- пересадка кісткового мозку,
- тяжка хронічна нейтропенія (мала кількість одного з видів лейкоцитів),
- нейтропенія (мала кількість одного з видів лейкоцитів) у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією,

Савченко І.І. СФ

- мобілізація стовбурових клітин периферичної крові (з метою стимулювання стовбурових клітин потрапляти в кров і накопичуватися для використання під час пересадки кісткового мозку).

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

Коли не слід застосовувати препарат Аккофіл

- Якщо у пацієнта алергія (гіперчутливість) на філграстим 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 у лівій частині 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 гіперчутливості, 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;
- набряк обличчя або щиколоток, кров у сечі або сеча коричневого кольору, або коли пацієнт помічає, що виділяє менше сечі, ніж зазвичай (гломерулонефрит).

Ковпачок голки попередньо наповненого шприца містить висушений природний каучук (похідне латексу), який може спричиняти алергічні реакції.

У пацієнтів з новоутворенням 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 філграстим

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

Лікар може 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. Якщо у пацієнта розвивається або може розвинути раку 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.

Самченко І. Ф.

Аккофіл та інші лікарські засоби

Не слід застосовувати Аккофіл протягом 24 години до початку і 24 години після завершення хіміотерапії.

Слід повідомити лікаря або фармацевту про всі ліки, які ви приймаєте або приймали нещодавно, в тому числі й ті, які відпускаються без рецепта.

Вагітність та годування груддю

Дослідження застосування препарату Аккофіл у вагітних не проводилося.

Важливо повідомити лікаря:

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

Невідомо, чи проникає філграстим в грудне молоко. Тому лікар може вирішити, що пацієнтці не слід приймати ці ліки, якщо вона годує груддю.

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 сорбіт і натрій.

Цей лікарський засіб містить сорбіт. Якщо у пацієнта діагностовано непереносимість деяких цукрів (фруктози), перед прийомом препарату слід звернутися до лікаря. Цей препарат також містить менш як 1 ммоль натрію (0,035 мг натрію) на дозу, тобто лікарський засіб практично вільний від натрію.

3. Як застосовувати Аккофіл

Слід завжди застосовувати Аккофіл так, як вам призначив лікар. Якщо ви сумніваєтесь, зверніться до свого лікаря або фармацевта.

Доза препарату Аккофіл залежить від типу захворювання, яке підлягає лікуванню, і маси тіла пацієнта.

Дозування

Аккофіл і нейтропенія (низька кількість одного з видів лейкоцитів), пов'язана з хіміотерапією

Звичайна доза становить 0,5 мільйона ОД (5 мкг)/кг/добу. Наприклад, якщо пацієнт важить 60 кілограмів, то добова доза становитиме 30 мільйонів ОД (300 мкг). Лікування препаратом Аккофіл зазвичай триває близько 14 днів. Однак для деяких типів захворювань можуть знадобитися більш тривалі періоди лікування, що тривають приблизно до одного місяця.

Аккофіл і пересадка кісткового мозку

Звичайна початкова доза становить 1 мільйон одиниць (10 мікрограмів) на кілограм маси тіла на день у вигляді інфузії. Приміром, якщо пацієнт важить 60 кг, то добова доза становить 60 мільйонів одиниць (600 мікрограмів). Зазвичай перша доза препарату Аккофіл вводиться щонайменше через 24 години після хіміотерапії і щонайменше через 24 години після пересадки кісткового мозку. Після цього лікар буде регулярно проводити аналізи крові, щоб оцінити ефективність лікування і тривалість лікування.

Аккофіл і тяжка хронічна нейтропенія (знижена кількість певного виду лейкоцитів)

Звичайна початкова доза становить від 0,5 мільйона ОД (5 мкг)/кг/добу до 1,2 мільйона ОД (12 мкг)/кг/добу, прийнятих одноразово або в декілька прийомів. Потім лікар проведе аналіз крові, аби оцінити, наскільки вдало проходить лікування препаратом Аккофіл, і підібрати

Сенченко Г.І. Фр.

необхідну дозу для конкретного пацієнта. Для лікування нейтропенії потрібне тривале лікування препаратом Аккофіл.

Аккофіл і нейтропенія (мала кількість одного з видів лейкоцитів) у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією
Звичайна початкова доза становить від 0,1 мільйона ОД (1 мкг) до 0,4 мільйона ОД (4 мкг)/кг/добу. Лікар буде регулярно проводити аналізи крові, аби оцінити, наскільки вдало проходить лікування препаратом Аккофіл. Тільки-но кількість лейкоцитів повернеться до норми, можна буде вводити лікарський засіб рідше, ніж один раз на добу. Для підтримання нормальної кількості лейкоцитів у крові може знадобитися тривале лікування препаратом Аккофіл.

Аккофіл і пересадка стовбурових клітин периферичної крові (стовбурові клітини, взяті з крові для використання під час пересадки кісткового мозку)

Якщо пацієнт є донором стовбурових клітин для себе, звичайна доза становить від 0,5 мільйона одиниць (5 мікрограмів) до 1 мільйона одиниць (10 мікрограмів) на кілограм маси тіла на добу. Лікування препаратом Аккофіл триватиме до 2 тижнів. Лікар буде контролювати результати аналізів крові, щоб визначити оптимальний час для збору стовбурових клітин.

Якщо пацієнт є донором стовбурових клітин для когось іншого, звичайна доза становить 1 мільйон одиниць (10 мікрограмів) на кілограм маси тіла на добу. Лікування препаратом Аккофіл триває від 4 до 5 днів. Лікар буде проводити регулярні аналізи крові, щоб визначити оптимальний час для збору стовбурових клітин.

Як застосовується препарат Аккофіл

Препарат вводять шляхом ін'єкції або внутрішньовенної інфузії (крапельно), або шляхом підшкірної (sc.) ін'єкції в тканину безпосередньо під шкіру.

Якщо пацієнти отримують препарат шляхом підшкірної ін'єкції, лікар може порадижити пацієнтові навчитися робити ін'єкції самостійно. Лікар або медсестра навчать пацієнта, як це зробити (див. нижче інструкції про те, як колоти препарат Аккофіл). Не слід пробувати самостійно робити ін'єкцію без попереднього навчання. Деяка необхідна інформація наведена наприкінці цього листка-вкладиша, однак для правильного лікування конкретного захворювання потрібно тісно і постійно співпрацювати зі своїм лікарем.

Інформація про самостійне введення препарату

У цій частині листка-вкладиша міститься інформація про те, як самостійно колоти препарат Аккофіл.

Важливо, щоб пацієнт не робив ін'єкції самостійно, якщо не був спеціально навчений своїм лікарем або медсестрою. У разі виникнення будь-яких сумнівів щодо самостійного проведення ін'єкції або будь-яких запитань слід звернутися за допомогою до лікаря чи 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 переконатися, що ковпачок шприца залишається на місці до тих пір, поки все не буде готово для ін'єкції.

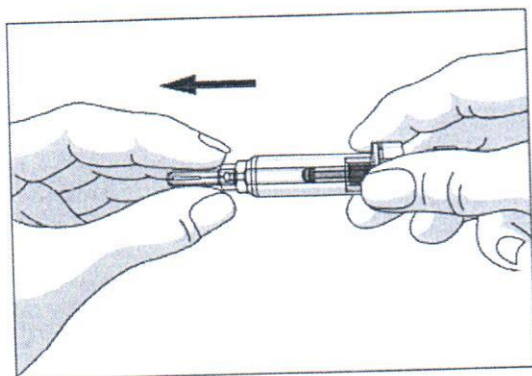
Самченко І.І. СФ

- 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.

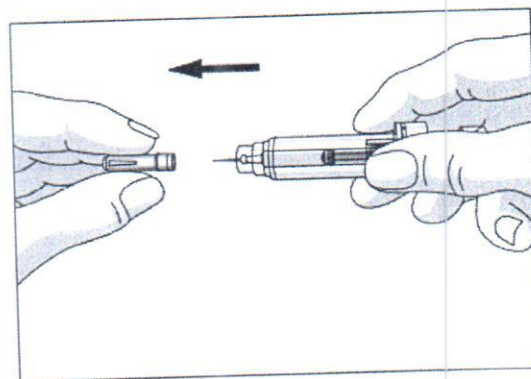
Як підготувати ін'єкцію препарату Аккофіл?

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

1. Утримуючи корпус шприца, обережно зняти ковпачок голки, не обертаючи його. Слід потягнути за ковпачок прямо, як показано на рисунках 1 і 2. Не торкайтесь голки та не натискайте на поршень шприца.



1



2

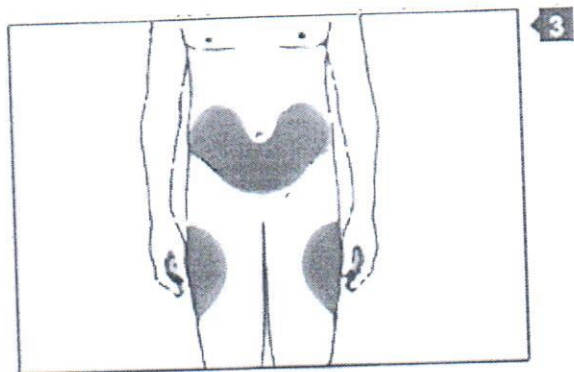
2. Можна помітити бульбашки повітря всередині попередньо наповненого шприца. Не потрібно видаляти ці бульбашки повітря перед ін'єкцією. Вводити розчин з бульбашками повітря не шкідливо.
3. Попередньо наповнений шприц може містити більше рідини, ніж потрібно. За допомогою шкали на корпусі шприца відміряйте правильну дозу препарату Аккофіл, як призначено лікарем. Надлишок рідини слід витиснути, натиснувши на поршень шприца вверх до кількості (мл), що відповідає призначеній дозі препарату.
4. Слід повторно переконаватися, що у шприці правильна доза препарату Аккофіл.
5. Шприц готовий до застосування.

Куди слід колоти препарат?

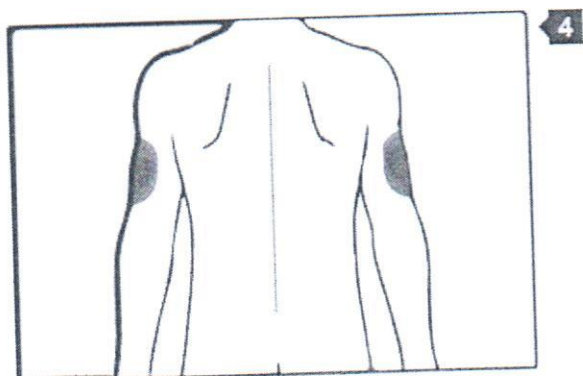
Найкращими місцями для самостійного виконання ін'єкції є:

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

Семченко Т.І. Оф



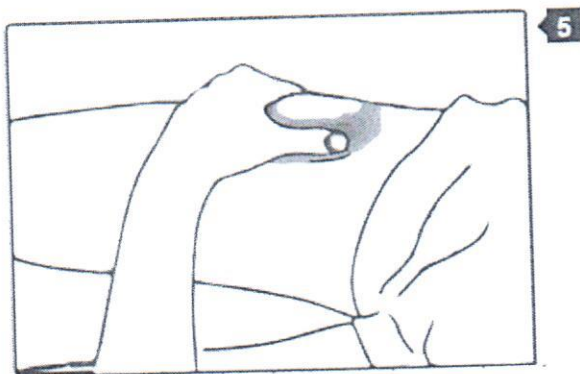
Якщо ін'єкцію робить інша особа, то вона може також ввести ліки у задню частину плечей (див. рисунок 4).



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

Як вводити препарат?

