

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ассофил 30 МУ/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 30 милиона единици (МУ)/300 микрограма филграстим (filgrastim) в 0,5 ml (0,6 mg/ml) инжекционен или инфузионен разтвор.

Филграстим е рекомбинантен метионил-човешки гранулоцит-колониостимулиращ фактор, произведен чрез рекомбинантна ДНК технология в *Escherichia coli* (BL21).

Помощно вещество с известно действие:

Всеки милилитър от разтвора съдържа 50 mg сорбитол (E420).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Концентрат за инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Бистър, безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ассофил е показан за намаляване продължителността на неутропенията и честотата на фебрилната неутропения при пациенти, лекувани с утвърдена цитотоксична химиотерапия по повод на злокачествено заболяване (с изключение на хронична миелоидна левкемия и миелодиспластичен синдром) и за намаляване продължителността на неутропенията при пациенти, подложени на миеоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация, за които се приема, че са с повишен риск от продължителна тежка неутропения.

Безопасността и ефикасността на Ассофил са сходни при възрастни и деца, подложени на цитотоксична химиотерапия.

Ассофил е показан за мобилизация на периферните кръвни прогениторни клетки (PBPC).

При пациенти, деца или възрастни, с тежка, конгенитална, циклична или идиопатична неутропения и абсолютен брой неутрофили (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$, и анамнеза за тежки или рецидивиращи инфекции е показано продължително приложение на Ассофил с цел повишаване на броя на неутрофилите и намаляване на честотата и продължителността на свързаните с инфекция събития.

Ассофил е показан за лечение на персистираща неутропения (ANC по-нисък или равен на $1,0 \times 10^9/l$) при пациенти с напреднала HIV инфекция, с цел намаляване на риска от бактериални инфекции, когато другите възможности за овладяване на неутропенията са неподходящи.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Асофил трябва да се прилага само в сътрудничество с онкологичен център, който има опит в лечението с гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) и хематологичен опит и разполага с необходимите диагностични средства. Процедурите на мобилизиране и афереза трябва да се провеждат в сътрудничество с онкохематологичен център, който има достатъчен опит в тази област, и в който може коректно да се проведе проследяването на хематопоестичните прогениторни клетки.

Дозировка

Утвърдена цитотоксична химиотерапия

Препоръчителната доза филграстим е 0,5 MU/kg/ден (5 микрограма/kg/ден). Първата доза Асофил трябва да се прилага най-малко 24 часа след цитотоксичната химиотерапия. В рандомизирани клинични изпитвания се използва подкожно доза 230 микрограма/m²/ден (от 4,0 до 8,4 микрограма/kg/ден).

Ежедневното приложение на филграстим трябва да продължи до преминаване над очакваната стойност за максималния спад на неутрофилите (надир) и до възстановяване на броя на неутрофилите в границите на нормата. След утвърдена химиотерапия за солидни тумори, лимфоми и лимфоидна левкемия се очаква, че продължителността на лечението за постигане на тези критерии ще бъде до 14 дни. След индукционно и консолидиращо лечение за остра миелоидна левкемия продължителността на лечението може да бъде значително по-голяма (до 38 дни) в зависимост от типа, дозата и схемата на приложената цитотоксична химиотерапия.

При пациентите, лекувани с цитотоксична химиотерапия, обикновено се установява преходно повишаване на броя на неутрофилите 1-2 дни след започването на лечението с филграстим. За стабилен терапевтичен отговор обаче, терапията с филграстим не трябва да се преустановява преди преминаване над очакваната стойност за максималния спад на неутрофилите (надир) и преди възстановяване на броя на неутрофилите в границите на нормата. Не се препоръчва преждевременно преустановяване на лечението с филграстим, преди необходимото време за преминаване над очакваната стойност за максималния спад на неутрофилите (надир).

При пациенти, лекувани с миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация

Препоръчителната начална доза филграстим е 1,0 MU/kg/ден (10 микрограма/kg/ден). Първата доза филграстим трябва да се приложи най-малко 24 часа след цитотоксична химиотерапия и най-малко 24 часа след костномозъчна инфузия.

След преминаване над стойността за максималния спад на неутрофилите (надир), дневната доза филграстим трябва да бъде титрирана в зависимост от неутрофилния отговор, както следва:

Брой неутрофили	Корекция на дозата филграстим
> 1,0 x 10 ⁹ /л за 3 последователни дни	Да се намали до 0,5 MU (5 µg)/kg/ден
След това, ако ANC остане > 1,0 x 10 ⁹ /л за 3 последователни дни	Да се спре прилагането на филграстим
Ако ANC спадне до < 1,0 x 10 ⁹ /л по време на периода на лечение, дозата филграстим трябва да се повиши отново в съответствие с описаните по-горе стъпки	

ANC = абсолютен брой неутрофили

За мобилизиране на периферните кръвни прогениторни клетки (РВРС) при пациенти, подложени на миелосупресивна или миелоаблативна терапия, последвана от автоложна трансплантация на РВРС

Препоръчителната доза филграстим за мобилизиране на РВРС, ако се използва като монотерапия, е 1,0 MU (10 µg)/kg/ден за 5-7 последователни дни. Време на извършване на

левкафереза: 1 или 2 левкаферези в дни 5 и 6, които често са достатъчни. При други обстоятелства е възможно да са необходими допълнителни левкаферези. Прилагането на филграстим трябва да се продължава до последната левкафереза.

Препоръчителната доза филграстим за мобилизиране на РВРС след миелосупресивна химиотерапия е 0,5 MU (5 µg)/kg/ден от първия ден след края на химиотерапията до преминаване над очакваната стойност за максималния спад на неутрофилите (надир) и до възстановяване на броя на неутрофилите в границите на нормата. Левкаферезата трябва да се извършва в периода, когато ANC се увеличи от $< 0,5 \times 10^9/l$ до $> 5,0 \times 10^9/l$. При пациенти, които не са били подложени на тежка химиотерапия, често е достатъчна една левкафереза. При други обстоятелства се препоръчват допълнителни левкаферези.

За мобилизация на РВРС при здрави донори, преди аlogenна трансплантация на РВРС

За мобилизация на РВРС при здрави донори, филграстим трябва да се прилага в доза 1,0 MU (10 µg)/kg/ден в продължение на 4-5 последователни дни. Левкаферезата трябва да започне на 5-ия ден и при необходимост да продължи до 6-ия ден с цел набавянето на $4 \times 10^6 CD34^+$ клетки/kg телесно тегло на пациента.

При пациенти с тежка хронична неутропения (SCN)

Конгенитална неутропения

Препоръчителната начална доза е 1,2 MU (12 µg)/kg/ден, приложена като единична доза или разделена на няколко апликации.

Идиопатична или циклична неутропения

Препоръчителната начална доза е 0,5 MU (5 µg)/kg/ден, приложена като единична доза или разделена на няколко апликации.

Коригиране на дозата

Филграстим трябва да се прилага ежедневно чрез подкожна инжекция, докато броят на неутрофилите достигне $1,5 \times 10^9/l$ и може да се поддържа над това ниво. След постигане на отговора е необходимо установяване на минималната ефективна доза за поддържането на това ниво. Необходимо е дългосрочно ежедневно приложение за поддържане на адекватен брой на неутрофилите. След една до две седмици лечение началната доза може да бъде удвоена или намалена наполовина в зависимост от отговора на пациента. След това, дозата може да бъде индивидуално адаптирана на всеки 1-2 седмици с цел поддържане на средния брой на неутрофилите между $1,5 \times 10^9/l$ и $10 \times 10^9/l$. Може да се обмисли ускорена схема за повишаване на дозата при пациенти с тежки инфекции. При клиничните изпитвания 97% от пациентите с клиничен отговор демонстрират пълно повлияване при доза $\leq 24 \mu g/kg/ден$. Не е установена безопасността на филграстим при дългосрочно прилагане при дози, надвишаващи $24 \mu g/kg/ден$ при пациенти с тежка хронична неутропения.

При пациенти с HIV инфекция

За обратимост на неутропенията

Препоръчителната начална доза филграстим е 0,1 MU (1 µg)/kg/ден, с възходящо титриране до максимум 0,4 MU (4 µg)/kg/ден, докато нормалният брой неутрофилисе достигне и може да се поддържа ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). В клинични проучвания повече от 90% от пациентите се повлияват при тези дози, постигайки обратимост на неутропенията с медиана 2 дни.

При малък брой пациенти ($< 10\%$) са били необходими дози до 1,0 MU (10 µg)/kg/ден за постигане на обратимост на неутропенията.

За поддържане на нормален брой неутрофили

След постигане на обратимост на неутропенията е необходимо установяване на минималната ефективна доза за поддържането на нормалния брой неутрофили. Препоръчва се начално коригиране на дозата, целящо промяна на дневната доза с 30 MU (300 µg)/ден. Може да се

наложи допълнително коригиране на дозата, определено от ANC на пациента, с цел поддържане на броя на неутрофилите $> 2,0 \times 10^9/l$. При клинични проучвания е било необходимо прилагане на 30 MU (300 μg)/ден в 1-7 дни от седмицата за поддържането на ANC $> 2,0 \times 10^9/l$, с медиана на честотата на прилагане 3 дни за седмица. Може да е необходимо дългосрочно прилагане с цел поддържане на ANC $> 2,0 \times 10^9/l$.

Специални популации

Старческа възраст

Клиничните изпитвания с филграстим са включвали малък брой пациенти в старческа възраст и не са провеждани специални проучвания в тази група. По тази причина не могат да бъдат направени конкретни препоръки за дозиране.

Пациенти с бъбречно увреждане

Проучванията с филграстим при пациенти с тежко увреждане на бъбречната или чернодробната функция показват сходство на фармакокинетичния и фармакодинамичния профил с този при здрави индивиди. При тези обстоятелства не се налага коригиране на дозата.

Употреба в педиатрията при SCN и злокачествени заболявания

Шестдесет и пет процента от пациентите, изследвани по програмата за проучвания при SCN, са били под 18-годишна възраст. Ефикасността на лечението е ясна при тази възрастова група, в която повечето пациенти са с вродена неутропения. Няма разлики в профилите на безопасност при педиатрични пациенти, лекувани за тежка хронична неутропения.

Данните от клиничните проучвания при педиатрични пациенти показват, че безопасността и ефикасността на филграстим са сходни при възрастни и при деца, подложени на цитотоксична химиотерапия.

Препоръките за дозиране при педиатрични пациенти са същите като тези при възрастни, подложени на миелосупресивна цитотоксична химиотерапия.

Начин на приложение

Утвърдена цитотоксична химиотерапия

Филграстим може да се прилага като ежедневна подкожна инжекция или ежедневна интравенозна инфузия, разреден в 5% разтвор на глюкоза, приложен в продължение на 30 минути (вж. точка 6.6). В повечето случаи се предпочита подкожният начин на приложение. Някои данни от едно проучване с прилагане на единична доза свидетелстват за това, че е възможно при интравенозно приложение продължителността на ефекта да е скъсена. Не е изяснено клиничното значение на тези данни по отношение на многократно прилагане. Изборът на път на въвеждане зависи от индивидуалния клиничен случай.

При пациенти, подложени на миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация

Филграстим може да се прилага като 30 минутна или 24-часова интравенозна инфузия, или чрез непрекъснатата 24-часова подкожна инфузия.

Филграстим трябва да се разреди в 20 ml 5% разтвор на глюкоза (вж. точка 6.6).

За мобилизация на РВРС при пациенти, подложени на миелосупресивна или миелоаблативна терапия, последвана от автоложна трансплантация на РВРС

Филграстим за мобилизация на РВРС, когато се използва самостоятелно:

Филграстим може да се прилага като 24-часова непрекъснатата подкожна инфузия или подкожна инжекция. За инфузии филграстим трябва да се разреди в 20 ml разтвор на глюкоза 5% (вж. точка 6.6).