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



Попередньо наповнений шприц без захисного ковпачка голки

б. Введіть голку в шкіру, згідно з інструкцією медсестри або лікаря (див. рисунок 7).

в. Обережно потягніть за поршень, щоб переконаватися, що не було проколено кровоносну судину. Якщо ви бачите кров у шприці, слід витягнути голку і повторно зробити укол в інше місце.

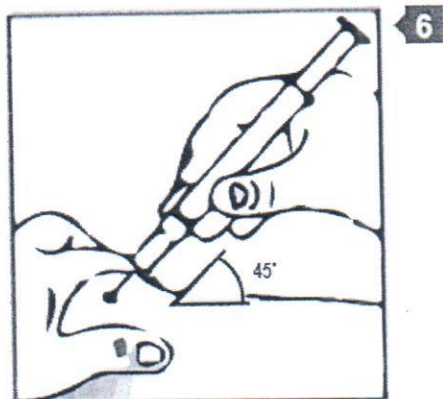
г. Увесь час, тримаючи шкіру між пальцями, натискайте на поршень повільно і рівномірно до тих пір, поки не буде введена вся доза, і поршень більше не вдасться витиснути. Не послабляйте натиск на поршень!

Самченко І.І.

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.



Попередньо наповнений шприц із захисним ковпачком голки

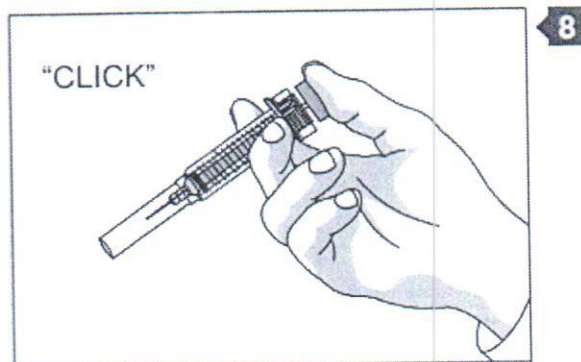
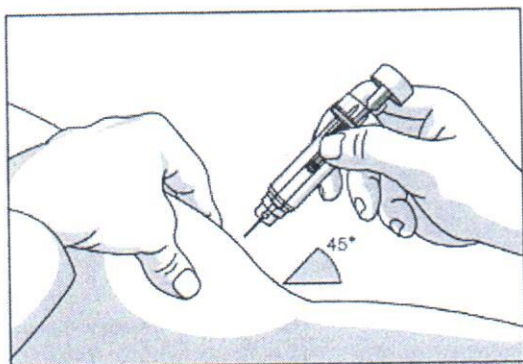
є. Введіть голку в шкіру, згідно з інструкцією медсестри або лікаря (див. рисунок 7).

ж. 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.

з. Слід вводити тільки дозу, визначену лікарем, як описано нижче.

і. 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 надавити. Не послабляйте натиск на поршень!

к. Після введення рідини витягніть голку, надалі тримаючи шприц під тим самим кутом і зберігаючи тиск на поршень, а потім відпустіть шкіру. Ковпачок автоматично закриє голку, і ви почуєте гучне «клацання», що підтверджує, що ковпачок спрацював (див. рисунок 8). Ковпачок не спрацює, поки не буде введено повну дозу.



Примітка:

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

Утилізація використаних шприців

• 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.

Сангелло І.І. Фр

Застосування більшої, ніж передбачено, дози препарату Аккофіл

У випадку застосування більшої ніж рекомендована дози препарату Аккофіл слід якомога швидше звернутися до лікаря або фармацевта.

Якщо ви пропустили введення дози препарату Аккофіл

Не застосовуйте подвійну дозу, щоб компенсувати пропущену ін'єкцію. Зверніться до лікаря, щоб обговорити, коли водити наступну дозу препарату.

Припинення застосування препарату Аккофіл

Лікар повідомить пацієнтові, коли слід припинити застосування препарату Аккофіл. Терапія може складатися з кількох курсів введення препарату Аккофіл.

У разі виникнення будь-яких запитань стосовно застосування цього препарату, зверніться до лікаря або фармацевта.

4. Можливі побічні ефекти

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

Під час лікування **негайно повідомте свого лікаря:**

- якщо у вас виникла алергічна реакція, включаючи слабкість, зниження артеріального тиску, утруднене дихання, набряк обличчя (анафілаксія), шкірний висип, висип зі свербіжем (кропив'янка), набряк обличчя, губ, ротової порожнини, язика або горла (ангіоневротичний набряк) і задишка (нестача повітря). Гіперчутливість часто зустрічається у пацієнтів зі зловласним утворенням;
- якщо пацієнт відчуває кашель, лихоманку й утруднене дихання (задишка), оскільки це можуть бути симптоми гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС). ГРДС не надто поширений у пацієнтів зі зловласним новоутворенням;
- якщо в пацієнта з'явиться біль у верхній лівій частині живота, біль під лівим ребром або біль у верхній частині плеча, оскільки це може бути пов'язано із захворюванням селезінки [збільшення селезінки (спленомегалія) або розрив селезінки];
- якщо пацієнт лікується від тяжкої хронічної нейтропенії і у нього з'являється кров у сечі (гематурія). Лікар може регулярно контролювати аналізи сечі, якщо в пацієнта з'явиться цей побічний ефект або якщо у сечі буде виявлено білок (протеїнурія).
- якщо в пацієнта з'явиться один або кілька з наступних побічних ефектів: набряк або набряклість, які можуть бути пов'язані із затримкою води, утруднене дихання, здуття черевної порожнини і відчуття переповнення, а також загальне почуття втоми. Ці симптоми зазвичай розвиваються швидко.

Це можуть бути симптоми не надто поширеного стану (з'являється щонайбільше в 1 зі 100 осіб), який називається синдромом капілярного витоку, що викликає витік крові з дрібних судин у тканини та порожнини тіла і вимагає невідкладної медичної допомоги.

- якщо в пацієнта одночасно з'являються будь-які з наступних симптомів:

- лихоманка чи озноб або відчуття холоду, прискорене серцебиття, сплутаність свідомості або дезорієнтація, задишка, сильний біль або дискомфорт, липка або спітніла шкіра. Це можуть бути симптоми захворювання, яке називається сепсисом (також відомого як сепсис, зараження крові). Це серйозна інфекція із системною запальною реакцією, яка може бути небезпечною для життя і вимагає невідкладної медичної допомоги.

- якщо в пацієнта настане ураження нирок (гломерулонефрит). У пацієнтів, які отримували Аккофіл, спостерігалось ураження нирок. Пацієнт повинен негайно звернутися до лікаря, якщо відчує набряк обличчя або щиколоток, кров у сечі або коричневе забарвлення сечі, або якщо пацієнт помітив, що об'єм сечі зменшився.

Сакетто 7.7. PR

Дуже поширеним побічним ефектом, що спостерігається під час прийому препарату Аккофіл, є біль у м'язах або кістках (скелетно-м'язовий біль), який можна полегшити, прийнявши стандартні знеболювальні препарати. Хвороба «трансплантат проти господаря» (GvHD) може виникати у пацієнтів, які перенесли трансплантацію стовбурових клітин або кісткового мозку, – це реакція донорських клітин на пацієнта, що отримав трансплантат. Симптоми включають висипання на долонях і підшвах ніг, а також виразки і відкриті виразки в роті, кишечнику, печінці, шкірі або очах, легенях, піхві і суглобах. Дуже часто у здорових донорів стовбурових клітин спостерігається збільшення кількості лейкоцитів (лейкоцитоз) і зменшення кількості тромбоцитів, які забезпечують здатність крові до згортання (тромбоцитопенія). За цим буде стежити лікар.

Дуже часті побічні ефекти (можуть траплятися частіше як в 1 з 10 осіб, які застосовують препарат Аккофіл):

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

Часті побічні ефекти (можуть траплятися частіше як в 1 зі 100 осіб, які застосовують препарат Аккофіл):

- пневмонія (бронхіт)
- інфекція верхніх дихальних шляхів
- інфекція сечовивідних шляхів
- зниження апетиту
- порушення сну (безсоння)
- запаморочення
- зниження чутливості, особливо шкіри (гіпоестезія)
- 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
- кровотеча з носа
- закреп
- 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)

Сенченко І. І.

- загальне нездужання
- набряк рук і ніг (периферичний набряк)
- підвищення рівня деяких ферментів у крові
- зміна показників біохімії крові
- посттрансфузійна реакція

Нечасті побічні ефекти (можуть траплятися частіше як в 1 з 1000 осіб, які приймають препарат Аккофіл):

- 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 частіше як в 1 з 10000 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
- 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

Проконсультуйтеся зі своїм лікарем, фармацевтом або медсестрою, якщо у вас з'являться будь-які побічні ефекти, включаючи будь-які побічні ефекти, не зазначені в цьому листку-вкладиші.

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

Савченко Т.Т.

02-222 Варшава

тел.: + 48 22 49 21 301,

факс: + 48 22 49 21 309

e-mail: [mailto:HYPERLINK mailto:ndl@urpl.gov.pl](mailto:HYPERLINKmailto:ndl@urpl.gov.pl) ndl@urpl.gov.pl

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

5. Як зберігати препарат Аккофіл

Зберігати препарат у невидимому і 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.

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 шприц у зовнішній картонній упаковці для захисту від світла.

Не використовуйте цей препарат, якщо ви помітили помутніння або наявність твердих часток.

Не надягайте 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 – філграстим. Кожен попередньо наповнений шприц містить 30 мільйонів одиниць (300 мікрограмів) філграстиму в 0,5 мл розчину, що відповідає 0,6 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 градуюванням 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.

Упаковки не всіх розмірів можуть бути доступними на ринку.

Власник реєстраційного посвідчення

Аккорд Хелскеа С.Л.У.

Ворлд Трейд Сентр,

Молл де Барселона,

Самченко Т.Т. СР

б/н, Едіфісі Ест 6 поверх,
08039 Барселона,
Іспанія

Виробник

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

Для отримання більш докладної інформації зв'яжіться з представником Власника реєстраційного посвідчення.

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

Аккорд Хелскеа С.Л.У.
Тел.: +34 93 301 00 64

FR

Аккорд Хелскеа Франсе САС
Тел.: +33 3 20 40 17 70

IT

Аккорд Хелскеа Лімітед
Тел.: +39 02 94323700

Дата останньої актуалізації листка-вкладиша: 06/2019 року

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

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 24 годин не впливає негативно на стабільність препарату Аккофіл. Якщо вплив тривав понад 24 години або якщо заморожування було багаторазовим, НЕ МОЖНА використовувати Аккофіл.

Аби поліпшити відстеження чинників зростання колоній гранулоцитів, назва лікарського препарату (Аккофіл) і номер партії введеного препарату повинні бути чітко зазначені в документації пацієнта.

Аккофіл не можна розбавляти розчинами хлориду натрію. Препарат не можна змішувати з іншими лікарськими засобами, окрім перелічених нижче. Розведений філгратим 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 мг) на мл.

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

Сенченко І.І. ФІ

У пацієнтів, які отримували філграстим в концентраціях нижче 1,5 млн ОД (15 мкг) на мл, до розчину слід додати альбумін плазми людини (ЧСА) 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:

Після розведення: хімічна і фізична стабільність при використанні приготованого розведеного розчину для інфузій була продемонстрована протягом 24 годин при температурі від 2 °C до 8 °C. З мікробіологічної точки зору продукт слід використовувати негайно. Якщо продукт не використовується безпосередньо, незважаючи на асептичні і контрольовані умови під час розведення, користувач несе відповідальність за час і умови зберігання готового до застосування лікарського препарату, які зазвичай не повинні перевищувати 24 годин при температурі від 2 °C до 8 °C.