За мобилизация на РВРС след миелосупресивна химиотерапия

Филграстим трябва да се прилага чрез подкожна инжекция.

За мобилизация на РВРС при здрави донори, преди аlogenна трансплантация на РВРС
Филграстим трябва да се прилага чрез подкожна инжекция.

При пациенти с тежка хронична неутропения (SCN)

При вродена, идиопатична или циклична неутропени, филграстим трябва да се прилага чрез подкожна инжекция.

При пациенти с HIV инфекция

За обратимост на неутропенията и за поддържане на нормален брой неутрофили: филграстим трябва да се прилага чрез подкожна инжекция.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследяемост

С цел да се подобри проследяемостта на биологичните лекарствени продукти, търговското име и партидният номер на прилагания продукт трябва да бъдат ясно записани.

Специални предупреждения и предпазни мерки при всички показания

Свръхчувствителност

Свръхчувствителност, включително анафилактични реакции, възникващи при първоначалното или последващо лечение, са съобщавани при пациенти, лекувани с филграстим. Преустановете окончателно прилагането на филграстим при пациенти с клинично значима свръхчувствителност. Не прилагайте филграстим при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към филграстим или пегфилграстим.

Белодробни нежелани реакции

Белодробни нежелани реакции, по-конкретно интерстициална белодробна болест, са съобщавани след прилагане на G-CSF. Възможно е пациентите с анамнеза за скорошни белодробни инфилтрати или пневмония да са изложени на по-висок риск. Появата на белодробни симптоми като кашлица, повишена температура и диспнея, придружени от рентгенологични находки за белодробна инфилтрация и влошаване на белодробните функции могат да бъдат предварителни белези на остър респираторен дистрес синдром (ARDS). Лечението с филграстим трябва да бъде прекратено и да се приложи подходяща терапия.

Гломерулонефрит

Съобщава се за гломерулонефрит при пациенти, получаващи филграстим и пегфилграстим. Обикновено събитията на гломерулонефрит отзвучават след намаляване на дозата или прекратяване на лечението с филграстим или пегфилграстим. Препоръчва се наблюдение на резултатите от изследванията на урината.

Синдром на нарушена капилярна пропускливост

За синдром на нарушена капилярна пропускливост, който може да бъде животозастрашаващ, ако се забави лечението, се съобщава след прилагане на гранулоцит-колониостимулиращ фактор и се характеризира с хипотензия, хипоалбуминемия, едем и хемоконцентрация. Пациентите, които развиват симптоми на синдрома на нарушена капилярна пропускливост, трябва да се наблюдават внимателно и да получат стандартно симптоматично лечение, което може да включва необходимостта от интензивна терапия (вижте раздел 4.8).

Спленомегалия и руптура на слезката

Съобщавани са асимптомни случаи на спленомегалия и случаи на руптура на слезката при пациенти и здрави донори след прилагане на филграстим. Някои случаи на руптура на

слезката са с фатален изход. Следователно размерът на слезката трябва да се проследява внимателно (напр. клиничен преглед, ехография). Трябва да се обмисли диагноза руптура на слезката при донори и/или пациенти, които съобщават за болка в лявата горна част на корема или горната част на рамото. Наблюдавано е, че намаляването на дозата на филграстим забавя или спира прогресията на уголемяване на слезката при пациенти с тежка хронична неутропения, а при 3% от пациентите е необходима спленектомия.

Злокачествен клетъчен растеж

Гранулоцит-колониостимулиращият фактор може да стимулира растежа на миелоидни клетки *in vitro* и подобни ефекти могат да се наблюдават при някои немиелоидни клетки *in vitro*.

Миелодиспластичен синдром или хронична миелоидна левкемия

Не са установени безопасността и ефикасността на прилагането на филграстим при пациенти с миелодиспластичен синдром или хронична миелогенна левкемия. Филграстим не е показан за употреба при тези заболявания. Особено внимание е необходимо при диагностичното разграничаване на бластната трансформация при хроничната миелоидна левкемия от остра миелоидна левкемия.

Остра миелоидна левкемия

Поради ограничените данни за безопасност и ефикасност при пациенти с вторична AML, филграстим трябва да се прилага с повишено внимание. Не са установени безопасността и ефикасността на приложението на филграстим при пациенти с *de novo* AML под 55-годишна възраст с добри цитогенетични показатели [t(8; 21), t(15; 17) и inv(16)].

Тромбоцитопения

При пациенти, получаващи филграстим, се съобщава за тромбоцитопения. Броят на тромбоцитите трябва да се проследява стриктно, особено през първите няколко седмици от лечението с филграстим. Необходимо е временно прекъсване или намаляване на дозата филграстим при пациенти, които развиват тромбоцитопения (брой на тромбоцитите $< 100 \times 10^9/l$).

Левкоцитоза

При по-малко от 5% от пациентите с онкологични заболявания, получаващи филграстим в дози, надвишаващи 0,3 MU/kg/ден (3 микрограма/kg/ден), е наблюдаван брой на белите кръвни клетки, равен или надвишаващ $100 \times 10^9/l$. Не са съобщавани нежелани ефекти, пряко дължащи се на тази степен на левкоцитоза. Поради възможните рискове, свързани с тежка левкоцитоза обаче, по време на терапията с филграстим трябва периодично да се изследва броят на белите кръвни клетки. Ако броят на левкоцитите надхвърли $50 \times 10^9/l$ след очаквания максимален спад (надир), приемът на филграстим трябва незабавно да се прекрати. Когато филграстим се прилага за мобилизация на РВРС, ако броят на левкоцитите се увеличи до $> 70 \times 10^9/l$, приемът на филграстим трябва се прекрати или дозата му да бъде намалена.

Имуногенност

Както при всички терапевтични протеини, съществува вероятност за имуногенност. Степента на образуване на антитела спрямо филграстим обикновено е ниска. Свързващи антитела се появяват, както се очаква при всички биологични продукти; към настоящия момент обаче, те не са свързани с неутрализираща активност.

Аортит

При здрави доброволци и при пациенти с онкологично заболяване се съобщава за аортит след приложение на G-CSF. Симптомите включват повишена температура, коремна болка, неразположение, болка в гърба и повишени маркери на възпалението (напр., C-реактивен протеин и брой на белите кръвни клетки). В повечето случаи аортитът се диагностицира чрез КТ и обикновено отшумява след спиране на G-CSF. Вижте също точка 4.8.

Специални предупреждения и предпазни мерки, свързани със съпътстващи заболявания

Специални предпазни мерки при носителство на признака на сърповидни клетки и

сърповидноклетъчна анемия

Има съобщения за кризи на сърповидноклетъчна анемия, в някои случаи фатални, при употреба на филграстим, при пациенти с носителство на признака на сърповидни клетки или сърповидноклетъчна анемия. Лекарите трябва да подхождат с повишено внимание при предписване на филграстим при пациенти с носителство на признака на сърповидни клетки или сърповидноклетъчна анемия.

Остеопороза

При продължително лечение с филграстим за повече от 6 месеца може да има показания за проследяване на костната плътност при пациенти, страдащи от остеопоротични заболявания на костите.

Специални предпазни мерки при пациенти с онкологични заболявания

Филграстим не трябва да се използва за увеличаване на дозата на цитотоксичната химиотерапия над установените дозови режими.

Рискове, свързани с химиотерапия с повишени дози

Специално внимание е необходимо при пациенти, подложени на химиотерапия с високи дози, защото не е доказано по-добро повлияване на тумора, а увеличените дози на химиотерапевтичните средства могат да предизвикат повишена токсичност, в това число сърдечни, белодробни, неврологични и дерматологични реакции (моля вижте информацията за предписване на конкретното използвано химиотерапевтично средство).

Ефект на химиотерапията върху еритроцитите и тромбоцитите

Само по себе си лечението с филграстим не изключва развитието на тромбоцитопения и анемия, дължащи се на миелосупресивната химиотерапия. Поради вероятност от приемане на по-високи дози химиотерапия (напр. пълни дози от предписаната схема), възможно е пациентът да е изложен на повишен риск от развитието на тромбоцитопения и анемия. Препоръчва се редовно проследяване на броя на тромбоцитите и хематокрита. Необходимо е особено внимание, когато се прилагат самостоятелно или в комбинация химиотерапевтични средства, за които е известно, че причиняват тежка тромбоцитопения.

Установено е, че използването на мобилизирани с филграстим РВРС понижава степента на задълбочаване и продължителността на тромбоцитопенията след миелосупресивна или миелоаблативна химиотерапия.

Миелодиспластичен синдром и остра миелоидна левкемия при пациенти с рак на млечната жлеза и рак на белия дроб

В постмаркетинговото обсервационно проучване, миелодиспластичен синдром (MDS) и остра миелоидна левкемия (AML) се свързват с употребата на пегфилграстим, алтернативен G-CSF лекарствен продукт, съвместно с химиотерапия и/или лъчетерапия при пациенти с рак на млечната жлеза или рак на белия дроб. Не е наблюдавана подобна връзка между филграстим и MDS/AML. Въпреки това пациентите с рак на млечната жлеза или с рак на белия дроб трябва да се проследяват за признаци и симптоми на MDS/AML.

Други специални предпазни мерки

Не са проучвани ефектите на филграстим при пациенти със силно намален брой на миелоидните прогениторни клетки. Филграстим оказва влияние предимно върху неутрофилните прекурсори, като предизвиква повишаване на броя на неутрофилите. Затова, при пациенти с намален брой прекурсори, неутрофилният отговор може да бъде отслабен (като при тези, подложени на екстензивна лъчетерапия или химиотерапия или тези с туморна инфилтрация на костния мозък).

Има единични съобщения за съдови нарушения, включително венооклузивна болест и нарушения в обема на течностите, при пациенти, подложени на химиотерапия с високи дози, последвана от трансплантация.

Има съобщения за реакция на присадката срещу приемателя (GvHD) и фатални случаи при пациенти, получаващи G-CSF след алогенна костномозъчна трансплантация (вж. точка 4.8 и 5.1).

Повишената хематопоеична активност на костния мозък в отговор на терапията с растежен фактор се свързва с преходни патологични находки при образните изследвания на костите. Това трябва да се има предвид при интерпретацията на резултатите от образните изследвания на костите.

Специални предпазни мерки при пациенти, подложени на мобилизация на РВРС

Мобилизация

Няма проспективни рандомизирани сравнения на двата препоръчителни методи за мобилизация (само филграстим или в комбинация с миелосупресивна химиотерапия) при една и съща популация пациенти. Степента на вариация между отделните пациенти и между лабораторните тестове за CD34⁺ клетки означава, че е трудно пряко сравнение между различните проучвания. По тази причина е трудно да бъде препоръчан оптимален метод. Изборът на метод за мобилизация трябва да се обмисли във връзка с общите цели на лечението за всеки отделен пациент.

Предходна експозиция на цитостатици

Възможно е при пациентите, предварително подложени на много продължителна миелосупресивна терапия, да не се постигне достатъчна мобилизация на РВРС за достигане на препоръчителната минимална продукция ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ клетки/kg) или акцелерация на тромбоцитното възстановяване до същото ниво.

Някои цитотоксични агенти показват специфична токсичност към хематопоеичния прогениторен пул и могат да имат нежелан ефект върху прогениторната мобилизация. Средства като мелфалан, кармустин (BCNU) и карбоплатин, прилагани за продължителни периоди, преди опитите за мобилизация на прогениторните клетки, могат да снижат прогениторния прираст. Доказано е обаче, че комбинираното прилагане на мелфалан, карбоплатин или кармустин (BCNU) едновременно с филграстим е ефективно за прогениторната мобилизация. При предстояща трансплантация на РВРС се препоръчва планирането на процедура за мобилизация на стволовите клетки в ранните етапи на лечебния курс на пациента. При такива пациенти трябва да се обърне особено внимание на броя мобилизирани прогенитори преди прилагането на химиотерапия с високи дози. Ако прирастът е недостатъчен, измерено според посочените по-горе критерии, трябва да се търсят алтернативни форми на лечение, които не изискват подкрепа от страна на прогениторите.