Використання попередньо наповненого шприца із захисним ковпачком голки

Захисний ковпачок голки закриває голку після ін'єкції, щоб запобігти випадковому уколу голкою. Він не впливає на нормальну роботу шприца. Поршень слід натискати повільно і рівномірно, доки не буде введена вся доза, і поршень не можливо буде натиснути далі. Потім, утримуючи натиснутий поршень, вийміть шприц з місця ін'єкції. Захисний ковпачок накриє голку, коли ви відпустите поршень.

Використання попередньо наповненого шприца без захисного ковпачка голки

Дозу вводять згідно зі стандартним протоколом.

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

PM/4342

AW-QA-1327-06

Савченко І.І. СР

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Аккофіл 30 млн ОД/0,5 мл, розчин для ін'єкцій або інфузій у попередньо наповненому шприці

2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

1 мл розчину містить 60 млн одиниць (МО) (еквівалент 600 мікрограмів [мкг]) філграстиму.

1 попередньо наповнений шприц містить 30 млн ОД (еквівалент 300 мкг філграстиму у 0,5 мл розчину для ін'єкцій або інфузій).

Філграстим – рекомбінантний людський метіоніл гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор, отриманий з *Escherichia coli* (BL21) методом рекомбінантної ДНК.

Допоміжні речовини з установленою 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 або інфузій

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. *granulocyte-colony stimulating factor*, Г-КСФ) та лікування захворювань крові і має необхідні засоби діагностики. Процедури мобілізації та аферезу повинні проводитися спільно з центром

Семченко Т.Т. ОМ

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 філгастиму становить 0,5 млн ОД на кілограм маси тіла на добу (5 мкг/кг/добу). Першу дозу препарату Аккофіл слід вводити не раніше, ніж 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 філгастиму 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 філгастимом. Однак, щоб забезпечити тривалу терапевтичну відповідь, застосування філгастиму не слід переривати до того, як очікуваний надир (найнижчий показник) буде перевищений і кількість нейтрофілів нормалізується. Не рекомендовано передчасно припиняти лікування філгастимом до досягнення очікуваного надиру (найнижчого показника) нейтрофілів.

Пацієнти, які отримують мієлоаблятивну терапію з наступною трансплантацією кісткового мозку

Рекомендована початкова доза філгастиму становить 1,0 млн ОД на кілограм маси тіла на добу (10 мкг/кг/добу). Першу дозу філгастиму 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 філгастиму слід скоригувати відповідно до схеми, залежно від зміни формули крові:

Кількість нейтрофілів	Коригування дози філгастиму
> 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 філгастиму
Якщо під час лікування АКН знижується до < 1,0 x 10 ⁹ /л, дозу філгастиму 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 філгастиму 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 філгастиму слід продовжувати до останнього лейкоферезу.

Рекомендована доза філгастиму для мобілізації ПСКК після мієлосупресивної хіміотерапії становить 0,5 млн ОД (5 мкг)/кг/добу, що застосовується щоденно, починаючи з першої доби після завершення хіміотерапії і до подолання найнижчого рівня кількості нейтрофілів та повернення АКН до нормальних значень. Лейкоферез повинен проводитися у період, коли АКН збільшується з < 0,5×10⁹/л до > 5,0×10⁹/л. Для пацієнтів, які не отримували інтенсивну

Самченко І.І.

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 філгастим 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 4×10^6 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

Філгастим вводять щодня підшкірно доки кількість нейтрофілів не буде стабільно перевищувати $1,5 \times 10^9$ /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 $1,5 \times 10^9$ /л до 10×10^9 /л. Для хворих із тяжкими інфекціями можна застосовувати схему з більш швидким підвищенням дози. У клінічних випробуваннях у 97% пацієнтів з терапевтичною відповіддю спостерігалася повна клінічна відповідь на тлі доз ≤ 24 мкг/кг/добу. Безпека філгастиму 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 філгастиму 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 $> 2,0 \times 10^9$ /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 $> 2,0 \times 10^9$ /л. У клінічних випробуваннях для підтримання АКН на рівні $> 2,0 \times 10^9$ /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 $> 2,0 \times 10^9$ /л може бути необхідним тривале застосування препарату.

Спеціальні групи пацієнтів

Літні пацієнти

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

Самею 7.7. СР

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.

Педіатричні пацієнти 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 може вводитися у вигляді щоденних підшкірних ін'єкцій або, як альтернатива, 30-хвилинних щоденних внутрішньовенних інфузій після розведення у розчині глюкози 50 мг/мл (5%). Додаткові інструкції щодо процедури розведення перед виконанням інфузії викладені у розділі 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.

Пацієнти, які отримують мієлоаблятивну терапію з наступною трансплантацією кісткового мозку

Філграстим вводять у вигляді короткочасної 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії або безперервної 24-годинної підшкірної чи внутрішньовенної інфузії, в обох випадках – після розведення у 20 мл розчину глюкози 50 мг/мл (5%). Додаткові інструкції щодо процедури розведення у розчині глюкози 50 мг/мл (5%) перед виконанням інфузії викладені у розділі 6.6.

Пацієнти, яким проводиться мобілізація 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 алогенною трансплантацією ПСКК

Філграстим застосовують у вигляді підшкірних ін'єкцій.

Пацієнти з тяжкою хронічною нейтропенією

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

Пацієнти з ВІЛ-інфекцією

Ремонд 27 Фр

З метою усунення нейтропенії та підтримання нормальної кількості нейтрофілів у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, філграстим застосовують 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

З метою покращення відстежуваності застосування гранулоцитарних колонієстимулюючих факторів (Г-КСФ) необхідно чітко вказувати торгову назву препарату, що вводиться, у медичній картці пацієнта.

Особливості застосування за всіма показаннями

Філграстим не слід застосовувати для підвищення дози цитотоксичної хіміотерапії понад встановлений режим дозування.

Філграстим не слід застосовувати пацієнтам з тяжкою вродженою нейтропенією, у яких розвивається лейкемія або виявляються ознаки прогресування лейкемії.

Гіперчутливість

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

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.

Особливі застереження щодо застосування пацієнтами з гострим мієлоїдним лейкозом (англ. *acute myeloid leukaemia*, ГМЛ)

Ріст злоякісних клітин

Гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор може сприяти росту мієлоїдних клітин *in vitro*. Аналогічний ефект *in vitro* може спостерігатися і в деяких немієлоїдних клітинах.

Мієлодиспластичний синдром або хронічний мієлолейкоз

Безпека та ефективність застосування філграстиму пацієнтами з мієлодиспластичним синдромом або хронічним мієлоїдним лейкозом не встановлені. Отже, застосування філграстиму при цих захворюваннях не показане. Особливу увагу слід звертати при проведенні диференційної діагностики між бластною трансформацією при хронічному мієлолейкозі та гострим мієлоїдним лейкозом.

Гострий мієлоїдний лейкоз

Ураховуючи обмеженість даних щодо безпеки та ефективності препарату у пацієнтів з вторинним ГМЛ, застосування філграстиму слід проводити з обережністю. Безпека та ефективність застосування філграстиму у пацієнтів віком < 55 років зі щойно діагностованим ГМЛ та задовільними цитогенетичними показниками [t (8; 21), t (15; 17), інверсія (16)] не встановлені.

Інші особливі застереження

Остеопороз

Світлана І. І. Ф.

Пацієнтам із існуючим остеопорозом, які проходять безперервну терапію філграстимом протягом понад 6 місяців, може бути показаний моніторинг щільності кісткової тканини.

Побічні явища з боку легень

Повідомлялося про побічні реакції з боку легень, зокрема випадки інтерстиціальної пневмонії, після введення Г-КСФ. Ризик може бути збільшений у пацієнтів з легеневиими інфільтратами або пневмонією в недавньому анамнезі. Поява легеневих розладів, таких як кашель, лихоманка та диспное, у комплексі з рентгенологічними ознаками легеневих інфільтратів та погіршення функції легень можуть бути першими свідченнями гострого респіраторного дистрес-синдрому (англ. *Adult Respiratory Distress Syndrome*, ГРДС). У таких випадках застосування філграстиму слід припинити та розпочати відповідне лікування.

Синдром капілярного витоку

Після застосування гранулоцитарних колонієстимулюючих факторів повідомлялося про виникнення синдрому капілярного витоку, який характеризується артеріальною гіпотензією, гіпоальбумінемією, набряком та гемоконцентрацією (збільшенням кількості еритроцитів). Пацієнти, що мають симптоми синдрому капілярного витоку, повинні перебувати під ретельним наглядом та отримувати стандартне симптоматичне лікування, в тому числі інтенсивну терапію, за потреби (див. розділ 4.8).

Гломерулонефрит

Повідомлялося про розвиток гломерулонефриту у пацієнтів, які отримували філграстим та пегфілграстим. Зазвичай прояви гломерулонефриту зникали після зниження дози або припинення лікування філграстимом та пегфілграстимом. Рекомендований контроль показників сечі.

Особливі застереження для пацієнтів з онкологічною патологією

Спленомегалія та розрив селезінки

Після введення філграстиму надходили нечасті повідомлення про випадки спленомегалії та розриву селезінки. Деякі випадки розриву селезінки були летальними. Пацієнтів, які отримують філграстим і скаржаться на біль у верхній лівій частині живота та/або у лівому плечі, слід перевірити на наявність збільшення розмірів селезінки або розриву селезінки. Встановлено, що зниження дози філграстиму сповільнює або зупиняє перебіг спленомегалії у пацієнтів з тяжкою хронічною нейтропенією, для 3% пацієнтів була необхідна спленектомія.

Лейкоцитоз

У менше як 5% пацієнтів, які приймали філграстим у дозах, що перевищують 0,3 млн ОД (3 мкг)/кг/добу, кількість лейкоцитів у крові становила $100 \times 10^9/\text{л}$ або вище. Не зафіксовано жодних побічних явищ, безпосередньо зумовлених таким ступенем лейкоцитозу. Однак, враховуючи потенційні ризики, пов'язані з тяжким лейкоцитозом, слід регулярно перевіряти кількість лейкоцитів у крові пацієнтів під час лікування філграстимом. Якщо кількість лейкоцитів перевищує $50 \times 10^9/\text{л}$ після очікуваного надиру (найнижчий показник), слід негайно припинити застосування філграстиму. Крім того, якщо кількість лейкоцитів збільшується до понад $70 \times 10^9/\text{л}$ під час прийому філграстиму для мобілізації ПСКК, необхідно припинити застосування препарату або зменшити його дозу.

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

Сенченко І.І.

(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.

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 ПСКК

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 ($2,0 \times 10^6$ 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.

Саманко Т.І. СР

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. Отже, 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. При рівні, що перевищує мінімальний рекомендований, спостерігається швидша нормалізація, при рівні, меншому за рекомендований – триваліша.

Особливі застереження для здорових донорів, яким виконується мобілізація периферичних стовбурових клітин крові

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

Мобілізація ПСКК може проводитися у донорів, які відповідають звичайним клінічним та лабораторним критеріям для донорства клітин-попередників гемопоєзу. Особливу увагу слід звертати на гематологічні показники та наявність інфекційних хвороб. Безпека та ефективність застосування філграстиму здоровими донорами віком до 16 років і понад 60 років не оцінювалися.

Тромбоцитопенія

У пацієнтів, які отримували філграстим, дуже часто повідомлялося про виникнення тромбоцитопенії. Отже, слід забезпечити ретельний моніторинг кількості тромбоцитів.

Тимчасова тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів $< 100 \times 10^9/\text{л}$) після застосування філграстиму і проведення лейкоферезу 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 лейкоферезу. За необхідності виконання понад однієї процедури лейкоферезу особливу увагу слід звернути на донорів, у яких кількість тромбоцитів до лейкоферезу становить $< 100 \times 10^9/\text{л}$. Загалом, проведення лейкоферезу не рекомендується, якщо кількість тромбоцитів менше $75 \times 10^9/\text{л}$.