Оценка на продукцията на прогениторни клетки

При оценяване на броя на прогениторните клетки, продуцирани при пациенти, третиращи с филграстим, трябва внимателно да бъде избран методът за количествено определяне. Резултатите от флоуцитометричния анализ на броя на CD34⁺ клетките варират в зависимост от точността на използвания метод и резултатите от изследванията в различни лаборатории трябва да се интерпретират с повишено внимание.

Статистическият анализ на връзката между броя на реинфузираните CD34⁺ клетки и скоростта на тромбоцитното възстановяване след химиотерапия с високи дози показва сложна, но непрекъсната връзка.

Препоръката за минимален прираст от $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ клетки/kg се основават на публикации за постигнат резултат на адекватно хематологично възстановяване. Продукции, надвишаващи този прираст, изглежда корелират с по-бързо възстановяване, докато тези с по-ниски стойности – с по-бавно възстановяване.

Специални предпазни мерки при здрави донори, подложени на мобилизация на РВРС

Мобилизацията на РВРС не води до пряка клинична полза за здравите донори и трябва да се

прилага само за целите на алогенната трансплантация на стволови клетки.

Мобилизацията на РВРС трябва да се обмисля само при донори, които отговарят на нормалните клинични и лабораторни критерии за донорство на стволови клетки, като трябва да се обърне специално внимание на хематологичните показатели и инфекциозните заболявания. Не са проучвани безопасността и ефикасността на филграстим при здрави донори на възраст под 16 години или над 60 години.

Преходна тромбоцитопения (тромбоцити $< 100 \times 10^9/l$) след прилагане на филграстим и левкафереза се наблюдава при 35% от изследваните участници. Сред тях се съобщава за два случая на тромбоцитен брой $< 50 \times 10^9/l$, които се отдават на процедурата на левкафереза.

При необходимост от провеждане на повече от една левкафереза, особено внимание трябва да се обърне на донорите с тромбоцити $< 100 \times 10^9/l$ преди левкаферезата; по принцип афереза не трябва да се провежда при брой на тромбоцитите $< 75 \times 10^9/l$.

Левкафереза не трябва да се провежда при донори, приемащи антикоагуланти или при такива с доказани нарушения на хемостазата. Донорите, приемащи G-CSF за мобилизация на РВРС, трябва да бъдат проследявани до достигане на нормалните стойности на хематологичните показатели.

Специални предпазни мерки при реципиенти на алогенни РВРС, мобилизирани с филграстим

Съвременните данни показват, че имунологичните взаимодействия между алогенните РВРС присадки и реципиента могат да бъдат свързани с повишен риск от развитие на остра или хронична реакция на присадката срещу приемателя (GvHD), в сравнение с костномозъчната трансплантация.

Специални предпазни мерки при пациенти с SCN

Филграстим не трябва да се прилага при пациенти с тежка вродена неутропения, при които се развива левкемия или има данни за еволюция на левкемия.

Кръвна картина

Възможно е възникването на други промени в кръвните клетки, включително анемия и преходно нарастване на броя на миелоидните прогенитори, което налага стриктно проследяване на клетъчния брой.

Трансформация в левкемия или миелодиспластичен синдром

Специално внимание е необходимо при диференциалното диагностициране на тежките хронични неутропении от други хематопоеични заболявания като апластична анемия, миелодисплазия и миелоидна левкемия. Преди започване на лечението трябва да се проведе изследване на пълната кръвна картина, включващо диференциално броене и определяне на броя на тромбоцитите, и оценка на костномозъчната морфология и кариотип.

При клиничните изпитвания при пациенти с тежка хронична неутропения, приемащи филграстим, се отчита ниска честота (около 3%) на миелодиспластични синдроми (MDS) или левкемия. Това се наблюдава само при пациенти с конгенитална неутропения. MDS и левкемията са естествени усложнения на болестта и връзката им с прилагането на филграстим остава недоказана. При извадка от около 12% от пациентите с нормални цитогенетични стойности на изходно ниво впоследствие при повторна рутинна оценка са установени патологични изменения, в това число монозомия 7. Ако пациенти с SCN развият цитогенетични аномалии, рисковете и ползите от продължаване на лечението с филграстим трябва да бъдат внимателно преценени; лечението с филграстим трябва да се преустанови при поява на MDS или левкемия. Понастоящем не е ясно дали дългосрочното лечение на пациентите с тежка хронична неутропения предразполага към развитие на цитогенетични аномалии, MDS или левкемична трансформация. Препоръчва се периодично провеждане на морфологично и цитогенетично изследване на костния мозък (приблизително на всеки

12 месеца).

Други специални предпазни мерки

Трябва да се изключат причини за преходна неутропения, напр. вирусни инфекции.

Хематурията е честа, а протеинурия е наблюдавана при малък брой пациенти. Проследяването на това събитие изисква периодично изследване на урината.

Не са проучени безопасността и ефикасността при новородени и при пациенти с автоимунна неутропения.

Специални предпазни мерки при пациенти с HIV инфекция

Кръвна картина

Абсолютния брой на неутрофилите (ANC) трябва да се проследява стриктно, особено през първите няколко седмици от лечението с филграстим. Някои пациенти може да се повлияят много бързо със значително увеличаване на броя на неутрофилите при началната доза филграстим. През първите 2 до 3 дни от лечението с филграстим се препоръчва ежедневно измерване на ANC. След това измерването на ANC трябва да се извършва поне два пъти седмично през първите две седмици и след това - един път седмично или веднъж на две седмици в периода на поддържащата терапия. При интермитентно прилагане на 30 MU (300 микрограма)/ден филграстим е възможно да се наблюдават големи флуктуации на ANC на пациентите с течение на времето. За определяне на най-ниската стойност (надир) на ANC при даден пациент се препоръчва вземането на кръвните проби да се извършва непосредствено преди прилагане на дозата филграстим по схема.