Лейкаферез не слід проводити донорам, які отримують антикоагулянтну терапію або мають порушення гемостазу. Застосування філграстиму потрібно відмінити або зменшити його дозу у випадках збільшення кількості лейкоцитів до $> 70 \times 10^9/\text{л}$. Моніторинг стану донорів, які отримують Г-КСФ для мобілізації ПСКК, слід продовжувати до нормалізації гематологічних показників.

Після застосування Г-КСФ у здорових донорів спостерігалися транзиторні цитогенетичні відхилення. Значення таких змін невідомі. Крім цього, не виключається ризик стимуляції утворення злоякісних клонів мієлоїдних клітин. Центрам аферезу рекомендується вести систематичний облік та відстеження донорів стовбурових клітин щонайменше впродовж 10 років для забезпечення моніторингу довготривалої безпеки.

Надходили повідомлення про часті, зазвичай безсимптомні випадки спленомегалії та нечасті випадки розриву селезінки у здорових донорів та пацієнтів після застосування Г-КСФ. Деякі випадки розриву селезінки були летальними. Тому слід ретельно контролювати розміри селезінки (клінічне обстеження, ультразвукове обстеження). Необхідно враховувати можливість

Семіон І. А.

розриву селезінки при проведенні діагностики у донорів та/або пацієнтів, які скаржаться на біль у верхній лівій частині живота чи у лівому плечі.

Надходили часті повідомлення про виникнення задишки у здорових донорів, а також нечасті – про розвиток інших побічних явищ з боку легень (кровохаркання, легеневі кровотечі, легеневі інфільтрати та гіпоксія). При підозрюваних або підтверджених легневих побічних явищах слід розглянути можливість припинення лікування філграстимом та надати належну медичну допомогу.

Особливі застереження для реципієнтів алогенних 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

Формула крові

Надходили часті повідомлення про випадки тромбоцитопенії у пацієнтів, які отримували філграстим. Кількість тромбоцитів слід ретельно контролювати, особливо протягом декількох перших тижнів лікування філграстимом. Тимчасове припинення або зменшення дози філграстиму слід розглянути для пацієнтів, у яких розвивається тромбоцитопенія (стабільна кількість тромбоцитів $<100\,000/\text{мм}^3$).

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

Трансформація в лейкомію 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 лейкомії у пацієнтів з тяжкою хронічною нейтропенією, які отримували філграстим у клінічних дослідженнях, спостерігалось рідко (приблизно у 3% пацієнтів). Зазначені дані стосуються виключно пацієнтів з вродженою нейтропенією. МДС та лейкомія є природними ускладненнями захворювання і їх зв'язок із застосуванням філграстиму остаточно не доведений. Приблизно у 12% пацієнтів (без цитогенетичних порушень до початку терапії) за результатами наступних регулярних аналізів спостерігалися відхилення, у тому числі моносомія 7. Якщо у пацієнтів з тяжкою хронічною нейтропенією виникають цитогенетичні розлади, слід ретельно оцінити співвідношення між ризиками та користю від продовження терапії філграстимом. При виникненні у пацієнта МДС або лейкомії лікування філграстимом слід припинити. Наразі невідомо, чи підвищує довготривала терапія із застосуванням філграстиму у пацієнтів з тяжкою хронічною нейтропенією ризик цитогенетичних порушень, МДС або лейкомічної 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 дуже часті повідомлення про випадки спленомегалії і часті – про випадки розривів селезінки після застосування філграстиму. Осіб, які отримують філграстим і скаржаться на біль у верхній лівій частині живота та/або у лівому плечі, необхідно обстежити на предмет збільшення розмірів чи розриву селезінки.

Спленомегалія є безпосереднім наслідком терапії філграстимом. У 31% пацієнтів, які отримували лікування філграстимом у клінічних дослідженнях, виявлялася спленомегалія при пальпації. Збільшення розмірів селезінки за даними рентгенографії виявлялося на ранніх етапах лікування філграстимом і мало тенденцію до стабілізації в подальшому. Зниження дози

Ряшко І.І.

призводило до сповільнення або припинення прогресування збільшення селезінки. Проведення спленектомії потребували 3% пацієнтів. Необхідно забезпечити регулярну перевірку розмірів селезінки. Для визначення аномального збільшення розмірів селезінки достатньо процедури абдомінальної пальпації.

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

Після застосування філграстиму надходили часті повідомлення про випадки спленомегалії. Осіб, які отримують філграстим і скаржаться на біль у верхній лівій частині живота та/або у лівому плечі, необхідно обстежити на предмет збільшення розмірів чи розриву селезінки.

Формула крові

Необхідно регулярно контролювати абсолютну кількість нейтрофілів, 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.

Особливі застереження для пацієнтів із серпоподібноклітинними аномаліями та серпоподібноклітинною анемією

Повідомлялося про серповидно-клітинний криз, який в деяких випадках виявився смертельним, при застосуванні філграстиму пацієнтами з серпоподібноклітинними аномаліями або серпоподібноклітинною анемією. Лікарі повинні бути обережним при призначенні філграстиму пацієнтам із серпоподібноклітинними аномаліями або серпоподібноклітинною анемією і робити це тільки після ретельної оцінки потенційних ризиків та користі.

Всі пацієнти

Аккофіл містить сорбіт (E420) як допоміжну речовину в концентрації 50 мг/мл. Пацієнти з рідкісною спадковою непереносимістю фруктози (HFI, англ. *Hereditary fructose intolerance*) не повинні застосовувати цей лікарський засіб.

Регіональний

Захисний ковпачок голки попередньо наповненого шприца містить висушений природний каучук (похідна латексу), який може спричиняти алергічні реакції.

Повідомлялося про випадки аортиту після введення Г-КСФ у здорових осіб та онкологічних хворих. До симптомів, які спостерігалися у пацієнтів, належали гарячка, біль у животі, нездужання, біль у спині та збільшення маркерів запалення (наприклад, С-реактивного білка та кількості лейкоцитів). У більшості випадків аортит діагностували за допомогою КТ-обстеження і зазвичай він зникав після припинення лікування Г-КСФ. Див. також розділ 4.8.

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 невеликій 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 або його метаболіти у грудне молоко людини. Отже ризик для дітей, які перебувають на грудному вигодовуванні 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

Генератор 7.7.01

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 витоку, 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 аlogenна 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.

Перелік небажаних реакцій у вигляді таблиці

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 $< 1/1,000$

Дуже рідко: $< 1/10,000$

Невідомо: неможливо підрахувати на підставі наявних даних.

Тип системи органів MedDRA	Побічні реакції					
	Дуже часто	Часто	Нечасто	Рідко	Дуже рідко	Невідомо
Інфекції та інвазії		Сепсис Бронхіт Інфекції верхніх дихальних шляхів Інфекції сечовивідних шляхів			-	-
Порушення з боку крові та лімфатичної системи	Тромбоцитопенія Анемія ^c	Спленомегалія ^a Зниження гемоглобіну ^c	Лейкоцитоз ^a	Розрив селезінки ^a Серповидноклітинна анемія з кризом ³	-	-
Порушення з боку імунної системи			Реакція "трансплантат проти господаря" ^b Підвищена чутливість до ліків ^a	Анафілактична реакція	-	-

Сотомайоріт

			Підвищена чутливість			
Порушення з боку метаболізму та харчування		Зниження апетиту ^с Збільшення рівня лактатдегідрогінази 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 витоку ^а Аортит	-	-
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітини та середостіння		Кровохаркання Диспное Кашель ^а Орофарингеальний біль ^{а,с} Епістаксис	Гострий респіраторний дистресс-синдром ^а Дихальна недостатність ^а Набряк легень ^а Інтерстиціальне захворювання легень ^а Інфільтрація легень ^а Легенева кровотеча Гіпоксія		-	-
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Діарея ^{а,с} Бльовання ^{а,с} Нудота ^а	Закреп ^с 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		-	-

Розглянуто 17.07.2017

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 ^f	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).

Під час рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних досліджень філграстим не підвищував кількість випадків небажаних ефектів, пов'язаних із цитотоксичною хіміотерапією.

Відомо про випадки

У межах цих клінічних досліджень про небажані ефекти повідомлялося з такою самою частотою в онкологічних хворих при прийомі філграстиму/хіміотерапії та плацебо/хіміотерапії, а саме: нудоту та блювання, алопецію, діарею, стомлюваність, анорексію, мукозит, головний біль, кашель, шкірні висипи, біль у грудях, загальну слабкість, біль у горлі, закреп та біль.

У постмаркетинговий період повідомлялося про шкірний васкуліт у пацієнтів, які приймали лікування із застосуванням філграстиму. Механізм васкуліту у пацієнтів, які приймали філграстим, невідомий. На підставі даних клінічних досліджень частота розрахована як «нечасто».

Синдром Світа

Повідомлялося про випадки синдрому Світа (гострого фебрильного дерматозу) у постмаркетинговий період. На підставі даних клінічних досліджень частота розрахована як «нечасто».

Небажані явища з боку легень

Про випадки легеневих 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 філграстиму повідомлялося про випадки спленомегалії та розриву селезінки. Деякі випадки розриву селезінки виявилися смертельними (див. розділ 4.4).

Підвищена чутливість

Повідомлялося про реакції підвищеної чутливості, включаючи анафілаксію, висип, кропив'янку, ангіоневротичний набряк, задишку та гіпотензію під час початкового або подальшого лікування в межах клінічних досліджень та постмаркетингового досвіду. В цілому про такі симптоми повідомлялося частіше після внутрішньовенного введення. У деяких випадках повторне введення препарату призводить до повторного виникнення симптомів, що дозволяє припускати причинно-наслідковий зв'язок. Пацієнтам, у яких виникла серйозна алергічна реакція, прийом філграстиму слід остаточно припинити.

Під час постмаркетингових досліджень повідомлялося про окремі випадки серповидно-клітинного кризу у пацієнтів, які страждали на серпоподібно-клітинну анемію (див. розділ 4.4). На підставі даних клінічних досліджень частота розрахована як «нечасто».

Шкірний васкуліт

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

Псевдоподагра (хондрокальциноз із відкладенням пірофосфату кальцію)

Про псевдоподагру повідомлялося в онкологічних хворих, які отримували лікування з використанням філграстиму. На підставі даних клінічних досліджень частота розрахована як «нечасто».

Лейкоцитоз

Лейкоцитоз (рівень лейкоцитів $> 50 \times 10^9/\text{л}$) спостерігався у 41% донорів, а тимчасова тромбоцитопенія (рівень тромбоцитів $< 100 \times 10^9/\text{л}$) спостерігався у 35% донорів після лікування із застосуванням філграстиму та лейкоферезу.

Діти та підлітки

Дані клінічних досліджень у дітей і підлітків показують, що безпека та ефективність філграстиму порівнянна у дорослих та дітей, які отримують цитотоксичну хіміотерапію, що дозволяє припустити, що немає вікової різниці у фармакокінетиці філграстиму. Єдиним систематично повідомленим побічним ефектом був м'язово-скелетний біль, який не відрізняється від досвіду

Розроблено 17.06.17

в популяції дорослого населення. Недостатньо даних для подальшої оцінки використання філграстиму у дітей.

Інші особливі групи пацієнтів

Літні пацієнти

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

Фармакодинамічні ефекти

Г-КСФ людини – це глікопротеїн, який регулює вироблення та вивільнення нейтрофілів із кісткового мозку. Аккофіл, який містить метіоніл рекомбінантний людський гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (r-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

Синтез 07.07.08

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 гематопоетичне 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 в цей період

Використання філграстиму для мобілізації КПП ПК у нормальних донорів перед алогенною трансплантацією КПП ПК

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.

Використання філграстиму для дорослих з ТХН (тяжкою спадковою, періодичною або ідіопатичною нейтропенією) спричиняє стійке збільшення абсолютної кількості нейтрофілів у периферичній крові, а також зменшення інфекцій та пов'язаних з ними явищ.

Застосування філграстиму у ВІЛ-інфікованих пацієнтів підтримує кількість нейтрофілів у межах норми, дозволяючи вводити противірусні 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.

Семонюк О.С.

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 порівнянним.

Лінійність

Наявна позитивна лінійна кореляція між дозою та концентрацією філграстиму в сироватці крові незалежно від того, вводили його внутрішньовенно чи підшкірно. Після підшкірного введення рекомендованих доз концентрації в сироватці крові підтримувалися на рівні вище 10 нг/мл протягом 8-16 годин. Об'єм розподілу в крові становить приблизно 150 мл/кг.

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 шурів, 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 шурів не спостерігалася.

Результат 2.7 ОК

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 філгратим може адсорбуватися скляними та пластиковими матеріалами.

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

6.3 Термін придатності

3 роки.

Хімічна та фізична стабільність розведеного розчину для інфузій після відкриття упаковки спостерігалася протягом 24 годин при температурі від 2 °C до 8 °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 24 годин при температурі від 2 °C до 8 °C, за винятком випадків, коли розведення проводилось в контрольованих та валідованих асептичних умовах.

6.4 Особливі застереження щодо зберігання

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

Випадковий одноразовий вплив низьких температур не має небажаних наслідків щодо стабільності Аккофілу. У разі дії, яка перевищує 24 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.

Зберігати шприц у зовнішній картонній упаковці для захисту від світла.

Умови зберігання розведеного лікарського засобу див. у розділі 6.3.

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 спиртовими серветками. Упаковки без блістера призначені для шприців без захисного ковпачка голки. Блістерні упаковки призначені для окремих шприців з попередньо приєднаним захисним ковпачком голки.

Розроблено 17/18

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 5% глюкозою 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

Захисний ковпачок голки закриває голку після ін'єкції, захищаючи її від пошкодження. Це не заважає нормальному функціонуванню шприца. Повільно та поступово натискайте на поршень доти, доки не буде введена повна доза та на поршень неможливо буде більше натискати. Підтримуючи тиск на поршень, усуньте шприц з пацієнта. Захисний ковпачок голки закріє голку після відпускання поршня.

Використання попередньо наповненого шприца без захисного ковпачка голки

Введіть дозу відповідно до стандартного протоколу.

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,
Молл де Барселона,
б/н, Едіфісі Ест 6 поверх,
08039 Барселона,
Іспанія

Розроблено 7.7 СК

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

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

9. 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>

Самею 7.7. ОН

UA/19707/01/01
bij 14.11.2022

AW-QA-1327-06	Colours Used	
Accord	Pantone Black	
Accofill 30MU/O.5ml PFS PL Insert Eris		
PL		
Market		
Language		
Size		
475 x 310 mm (PIL)		
Min. Font Size		
8		
Color		
1		
03/07/19	Change Control No. : 53355	
	Folded Size : ~119 mm X ~31 mm	
	Front Page	
03/07/19	Checked By	Approved By
CRF no.: HA/CR/2019/1062	Regulatory Affairs	Quality Assurance
Digitally signed by Pinkal Patel by Date: 2019/07/15 12:56:26 +05'30'	Digitally signed by Bhavesh Kakadiya by Date: 2019/07/15 15:52:27 +05'30'	Digitally signed by Gaurav Patel by Date: 2019/07/16 11:34:23

5310

7475

5310

7475

5310

7475

5310

7475

5310

7475

5310

7475

5310

7475

5310

7475

5310

7475

5310

7475

5310

7475

5310

7475

5310

7475

5310

7475

5310

7475

5310

7475

5310

7475

5310

7475

5310

7475

5310

7475

5310

7475

5310

7475

5310

7475

5310

7475

5310

7475

Artwork No.	AW-QA-1327-06		Colours Used
Customer	Accord		Pantone Black
Description	Accofil 30MU/0.5ml PFS PL Insert Eris		
Market	PL		
Language	Polish		
Size	475 x 310 mm (PIL)		
Min. Font Size	8		Change Control No. : 53355
Color	1		Folded Size : ~119 mm X ~31 mm
Date	03/07/19	CRF no.: HA/CR/2019/1062	Front Page
Prepared By Regulatory Affairs		Checked By Regulatory Affairs	Approved By Quality Assurance
Pinkal Patel Digitally signed by Pinkal Patel Date: 2019.07.15 12:56:26 +05'30'		Bhavesh Kakadiya Digitally signed by Bhavesh Kakadiya DN: cn=Bhavesh Kakadiya, o=Accord Healthcare Limited, ou, email=bhavesh@accord-healthcare.com, c=GB Date: 2019.07.15 16:52:27 +05'30'	Gaurav Digitally signed by Gaurav DN: cn=Gaurav, o=Intas, ou=Accord, email=gsoni@intaspharma.com, c=IN Date: 2019.07.16 11:34:23 +05'30'

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І.

ULOTKA DOŁĄCZONA DO OPAKOWANIA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA
Accofil® 30 mln j./0,5 ml (0,6 mg/ml) roztwór do wstrzykiwań lub infuzji
w ampulko-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, farmaceucie 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 zawiera substancję czynną, filgrastym. Filgrastym jest białkiem wytwarzanym przez bakterie zwane *Escherichia coli* metodą rekombinacji DNA. Filgrastym należy do grupy białek zwanych cytokinami i jest bardzo podobny do naturalnego białka (czynnika pobudzającego wzrost kolonii granulocytów [G-CSF]) wytwarzanego przez organizm człowieka. Filgrastym pobudza szpik kostny (tkankę produkującą komórki krwi) do wytwarzania większej liczby białych krwinek, które pomagają organizmowi w zwalczaniu zakażeń.

W jakim celu stosuje się Accofil

Lekarz zalecił Accofil w celu zwiększenia wytwarzania białych krwinek przez organizm. Lekarz poinformuje pacjenta z jakiego powodu powinien stosować lek Accofil. Lek Accofil jest stosowany w kilku różnych przypadkach, takich jak:

- chemioterapia,
- przeszczep szpiku kostnego,
- ciężka przewlekła neutropenia (mała liczba jednego z rodzajów białych krwinek),
- neutropenia (mała liczba jednego z rodzajów białych krwinek) u pacjentów z zakażeniem wirusem HIV,
- mobilizacja komórek macierzystych krwi obwodowej (w celu pobudzenia komórek macierzystych, aby wniknęły do krwi i gromadziły się w celu wykorzystania podczas przeszczepu szpiku kostnego).

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Accofil

Kiedy nie stosować leku Accofil

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

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 o nieznanym pochodzeniu (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;
- opuchlizna twarzy lub kostek, krew w moczu lub moczu o brązowym zabarwieniu albo gdy pacjent zaobserwuje, że oddaje mniej moczu niż zwykle (kłębuszkowe zapalenie nerek).

Oslonka na igłę w ampulko-strzykawce zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu), która może powodować reakcję alergiczną.

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.

w ampulko-strzykawce
wstrzykiwań lub infuzji
(0,6 mg/ml) roztwór do
Accofil® 30 mln j./0,5 ml



Accofil® 30 mln j./0,5 ml
(0,6 mg/ml) roztwór do
wstrzykiwań lub infuzji
w ampulko-strzykawce



КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І. *[Signature]*

Brak odpowiedzi na filgrastym

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

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

U pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią może istnieć ryzyko rozwoju raka krwi (białaczka, zespół mielodysplastyczny [MDŚ]). Należy omówić z lekarzem ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej krwi i rodzaje badań, które należy wykonać. Jeśli u pacjenta rozwinie 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 18 do 80 lat.

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

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І. 

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

Accofil a inne leki

Nie należy stosować leku Accofil w ciągu 24 godzin przed rozpoczęciem i 24 godzin po zakończeniu zabiegu chemioterapii.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, w tym lekach wydawanych bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią

Nie badano stosowania leku Accofil u kobiet w ciąży.

Ważne, aby poinformować lekarza:

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

Nie wiadomo, czy filgrastym przenika do mleka matki. Dlatego lekarz może zdecydować, że pacjentka nie powinna stosować tego leku, jeśli karmi piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Accofil może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Lek ten może wywoływać zawroty głowy. Zaleca się, aby pacjent przekonał się, jakie jest jego samopoczucie po przyjęciu leku Accofil, zanim podejmie się prowadzenia pojazdu lub obsługiwanie maszyn.

Accofil zawiera sorbitol i sól

Ten lek zawiera sorbitol. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów (fruktozy), pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku. Ten lek zawiera również mniej niż 1 mmol sodu (0,035 mg sodu) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować Accofil

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

Dawka leku Accofil zależy od rodzaju leczzonej choroby oraz od masy ciała pacjenta.

Dawkowanie

Accofil i neutropenia (mała liczba jednego z rodzajów białych krwinek) związana z chemioterapią

Zazwyczaj stosowana dawka to 0,5 miliona jednostek (5 mikrogramów) na kilogram masy ciała na dobę. Na przykład, dla pacjenta o masie ciała 60 kilogramów dawka dobową wynosi 30 milionów jednostek (300 mikrogramów). Leczenie lekiem Accofil zwykle trwa około 14 dni. Jednak w niektórych rodzajach chorób może być konieczne dłuższe leczenie, trwające do około jednego miesiąca.

Accofil i przeszczep szpiku kostnego

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa wynosi 1 milion jednostek (10 mikrogramów) na kilogram masy ciała na dobę, podawane w infuzji. Na przykład, dla pacjenta o masie ciała 60 kg dawka dobową wynosi 60 milionów jednostek (600 mikrogramów). Zazwyczaj pierwszą dawkę leku Accofil otrzymuje się co najmniej 24 godziny po chemioterapii i co najmniej 24 godziny po otrzymaniu przeszczepu szpiku kostnego. Następnie, lekarz zaleci wykonanie badania krwi, aby ocenić skuteczność leczenia oraz czas trwania leczenia.

Accofil i ciężka przewlekła neutropenia (mała liczba jednego z rodzajów białych krwinek)

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa wynosi od 0,5 miliona jednostek (5 mikrogramów) do 1,2 miliona jednostek (12 mikrogramów) na kilogram masy ciała na dobę, podawane w dawce pojedynczej lub w dawkach podzielonych. Następnie lekarz zaleci wykonanie badania krwi, aby ocenić skuteczność leczenia lekiem Accofil i określić najlepszą dawkę dla danego pacjenta. W leczeniu neutropenii konieczne jest długotrwałe leczenie lekiem Accofil.

Accofil i neutropenia (mała liczba jednego z rodzajów białych krwinek) u pacjentów z zakażeniem wirusem HIV

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa wynosi od 0,1 miliona jednostek (1 mikrogram) do 0,4 miliona jednostek (4 mikrogramy) na kilogram masy ciała na dobę. Lekarz będzie zalecał badania krwi w regularnych odstępach czasu, aby ocenić skuteczność leczenia lekiem Accofil. Jeżeli liczba białych krwinek powróci do normy, możliwe jest podawanie leku rzadziej niż raz na dobę. W celu utrzymania prawidłowej liczby białych krwinek we krwi może być konieczne długotrwałe stosowanie leku Accofil.