Рискове, свързани с повишени дози на миелосупресивните лекарствени продукти

Само по себе си лечението с филграстим не изключва развитието на тромбоцитопения и анемия, дължащи се на миелосупресивни лекарствени продукти. Поради вероятността за получаване на по-високи дози или повече на брой такива лекарствени продукти едновременно с филграстим, пациентът може да е изложен на повишен риск от развитието на тромбоцитопения и анемия. Препоръчва се редовно проследяване на кръвната картина (вж. по-горе).

Инфекции и злокачествени заболявания, причиняващи миелосупресия

Неутропенията може да се дължи на опортюнистични инфекции, инфилтриращи костния мозък, като комплекса *Mycobacterium avium*, или на злокачествени процеси, напр. лимфом. При пациенти с диагностицирани инфекции, инфилтриращи костния мозък, или злокачествено заболяване трябва да се обмисли назначаването на подходяща терапия за повлияване на подлежащото заболяване в допълнение към прилагането на филграстим за лечение на неутропенията. Ефектите на филграстим върху неутропенията, дължаща се на инфилтрираща костния мозък инфекция или злокачествен процес, не са добре проучени.

Всички пациенти

Ассофил съдържа сорбитол (E420). Това лекарство не трябва да се прилага при пациенти с наследствена непоносимост към фруктоза (ННФ), освен при категорична необходимост. Бебета и малки деца (под 2-годишна възраст) може все още да не са диагностицирани за наследствена непоносимост към фруктоза (ННФ). Интравенозното приложение на лекарства, съдържащи сорбитол/фруктоза, може да е животозастрашаващо и трябва да е противопоказано при тази популация, освен при крайна клинична необходимост и липса на алтернативни терапии.

Трябва да се снесе подробна анамнеза по отношение на симптомите на ННФ при всеки пациент преди приложението на този лекарствен продукт.

Ассофил съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа суха естествена гума (производно на латекс), която може да предизвика тежка алергична реакция.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Безопасността и ефикасността на филграстим, прилаган в един и същи ден с миелосупресивна цитотоксична химиотерапия, не са окончателно установени. Поради чувствителността на бързо делящите се миелоидни клетки към миелосупресивната цитотоксична химиотерапия, прилагането на филграстим не се препоръчва в периода от 24 часа преди до 24 часа след химиотерапията. Предварителните данни от малък брой пациенти, подложени на комбинирана терапия с филграстим и 5-Fluorouracil, показват възможна екзацербация на неутропенията.

Възможните взаимодействия с други хематопоеични растежни фактори и цитокини все още не са проучени в клинични проучвания.

Тъй като литият съдейства за освобождаването на неутрофили, се очаква той да потенцира ефекта на филграстим. Въпреки че това взаимодействие не е било официално проучвано, няма данни, че такова взаимодействие е вредно.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на филграстим при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност. При зайци е наблюдавано повишаване на честотата на загуба на ембриони при експозиции, многократно по-високи от клиничната експозиция и в присъствието на токсичност за майката (вж. точка 5.3). В литературата има съобщения, които доказват трансплацентарно преминаване на филграстим при бременни жени.

Филграстим не се препоръчва по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали филграстим /метаболитите се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се приложи лечението с филграстим, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Филграстим не повлиява репродуктивните способности и фертилитета при мъжки или женски плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ассофил може да повлияе в незначителна степен способността за шофиране и работа с машини.

След приложение на Ассофил може да възникне замаяност (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-сериозните нежелани реакции, които могат да възникнат по време на лечението с филграстим, включват: анафилактична реакция, сериозни белодробни нежелани събития (включително интерстициална пневмония и ARDS), синдром на нарушена капилярна пропускливост, тежка спленомегалия/руптура на слезката, трансформация до

миелодиспластичен синдром или левкемия при пациенти с SCN, GvHD при пациенти, получаващи алогенна трансплантация на костен мозък или трансплантация на периферни кръвни прогениторни клетки и сърповидно клетъчна криза при пациенти със сърповидноклетъчна болест.

Най-често съобщаваните нежелани реакции са пирексия, мускулно-скелетна болка (включваща костна болка, болка в гърба, артралгия, миалгия, болка в крайниците, мускулно-скелетна болка, мускулно-скелетна болка в гръдния кош, болка в шията), анемия, повръщане и гадене. При клинични изпитвания при пациенти с рак, мускулно-скелетната болка е лека или умерена при 10%, и тежка при 3% от пациентите.

Обобщение на нежелани реакции в табличен вид

Данните в следващите таблици описват нежеланите лекарствени реакции, които се съобщават от клиничните проучвания и при спонтанни съобщения. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Оценката на нежеланите реакции се основава на наследните данни за честота:

Много чести: $\geq 1/10$

Чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$

Нечести: $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$

Редки: $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$

Системо- органи класове по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции			
	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Инфекции и инфестации		Сепсис Бронхит Инфекция на горните дихателни пътища Инфекция на пикочните пътища		
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитопения Анемия ^д	Спленомегалия ^а Понижен хемоглобин ^д	Левкоцитоза ^а	Руптура на слезката ^а Сърповидноклетъчна анемия с криза
Нарушения на имунната система			Реакция на присадката срещу приемателя ^б Свърхчувствителност ^а Лекарствена свърхчувствителност	Анафилактична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето		Понижен апетит ^д Повишена лактат дехидрогеназа в кръвта	Хиперурикемия Повишена пикочна киселина в кръвта	Намалена кръвна захар Псевдоподагра ^а (хондрокалициноза пирозинат)