Accofil i przeszczep komórek macierzystych krwi obwodowej (komórki macierzyste pobierane z krwi do użycia w przeszczepie szpiku kostnego)

Jeśli pacjent jest dawcą komórek macierzystych dla siebie, zazwyczaj stosowana dawka wynosi od 0,5 miliona jednostek (5 mikrogramów) do 1 miliona jednostek (10 mikrogramów) na kilogram masy ciała na dobę. Leczenie lekiem Accofil będzie trwać do 2 tygodni. Lekarz będzie kontrolował wyniki badań krwi, aby wyznaczyć optymalny czas na pobranie komórek macierzystych.

Jeśli pacjent jest dawcą komórek macierzystych dla innej osoby, zazwyczaj stosowana dawka wynosi 1 milion jednostek (10 mikrogramów) na kilogram masy ciała na dobę. Leczenie lekiem Accofil trwa 4 do 5 dni. Lekarz będzie wykonywał regularne badania krwi, aby wyznaczyć optymalny czas na pobranie komórek macierzystych.

Jak podaje się lek Accofil

Lek podaje się we wstrzyknięciu albo w infuzji dożyłnej i.v. (kroplówka), albo we wstrzyknięciu podskórnym (sc.) do tkanki znajdującej się pod skórą.

W przypadku pacjentów otrzymujących lek we wstrzyknięciu podskórnym lekarz może zasugerować, aby pacjent nauczył się samodzielnego wykonywania wstrzyknięć. Lekarz lub pielęgniarka poinformuje pacjenta, jak należy to zrobić (patrz poniżej informacje na temat instrukcji wstrzykiwania leku Acoofil). Nie należy próbować samodzielnie wykonywać wstrzyknięcia bez wcześniejszego szkolenia. Niektóre z niezbędnych informacji podane są na końcu tej ulotki, jednak w celu odpowiedniego leczenia danej choroby konieczna jest ścisła i stała współpraca pacjenta z lekarzem.

Informacje o samodzielnym podawaniu leku

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

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.

КОПІЯ ВІРНА

Санченко І.І.



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:

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

Co należy zrobić przed samodzielnym wstrzyknięciem leku Accofil?

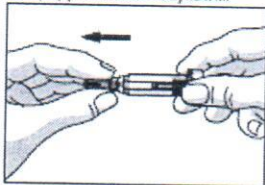
Należy upewnić się, że osłona strzykawki pozostaje na miejscu do chwili, aż wszystko będzie gotowe do wykonania wstrzyknięcia.

- Wyjąć ampulko-strzykawkę z lekiem Accofil z lodówki.
- Sprawdzić datę ważności podaną na etykiecie ampulko-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 rozwarze widoczne są cząstki, nie wolno używać leku.
- Dla większego komfortu użytkownika ampulko-strzykawkę należy odstawić na 30 minut by roztwór osiągnął temperaturę pokojową, lub potrzymać ampulko-strzykawkę w dłoni przez kilka minut. Nie ogrzewać leku Accofil w żaden inny sposób (np. leku nie podgrzewać w kuchenke mikrofalowej ani w ciepłej wodzie).
- Starannie umyć ręce.
- Umieścić wszystkie przedmioty niezbędne do wykonania wstrzyknięcia (ampulko-strzykawkę z lekiem i wacik nasączony alkoholem) w wygodnym, dobrze oświetlonym miejscu z dobrym dostępem.

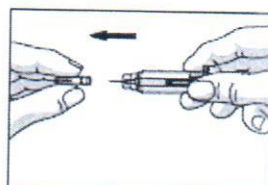
Jak przygotować wstrzyknięcie leku Accofil?

Przed wstrzyknięciem leku Accofil należy wykonać następujące czynności:

- Trzymając tłok strzykawki delikatnie zdjąć osłonkę igły bez obracania nią. Należy pociągnąć za osłonkę ruchem po linii prostej, jak pokazano na rysunkach 1 i 2. Nie należy dotykać igły ani popychać tłoka strzykawki.



1



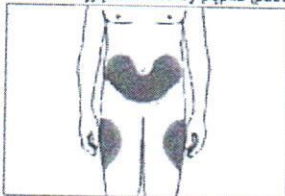
2

- 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.
- 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.
- Należy ponownie upewnić się, że w strzykawce znajduje się prawidłowa dawka leku Accofil.
- Ampulko-strzykawka jest gotowa do użytku.

W jakie miejsce należy wstrzyknąć lek?

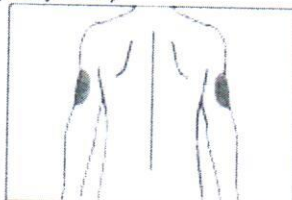
Najlepszymi miejscami do samodzielnego wykonania wstrzyknięcia są:

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



3

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



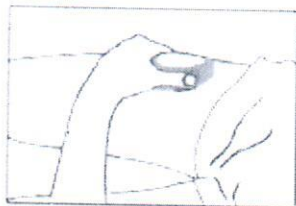
4

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

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І.

W jaki sposób wykonać wstrzyknięcie leku?

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



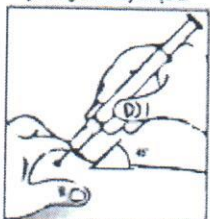
КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І. 

Artwork No.	AW-QA-1327-06		Colours Used
Customer	Accord		 Pantone Black
Description	Accofil 30MU/0.5ml PFS PL Insert Eris		
Market	PL		
Language	Polish		
Size	475 x 310 mm (PIL)		
Min. Font Size	8	Change Control No. : 53355	
Color	1	Folded Size : ~119 mm X ~31 mm	
Date	03/07/19	CRF no.: HA/CR/2019/1062	Back Page
Prepared By Regulatory Affairs		Checked By Regulatory Affairs	
Approved By Quality Assurance			
Pinkal Patel	Digitally signed by Pinkal Patel Date: 2019.07.15 12:56:42 +05'30'	Bhavesh Kakadiya Digitally signed by Bhavesh Kakadiya DN: cn=Bhavesh Kakadiya, o=Accord Healthcare Limited, ou, email=bhavesh@accord-healthcare.com, c=GB Date: 2019.07.15 16:52:37 +05'30'	Gaurav Digitally signed by Gaurav DN: cn=Gaurav, o=Intas, ou=Accord, email=gsohi@intaspharma.com, c=IN Date: 2019.07.16 11:34:35 +05'30'

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І. 

Ampulko-strzykawka bez osłony zabezpieczającej igłę

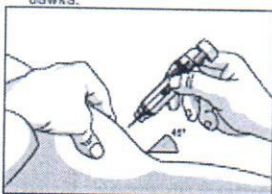
- b. Wprowadzić igłę przez skórę, zgodnie z instrukcją pielęgniarzki lub lekarza (patrz rysunek 7).
- c. Delikatnie pociągnąć za tłok, aby upewnić się, że nie doszło do przekłucia naczynia krwionośnego. Jeżeli w strzykawce pojawi się krew, należy wyjąć igłę i wykonać ponowne wkłucie w innym miejscu.
- d. Cały czas trzymając skórę między palcami, powoli i równomiernie naciskać tłok, aż do podania całej dawki i braku możliwości dalszego wcisnięcia tłoka. Nie zwalniać nacisku na tłok!
- e. Należy wstrzyknąć tylko dawkę przepisaną przez lekarza.
- f. Po wstrzyknięciu płynu wyjąć igłę nadal naciskając tłok, a następnie zwolnić ucisk skóry.
- g. Zużyta strzykawkę umieścić w pojemniku na odpady. Jednej strzykawki używać tylko do jednego wstrzyknięcia.



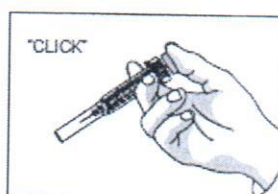
6

Ampulko-strzykawka z osłoną zabezpieczającą igłę

- h. Wprowadzić igłę przez skórę, zgodnie z instrukcją pielęgniarzki lub lekarza (patrz rysunek 7).
- i. 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.
- j. Należy wstrzyknąć tylko dawkę przepisaną przez lekarza, zgodnie z instrukcjami podanymi poniżej.
- k. Cały czas trzymając skórę między palcami, powoli i równomiernie naciskać tłok, trzymając strzykawkę za kołnierz na palce, aż do podania całej dawki i braku możliwości dalszego wcisnięcia tłoka. Nie zwalniać nacisku na tłok!
- l. Po wstrzyknięciu płynu wyjąć igłę, nadal trzymając strzykawkę pod tym samym kątem i naciskając na tłok, a następnie zwolnić ucisk skóry. Osłona zabezpieczająca automatycznie zakryje igłę i rozlegnie się głośnie „kliknięcie” potwierdzające aktywację osłony (patrz rysunek 8). Osłona zabezpieczająca nie zostanie aktywowana, dopóki nie zostanie podana cała dawka.



7



8

Uwaga:

W przypadku jakichkolwiek pytań należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarzki 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, pielęgniarzkę lub farmaceutę.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Accofil

Jeśli pacjent zastosował większą niż zalecana dawkę leku Accofil, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie zastosowania leku Accofil

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętego wstrzyknięcia. Należy skontaktować się z lekarzem w celu omówienia, kiedy należy wstrzyknąć następną dawkę leku.

Przerwanie stosowania leku Accofil

Lekarz poinformuje pacjenta, kiedy należy przerwać stosowanie leku Accofil. Leczenie może składać się z kilku cykli podawania leku Accofil.

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

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І.

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). Nadwrażliwość występuje często u pacjentów z nowotworem złośliwym;
- jeśli u pacjenta wystąpi kaszel, gorączka i trudności z oddychaniem (duszność), ponieważ mogą to być objawy zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS). ARDS występuje niezbyt często u pacjentów z nowotworem złośliwym;
- jeśli u pacjenta wystąpi ból w lewej górnej części brzucha, ból pod lewym żebrem lub ból w górnej części ramienia, ponieważ może być to związane z zaburzeniami śledziony [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 będzie stwierdzone białko (białkomocz);
- jeśli u pacjenta wystąpi jedno lub kilka z następujących działań niepożądanych: opuchlizna lub obrzęk, które mogą być związane z zatrzymywaniem wody, trudności w oddychaniu, opuchlizna jamy brzusznej i uczucie pełności oraz ogólne uczucie zmęczenia. Te objawy zazwyczaj rozwijają się w szybkim tempie. Mogą to być objawy występującego niezbyt często zaburzenia (występującego u maksymalnie 1 na 100 osób), zwanego zespołem nieszczelności naczyń włosowatych, powodującego przeciekanie krwi z małych naczyń krwionośnych do ciała i wymagającego pilnej pomocy medycznej.

КОПІЯ ВІРНА

Санченко І.І.



- jeśli u pacjenta wystąpią łącznie którekolwiek z następujących objawów:
- gorączka lub dreszcze albo uczucie 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.
 - jeśli u pacjenta dojdzie do uszkodzenia nerek (kłębuszkowe zapalenie nerek). U pacjentów otrzymujących lek Accofil 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.
- Bardzo 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 i podszewach 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 bardzo często obserwowane jest zwiększenie liczby białych krwinek (leukocytoza) i zmniejszenie liczby płytek krwi, co zmniejsza zdolność krwi do krzepnięcia (małopłytkowość). Będzie to kontrolowane przez lekarza.

Bardzo częste działania niepożądane (obserwowane częściej niż u 1 na 10 osób przyjmujących lek Accofil):

- wymioty
- nudności
- nietypowe wypadanie lub przerzedzenie włosów (łysienie)
- zmęczenie
- bolesność i obrzęk błony śluzowej wydzielającej 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 (obserwowane częściej niż u 1 na 100 osób przyjmujących lek Accofil):

- zapalenie płuc (zapalenie oskrzeli)
- zakażenie górnych dróg oddechowych
- zakażenie układu moczowego
- zmniejszenie apetytu
- zaburzenia snu (bezsennosc)
- zawroty głowy
- zmniejszenie uczucia, szczególnie skórne (niedoczulica)
- mrowienie lub drętwienie rąk lub stóp (parestezja)
- 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 (dysuria)
- 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 (obserwowane częściej niż u 1 na 1000 osób przyjmujących lek Accofil):

- 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

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І. 

Rzadkie działania niepożądane (obserwowane częściej niż u 1 na 10 000 osób przyjmujących lek Accofil):

- 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
-

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І. 

- 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

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. 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
 e-mail: mailto:ndi@urpl.gov.pl ndi@urpl.gov.pl Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać Accofil

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
 Nie należy stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu zewnętrznym i na ampulko-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 ampulko-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.

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 ampulko-strzykawka zawiera 30 mln jednostek (300 mikrogramów) filgrastymu w 0,5 ml roztworu, co odpowiada 0,6 mg/ml.
- Pozostałe składniki to kwas octowy, sodu wodorotlenek, sorbitol (E420), polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda Accofil i co zawiera opakowanie

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

Accofil jest dostępny w opakowaniach zawierających 1, 3, 5, 7 i 10 ampulko-strzykawkę 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 6ª planta,
 08039 Barcelona,
 Hiszpania

Wytwórca

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

КОПІЯ ВІРНА
 Санченко І.І. 

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

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

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

FR
Accord Healthcare France SAS
Tél: +33 3 20 40 17 70

IT

Accord Healthcare Limited
Tel: +39 02 94323700

Data ostatniej aktualizacji ulotki: 06/2019.

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 po uwagę możliwe ryzyko

PM/4342

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І. 

zanieczyszczenia mikrobiologicznego, strzykawki z produktem Accofil są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia. Przypadkowe jednorazowe narażenie na działanie temperatur prowadzących do zamrażania przez okres do 24 godzin nie ma negatywnego wpływu na stabilność produktu Accofil. Jeśli narażenie było dłuższe niż 24 godziny 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 szkle i tworzywach sztucznych, z wyjątkiem rozcieńczeń wymienionych poniżej.

Jeśli konieczne, Accofil można rozcieńczać w 5% roztworze glukozy. Nigdy nie zaleca się 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 ludzką 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 rozcieńzonego roztworu do infuzji w ciągu 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°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 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C.

Stosowanie ampulko-strzykawki z osłoną zabezpieczającą igłę

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

Nie ma to wpływu na normalne działanie strzykawki. Powoli i równomiernie naciskać tłok, aż do podania całej dawki i braku możliwości dalszego wcisnięcia tłoka. Utrzymując nacisk na tłok, usunąć strzykawkę z miejsca wstrzyknięcia. Oslona zabezpieczająca zakrywa igłę po zwolnieniu tłoka.

Stosowanie ampulko-strzykawki bez osłony zabezpieczającej igłę

Podać dawkę zgodnie ze standardowym protokołem.

Ustawienie

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

AW-QA-1327-06

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І.

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І.



1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Accofil 30 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 60 milionów jednostek (mln j.) (co odpowiada 600 mikrogramom [μg] filgrastymu.

Każda ampułko-strzykawka zawiera 30 mln j. (co odpowiada 300 mikrogramom filgrastymu w 0,5 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 lub infuzji

Przejrzysty, 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 neutrofilów (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/\text{l}$ oraz ciężkimi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, długotrwałe podawanie produktu leczniczego Accofil jest wskazane w celu zwiększenia liczby neutrofilów i zmniejszenia częstości i czasu trwania objawów związanych z zakażeniem.

Accofil jest wskazany w leczeniu przewlekłej neutropenii (ANC $\leq 1,0 \times 10^9/\text{l}$) 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

КОПІЯ ВІРНА
Сачченко ІІ

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). Pierwszej dawki produktu leczniczego Accofil nie należy podawać przed upływem 24 godzin od chemioterapii cytotoksycznej. W randomizowanych badaniach klinicznych substancję stosowano 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 mc./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 komórek progenitorowych krwi obwodowej (ang. *peripheral blood progenitor cells*, PBPC) u pacjentów poddawanych leczeniu melosupresyjnemu lub mieloablacyjnemu przed przeszczepem autologicznych komórek PBPC

Zalecana dawka filgrastymu w celu mobilizacji PBPC, gdy lek stosowany jest w monoterapii, wynosi 1,0 mln j. (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 melosupresyjnej wynosi 0,5 mln j. (5 µg/kg mc./dobę, podawana codziennie począwszy od pierwszego dnia po zakończeniu chemioterapii, aż

КОПІЯ ВІРНА
Савченко І.І.

do ustąpienia przewidywanego nadiru neutrofili oraz powrotu ich liczby do wartości prawidłowych. Leukaferęzę należy przeprowadzić w okresie, gdy ANC zwiększa się z $< 0,5 \times 10^9/L$ do $> 5,0 \times 10^9/L$. U pacjentów, którzy nie byli w przeszłości poddani intensywnej chemioterapii, jednorazowa leukaferęza jest często wystarczająca. W innych sytuacjach zaleca się wykonanie dodatkowych zabiegów leukaferęzy.

Stosowanie w mobilizacji PBPCs u zdrowych dawców przed allogenicznym przeszczepem PBPC

W celu mobilizacji PBPC u zdrowych dawców filgrastym należy podawać w dawce 1,0 mln j. ($10 \mu g/kg$ mc./dobę przez 4-5 kolejnych dni. Leukaferęzę 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. ($12 \mu g/kg$ mc./dobę jako dawka pojedyncza lub dawki podzielone).

Neutropenia idiopatyczna lub cykliczna

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

Dostosowanie dawki

Filgrastym należy podawać codziennie w postaci wstrzyknięć podskórnych, aż liczba neutrofili zwiększy się i będzie się utrzymywać na poziomie większym niż $1,5 \times 10^9/L$. Po uzyskaniu reakcji na leczenie należy ustalić minimalną skuteczną dawkę leku, zapewniającą utrzymanie tego poziomu. Aby utrzymać odpowiednią liczbę neutrofili 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 neutrofili utrzymywała się pomiędzy $1,5 \times 10^9/L$ a $10 \times 10^9/L$. 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 $\leq 24 \mu g/kg$ mc./dobę. Nie określono bezpieczeństwa długotrwałego podawania filgrastymu w dawkach większych niż $24 \mu g/kg$ mc./dobę u pacjentów z SCN.

Pacjenci zakażeni wirusem HIV

Odwroćenie neutropenii

Zalecana dawka początkowa filgrastymu to 0,1 mln j. ($1 \mu g/kg$ mc./dobę i może być zwiększona maksymalnie do 0,4 mln j. ($4 \mu g/kg$ mc./dobę, gdy liczba neutrofili osiągnie wartości prawidłowe i może być utrzymana na tym poziomie ($ANC > 2,0 \times 10^9/L$). 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. ($10 \mu g/kg$ mc./dobę).

Utrzymanie prawidłowej liczby neutrofili

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

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І. 

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 wieku dziecięcym leczonych 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 podawaniaChemioterapia lekami cytotoksycznymi

Filgrastym można podawać codziennie we wstrzyknięciu podskórnym lub alternatywnie codziennie w 30-minutowej infuzji dożylniej po uprzednim rozcieńczeniu roztworem glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%). Dalsze instrukcje dotyczące rozcieńczania przed infuzją, 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 jest podawany w krótkotrwałej infuzji dożylniej przez 30 minut lub w ciągłej infuzji podskórnej lub dożylniej przez 24 godziny, w każdym przypadku po rozcieńczeniu w 20 ml roztworu glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%). Instrukcja rozcieńczenia roztworem glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) przed infuzją, patrz punkt 6.6.

Pacjenci poddawani mobilizacji 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.

КОПІЯ ВІРНА
Савченко І.І. 

Pacjenci z 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 u pacjentów z zakażeniem HIV, filgrastym podaje się podskórnie.

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 stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikacji czynników wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF), w dokumentacji pacjenta należy wyraźnie zapisać nazwę handlową podawanego produktu leczniczego.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności w poszczególnych wskazaniach

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

Filgrastymu nie należy podawać pacjentom z ciężką wrodzoną neutropenią, u których rozwinię się białaczka lub występują dowody na ewolucję cytogenetyczną białaczki.

Nadwrażliwość

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-.

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.

Specjalne środki ostrożności u pacjentów z ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML)

Wzrost komórek nowotworowych

G-CSF 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. Dlatego 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

КОPIЯ ВІРНА
Савченко І.І.

wtórna 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)].

Inne specjalne środki ostrożności

Osteoporoza

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

Działania niepożądane dotyczące płuc

Po podawaniu G-CSF zgłaszano występowanie działań niepożądanych dotyczących płuc, zwłaszcza śródmiąższowego zapalenia płuc. Pacjenci z naciekami w płucach lub zapaleniem płuc w niedalekiej 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. *Adult Respiratory Distress Syndrome*, ARDS). W takich przypadkach należy przerwać podawanie filgrastymu i zastosować odpowiednie leczenie.

Zespół nieszczelności naczyń włosowatych

Wystąpienie zespołu nieszczelności naczyń włosowatych 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).

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.

Szczególne środki ostrożności u pacjentów z nowotworami złośliwymi

Splenomegalia i pęknięcie śledziony

Rzadko obserwowano przypadki splenomegalii oraz pęknięcia śledziony po podaniu filgrastymu. Niektóre przypadki pęknięcia śledziony były śmiertelne. Osoby przyjmujące filgrastym, które zgłaszają ból w górnym obszarze lewej strony jamy brzusznej i (lub) nadbrzusza należy poddać ocenie w poszukiwaniu powiększenia lub pęknięcia śledziony. Zaobserwowano, że zmniejszenie dawki filgrastymu spowalnia lub zatrzymuje powiększanie się śledziony u pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią, a u 3% pacjentów konieczna jest splenektomia.

Leukocytoza

U mniej niż 5% pacjentów otrzymujących filgrastym w dawkach większych niż 0,3 mln j./kg mc./dobę (3 µg/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. Jednak w okresie podawania filgrastymu w celu mobilizacji PBPC, należy przerwać podawanie filgrastymu lub zmniejszyć jego dawkę, jeśli liczba leukocytów będzie większa niż $> 70 \times 10^9/L$.

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).

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І. 

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.

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 PBPC

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.

Wcześniejsze leczenie produktami cytotoksycznymi

U pacjentów, którzy wcześniej przebyli bardzo intensywne leczenie mielosupresyjne, może nie występować wystarczająca mobilizacja komórek PBPC, umożliwiającą uzyskanie zalecanej minimalnej liczby komórek ($2,0 \times 10^6$ 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 komórek progenitorowych krwi obwodowej 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

КОПИЯ ВЕРНА
Санченко И.И.

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 dlatego zalecenia dotyczące liczby komórek ustalone na podstawie wyników badań uzyskanych w innych laboratoriach należy interpretować z zachowaniem ostrożności.

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 niż to minimum wydaje się korelować z szybszą regeneracją, a mniejszej liczby - z wolniejszą regeneracją.

Specjalne środki ostrożności u zdrowych dawców poddanych mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej

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. Należy zwrócić szczególną uwagę na wyniki badań hematologicznych i choroby zakaźne. Nie oceniono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności filgrastymu u zdrowych dawców w wieku poniżej 16 lat lub powyżej 60 lat.

Małopłytkowość

U pacjentów przyjmujących filgrastym bardzo często obserwowano małopłytkowość. W związku z tym należy bardzo dokładnie monitorować ilość płytek krwi.