Системо-органични класове по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции			
	Много чести	Чести	Нечести	Редки
				Нарушения в обема на течностите
Психични нарушения		Безсъние		
Нарушения на нервната система	Главоболие ^a	Замаяност, Хипоестезия, Парестезия		
Съдови нарушения		Хипотония Хипертония	Венооклузивна болест ^г	Синдром на нарушена капилярна пропускливост ^a Аортит
Психични нарушения		Безсъние		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Хемоптиза Диспнея Кашлица ^a Орофарингеална болка ^{a,д} Епистаксис	Остър респираторен дистрес синдром ^a Дихателна недостатъчност ^a Белодробен оток ^a Интерстициална белодробна болест ^a Белодробна инфилтрация ^a Белодробен кръвоизлив Хипоксия	
Стомашно-чревни нарушения	Диария ^{a,с} Повръщане ^{a,с} Гадене ^a	Констипация ^с Орална болка		
Хепатобилиарни нарушения		Повишена алкална фосфатаза в кръвта Хепатомегалия	Повишена гама-глутамил трансфераза Повишена аспартат аминотрансфераза	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция ^a	Обрив ^a Еритема	Макулопапуларен обрив	Синдром на Sweet (остра фебрилна неутрофилна дерматоза) Кожен васкулит ^a
Нарушения на мускулно-скелетната система и	Мускулно-скелетна болка ^в	Мускулни спазми	Остеопороза	Намалена костна плътност Обостряне на

Системо-органични класове по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции			
	Много чести	Чести	Нечести	Редки
съединителната тъкан				ревматоиден артрит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Дизурия Хематурия	Протеинурия	Промени в урината Гломерулонефрит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора ^a Възпаление на лигавиците Пирексия	Гръдна болка ^a Астения ^a Болка ^a Неразположение ^d Периферен оток ^d	Реакция на мястото на инжектиране	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Реакция, свързана с трансфузията ^d		

^aВижте раздел 4.8, Описание на избрани нежелани реакции

^bИма съобщения за GvHD и фатални случаи при пациенти след алогенна костномозъчна трансплантация (вижте раздел 4.8, Описание на избрани нежелани реакции)

^bВключва болка в костите, болка в гърба, артралгия, миалгия, болка в крайниците, мускулно-скелетна болка, мускулно-скелетна гръдна болка, болка във врата

^cСлучаите са наблюдавани в постмаркетинговия период при пациенти, подложени на костномозъчна трансплантация или мобилизация на РВРС

^dНежелани събития с по-висока честота при пациенти на филграстим в сравнение с плацебо и свързани с последствията от основното злокачествено заболяване или цитотоксична химиотерапия

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

GvHD

Има съобщения за реакция на присадката срещу приемателя (GvHD) и фатални случаи при пациенти, получаващи G-CSF, след алогенна костномозъчна трансплантация (вж. точки 4.4 и 5.1).

Синдром на нарушена капилярна пропускливост

Съобщавани са случаи на синдром на нарушена капилярна пропускливост в следпродажбени условия при употреба на гранулоцит-колониостимулиращ фактор. По принцип, те са възниквали при пациенти със злокачествени заболявания в напреднал стадий, сепсис, при такива, които са приемали няколко медикамента за химиотерапия, или подложени на афереза (вижте раздел 4.4).

Синдром на Sweet

Има съобщения за случаи със синдром на Sweet (остра фебрилна неутрофилна дерматоза) при пациенти, лекувани с филграстим.

Белодробни нежелани реакции

При клиничните проучвания и в постмаркетинговия период има съобщения за белодробни нежелани лекарствени реакции, включително интерстициална белодробна болест, белодробен оток и белодробна инфилтрация, като в някои случаи те са довели до дихателна недостатъчност или остър респираторен дистрес синдром (ARDS), които могат да бъдат фатални (вж. точка 4.4).

Спленомегалия и руптура на слезката

След прилагане на филграстим се съобщава за нечести случаи на спленомегалия и руптура на слезката. Някои случаи на руптура на слезката са с фатален изход (вж. точка 4.4).

Свърхчувствителност

Съобщени са реакции на свърхчувствителност, включващи анафилаксия, обрив, уртикария, ангиоедем, диспнея и хипотония, възникващи при първоначалното или при последващо лечение в клинични проучвания и в постмаркетинговия период. Най-общо, по-чести са съобщенията след i.v. приложение. В някои случаи симптомите рецидивират при повторно прилагане и се предполага причинно-следствена връзка. При сериозни алергични реакции прилагането на филграстим трябва да бъде окончателно преустановено.

Кожен васкулит

При пациенти, лекувани с филграстим, се съобщава за кожен васкулит. Механизмът на васкулит при пациенти, приемащи филграстим, не е известен. При продължителна употреба се съобщава за кожен васкулит при 2% от пациентите с SCN.

Псевдоподагра (пирофосфатна хондракалциноза)

При пациенти с рак, лекувани с филграстим, се съобщава за псевдоподагра (пирофосфатна хондракалциноза).

Левкоцитоза

Левкоцитоза ($WBC > 50 \times 10^9/l$) е наблюдавана при 41% от здравите донори и преходна тромбоцитопения (тромбоцити $< 100 \times 10^9/l$) след лечение с филграстим и левкафереза се наблюдава при 35% от донорите (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Данните от клиничните проучвания с филграстим при педиатрични пациенти показват, че безопасността и ефикасността на филграстим са сходни при възрастни и деца, подложени на цитотоксична химиотерапия, като се предполага, че няма свързани с възрастта различия във фармакокинетиката на филграстим. Единствената системно съобщавана нежелана реакция е мускулно-скелетна болка, което не се различава от опита при популацията на възрастните. Няма достатъчно данни за допълнително оценяване на употребата на филграстим при педиатрични пациенти.