U 35% badanych pacjentów obserwowano przemijającą małopłytkowość (płytki krwi $< 100 \times 10^9/L$) po podaniu filgrastymu i wykonaniu leukaferozy. Wśród tych pacjentów zgłoszono dwa przypadki, w których liczba płytek krwi wyniosła $< 50 \times 10^9/L$, co przypisywano zabiegowi leukaferozy. Jeśli konieczne jest wykonanie więcej niż jednego zabiegu leukaferozy, należy zwrócić szczególną uwagę na dawców z liczbą płytek krwi $< 100 \times 10^9/L$ przed wykonaniem leukaferozy; w zasadzie leukaferozy nie należy przeprowadzać, jeśli liczba płytek krwi wynosi $< 75 \times 10^9/L$.

Leukaferozy nie należy wykonywać u dawców, którzy przyjmują leki przeciwzakrzepowe ani u osób, u których stwierdzono zaburzenia hemostazy. Podawanie filgrastymu należy przerwać lub zmniejszyć jego dawkę, jeśli liczba białych krwinek zwiększy się do wartości $> 70 \times 10^9/L$. Dawców otrzymujących czynniki wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) w celu mobilizacji PBPC należy kontrolować do czasu powrotu do normy parametrów hematologicznych.

U zdrowych dawców po zastosowaniu G-CSF obserwowano przemijające zmiany cytogenetyczne. Znaczenie tych zmian nie jest znane. Nie można jednak wykluczyć ryzyka pobudzenia złośliwego klonu mieloidalnego. Zaleca się, by ośrodek wykonujący aferezę prowadził systematyczną rejestrację i monitorowanie dawców komórek macierzystych przynajmniej przez 10 lat, kontrolując w ten sposób długoterminowe bezpieczeństwo stosowania.

Po podaniu G-CSF u zdrowych dawców i pacjentów obserwowano często, chociaż na ogół przebiegające bezobjawowo powiększenie śledziony i rzadko pęknięcie śledziony. Niektóre przypadki pęknięć śledziony kończyły się zgonem. Dlatego należy starannie monitorować wielkość śledziony (np. podczas badania klinicznego, badaniem ultrasonograficznym). Należy wziąć pod uwagę możliwość pęknięcia

КОПІЯ ВІРНА
Самченко І.І. 

śledzony u dawców i (lub) pacjentów zgłaszających ból w lewej górnej części brzucha lub w górnej części ramienia.

U zdrowych dawców często obserwowano duszność, a także inne działania niepożądane dotyczące płuc (krwioplucie, krwotok płucny, nacieki w płucach oraz niedotlenienie krwi), które obserwowano niezbyt często. W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia działań niepożądanych dotyczących płuc należy rozważyć przerwanie leczenia filgrastymem oraz udzielić odpowiedniej pomocy medycznej.

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

Morfologia krwi

U pacjentów przyjmujących filgrastym często obserwowano małopłytkowość. Należy ściśle kontrolować liczbę płytek krwi, zwłaszcza w pierwszych kilku tygodniach leczenia filgrastymem. Jeśli u pacjenta wystąpi małopłytkowość, tzn. utrzymujące się zmniejszenie liczby płytek krwi do wartości $< 100\ 000/\text{mm}^3$, należy rozważyć czasowe przerwanie podawania filgrastymu lub zmniejszenie jego dawki.

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. Jeśli u pacjentów z SCN badania wykażą nieprawidłowości cytogenetyczne, należy dokonać uważnej oceny ryzyka względem korzyści związanych z kontynuowaniem leczenia filgrastymem; podawanie filgrastymu należy przerwać, jeśli wystąpi MDS lub białaczka. 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.

Po podaniu filgrastymu bardzo często obserwowano przypadki splenomegalii, a przypadki pęknięcia śledziony obserwowano często. Osoby przyjmujące filgrastym, które zgłaszają ból w górnym obszarze lewej strony jamy brzusznej i (lub) nadbrzusza należy poddać ocenie w poszukiwaniu powiększenia lub pęknięcia śledziony.

Splenomegalia jest bezpośrednim następstwem leczenia filgrastymem. Udokumentowano palpacyjnie wyczuwalne powiększenie śledziony u trzydziestu jeden procent (31%) pacjentów biorących udział w badaniach. Zwiększenie objętości, mierzonej w badaniach radiograficznych, występowało na wczesnym etapie leczenia filgrastymem, a podczas późniejszego okresu leczenia osiągało plateau. Zmniejszenie dawki powodowało spowolnienie lub zatrzymanie dalszego powiększania śledziony, a u 3% pacjentów

КОПІЯ ВІРНА
Сенченко І.І. 

konieczne było wykonanie splenektomii. Należy regularnie oceniać wielkość śledziony. Badanie palpacyjne jamy brzusznej powinno być wystarczające dla wykrycia nieprawidłowego powiększenia śledziony.

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

Po podaniu filgrastymu często obserwowano przypadki splenomegalii. Osoby przyjmujące filgrastym, które zgłaszają ból w górnym obszarze lewej strony jamy brzusznej i (lub) nadbrzusza należy poddać ocenie w poszukiwaniu powiększenia lub pęknięcia śledziony.

Morfologia krwi

Należy ściśle kontrolować ANC, zwłaszcza podczas kilku pierwszych tygodni leczenia filgrastymem. U niektórych pacjentów następuje bardzo szybka reakcja na leczenie, ze znacznym zwiększeniem liczby neutrofili 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.

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 starannie rozważyć zastosowanie filgrastymu u pacjentów z cechą sierpowatokrwinkowości lub niedokrwistością sierpowatokrwinkową, a decyzję podjąć po dokonaniu uważnej oceny potencjalnego ryzyka względem korzyści.

Wszyscy pacjenci

Produkt leczniczy Accofil zawiera sorbitol (E420) jako substancję pomocniczą w stężeniu wynoszącym 50 mg/ml. Nie stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

Osłonka na igłę w ampułko-strzykawce zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu), która może

КОПІЯ ВІРНА
Савченко І.І.

powodować reakcje alergiczne.

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.

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-fluorouracyłem 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 dane dotyczące 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 lub jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla karmionego piersią dziecka. 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

КОПІЯ ВІРНА
Савченко ІІ

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 przełom sierpowatokrwinkowy 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 u pacjentów z chorobą nowotworową bóle mięśniowo-kostne były łagodne lub umiarkowane u 10% a ciężkie u 3% pacjentów.

Tabelaryczny wykaz 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 $< 1/1\,000$

Bardzo rzadko: $< 1/10\,000$

Nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane					
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
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	Reakcja anafilaktyczna		

КОПІЯ ВІСНУ
САНЧЕНКО І.І.

			Nadwrażliwość na lek ^a Nadwrażliwość			
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 (Chondrokalcynoza / Osteopatia pirofosforanowa) Zaburzenia wolemii		
Zaburzenia psychiczne		Bezsennność				
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	Krwotok płuc 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,e} Wymioty ^{a,e} Nudności ^a	Zaparcia ^c Ból w jamie ustnej				
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi Hepatomegalia	Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie ^a	Wysypka ^a Rumień	Wysypka plamisto-grudkowa	Zespół Sweeta (ostra		

КОPIЯ ВІДНА

Савченко І.І.



				gorączka dermatoza neutrofilowa) Zapalenie naczyń krwionośnych skóry ^a		
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśniowo- szkieletowy ^c	Bolesne skurcze mięśni	Osteoporoza	Zmniejsze nie gęstości tkanki kostnej Nasilenie objawów reumatoid alnego zapalenia stawów		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Ból podczas oddawania moczu Krwiomocz	Białkomocz	Nieprawid łowe parametry moczu Kłębuszko we 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 poprzetoczeni owa ^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 filgrastymu do obrotu u pacjentów poddawanych przeszczepowi szpiku kostnego lub mobilizacji PBPC

^e 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).

KOPIA WIRNA
Самочек II

Zespół nieszczelności naczyń włosowatych

Po wprowadzeniu leku do obrotu 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).

W randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, filgrastym nie zwiększał częstości występowania działań niepożądanych związanych z chemioterapią cytotoksyczną. W tych badaniach klinicznych do działań niepożądanych zgłaszanych z równą częstością występowania u pacjentów z nowotworem złośliwym otrzymujących filgrastym i chemioterapię oraz placebo i chemioterapię należały nudności i wymioty, łysienie, biegunka, uczucie zmęczenia, brak apetytu, zapalenie błony śluzowej, ból głowy, kaszel, wysypka skórna, ból w klatce piersiowej, uogólnione osłabienie, ból gardła, zaparcia i ból.

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano występowanie zapalenia naczyń krwionośnych skóry u pacjentów leczonych filgrastymem. Mechanizm zapalenia naczyń u pacjentów otrzymujących filgrastym jest nieznany. Oszacowana na podstawie danych z badań klinicznych częstość występowania to niezbyt często.

Zespół Sweeta

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki występowania zespołu Sweeta (ostrej dermatozy z gorączką). Oszacowana na podstawie danych z badań klinicznych częstość występowania to niezbyt często.

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 pęknięcie śledziony

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

Nadwrażliwość

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.

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano pojedyncze przypadki przełomów sierpowatokrwinkowych u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową (patrz punkt 4.4). Szacowana na podstawie danych z badań klinicznych częstość występowania to niezbyt często.

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, a częstość występowania oszacowana na podstawie danych z badań klinicznych to niezbyt często.

Leukocytoza

КОПІЯ ВІДНІ
Савченко І.І.

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

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 geriatrici

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 młodszymi pacjentami dorosłymi. Nie ma wystarczających danych do oceny stosowania produktu leczniczego Accofil u pacjentów w podeszłym wieku 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>.

Działanie farmakodynamiczne

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

КОПІЯ ВІРНА
Савченко І.І.

zwiększeniem liczby monocytów. U niektórych pacjentów z SCN filgrastym może również wywoływać niewielkie zwiększenie liczby krążących granulocytów eozynofili i bazofilów w stosunku do wartości początkowych; u niektórych z tych pacjentów już przed leczeniem może wystąpić eozynofilia lub bazofilia. W zalecanych zakresach dawek zwiększenie liczby neutrofilów 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 neutrofilów 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 allogenicznym komórek PBPC zmobilizowanych za pomocą filgrastymu odnowa hematologiczna była znacznie szybsza, co umożliwiało 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 allogenicznym, 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

КОПІЯ ВІСНУ
Самченко І.І.

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 leukaferezach.

Zastosowanie filgrastymu u dorosłych z SCN (ciężką wrodzoną, cykliczną i idiopatyczną neutropenią) wywołuje utrzymujące się zwiększenie bezwzględnej liczby neutrofili (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 neutrofili 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, lub 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 podskórną. Po podaniu podskórną zalecanej dawki stężenia w surowicy utrzymywały się na poziomie 10 ng/ml przez okres od 8 do 16 godzin. Objętość dystrybucji we krwi wynosi około 150 ml/kg.

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 badano 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

КОПІЯ ЕІРНА
Савченко І.І.

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 (≥ 20 µg/kg/dobę), a także nieznaczny spadek wskaźnika przeżycia (100 µg/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 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

Wykazano, że rozcieńczony roztwór do infuzji zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°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 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°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 24 godziny 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.

KOPIA
Sanchemo II

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

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-strzykawek 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 obejrzeć 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. Powoli i równomiernie naciskać tłok, aż do podania całej dawki i braku możliwości dalszego wciśnięcia tłoka. Utrzymując nacisk na tłok, usunąć strzykawkę z miejsca wstrzyknięcia. Osłona zabezpieczająca zakryje igłę po zwolnieniu tłoka.

Stosowanie ampułko-strzykawki bez osłony zabezpieczającej igłę

Podać dawkę zgodnie ze standardowym protokołem.

Usuwanie

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

КОПІЯ ВІСНУ
Самченко І.І. 

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

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

**9. DATA 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>

КОПІЯ ЄВРА
Сенченко І.І. 