Други специални популации

Гериатрична употреба

Като цяло не са наблюдавани разлики в безопасността и ефективността между индивиди над 65-годишна възраст в сравнение с по-млади възрастни (> 18 години) пациенти, подложени на цитотоксична химиотерапия и клиничният опит не е открил разлики в отговорите между пациенти в старческа възраст и по-млади възрастни пациенти. Няма достатъчно данни, за да се оцени употребата на Асcofil при гериатрични пациенти за други одобрени показания на Асcofil.

Педиатрични пациенти с тежка хронична неутропения

Случаи на намалена костна плътност и остеопороза са били съобщени при педиатрични пациенти с тежка хронична неутропения на продължително лечение с филграстим.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Не са проучени ефектите от предозиране с Асофил. Спирането на лечението с филграстим обикновено води до 50% намаляване на циркулиращите неутрофили в рамките на 1 до 2 дни с връщане към нормалните нива в рамките на 1 до 7 дни.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: имуностимуланти, колониостимулиращите фактори, АТС код: L03AA02

Асофил е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Човешкият G-CSF е гликопротеин, който регулира производството и освобождаването на функционални неутрофили от костния мозък. Асофил, съдържащ r-metHuG-CSF (филграстим), предизвиква значително повишаване на броя на неутрофилите в периферната кръв в рамките на 24 часа, при незначително увеличаване на моноцитите. При някои пациенти с тежка хронична неутропения филграстим може да индуцира и незначително увеличаване на броя на циркулиращите еозинофили и базофили в сравнение с изходното ниво; някои от тези пациенти може да имат предшестваща лечението еозинофилия или базофилия. Повишаването на броя на неутрофилите е дозозависимо при препоръчителните дози. Изследванията на хемотаксичните свойства и фагоцитната функция показват нормална или засилена функция на произведените в отговор на филграстим неутрофили. След прекратяване на терапията с филграстим броят на циркулиращите неутрофили спада с 50% в рамките на 1 до 2 дни и се възстановява до нормалните стойности за 1 до 7 дни.

При пациенти, подложени на цитотоксична химиотерапия, прилагането на филграстим води до значително намаляване на честотата, тежестта и продължителността на неутропенията и фебрилната неутропения. Лечението с филграстим чувствително намалява продължителността на фебрилната неутропения, употребата на антибиотици и хоспитализацията след индукционна химиотерапия по повод на остра миелогенна левкемия или миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация. Честотата на фебрилните състояния и документирани инфекции не намалява и в двата случая. Продължителността на фебрилните състояния не намалява при пациентите, подложени на миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация.

Прилагането на филграстим, самостоятелно или след химиотерапия, мобилизира хематопоеичните прогениторни клетки в периферната кръв. Тези автоложни РВРС могат да бъдат събирани и вливани след високи дози цитотоксична терапия, вместо или в допълнение към костномозъчната трансплантация. Вливането на РВРС ускорява възстановяването на хемопоезата, намалявайки продължителността на риска от хеморагични усложнения и необходимостта от трансфузия на тромбоцити. Реципиентите на алогенни РВРС, мобилизирани с филграстим, демонстрират значително по-бързо хематологично възстановяване, водещо до значително скъсяване на времето за неподпомагано възстановяване на тромбоцитите, в сравнение с алогенната костномозъчна трансплантация.

Едно ретроспективно европейско проучване за оценяване на употребата на G-CSF след алогенна костномозъчна трансплантация при пациенти с остри левкемии, показва евентуално повишаване на риска за реакция на присадката срещу приемателя, на свързаната с лечението смъртност и на смъртността при прилагане на G-CSF. При едно отделно международно ретроспективно проучване при пациенти с остри и хронични миелогенни левкемии, не е наблюдаван ефект върху риска за реакция на присадката срещу приемателя, за свързана с лечението смъртност и смъртност. Един мета-анализ, обхващащ проучванията с алогенна трансплантация, включително резултатите от девет проспективни рандомизирани проучвания,

8 ретроспективни проучвания и 1 проучване с контрол на случаите, не е показал ефект върху риска за остра реакция на присадката срещу приемателя, хронична реакция на присадката срещу приемателя или ранна свързана с лечението смъртност.

Относителен риск (95% ДИ) за реакция на присадката срещу приемателя и свързана с лечението смъртност след лечение с G-CSF след костномозъчна трансплантация					
Вид публикация	Период на проучването	N	Остри реакции на присадката срещу приемателя степен II - IV	Хронична реакция на присадката срещу приемателя	Свързана с лечението смъртност
Мета-анализ (2003)	1986-2001 ^a	1 198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Европейско ретроспективно проучване (2004)	1992-2002 ^b	1 789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Международно ретроспективно проучване (2006)	1995-2000 ^b	2 110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^aАнализът обхваща проучвания, включващи костномозъчна трансплантация в този период; при някои проучвания е използван GM-CSF

^bАнализът включва пациенти, подложени на костномозъчна трансплантация в този период

Употреба на филграстим за мобилизиране на PBPC при здрави донори преди аlogenна трансплантация на PBPC

При здрави донори прилагането на доза от 10 микрограма/kg/ден подкожно в продължение на 4-5 последователни дни позволява събиране на $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺клетки/kg телесно тегло от реципиента при повечето донори след две левкаферези.

Прилагането на филграстим при пациенти - деца или възрастни с SCN (тежка конгенитална, циклична и идиопатична неутропения) индуцира устойчиво повишение на абсолютния брой на неутрофилите в периферната кръв и намаляване на инфекцията и свързаните с нея събития.

Прилагането на филграстим при пациенти с HIV инфекция поддържа нормален брой неутрофили, който позволява изпълнението на планираната схема на приложение на антивирусен и/или друг миелосупресивен лекарствен продукт. Не съществуват доказателства за това, че пациентите с HIV инфекция, третирани с филграстим, показват ускорена репликация на HIV.

Както и при останалите хемопоеични растежни фактори, G-CSF показва *in vitro* стимулиращи свойства по отношение на човешките ендотелни клетки.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След подкожно приложение на препоръчителните дози, серумните концентрации се поддържат над 10 ng/ml в продължение на 8-16 часа.

Разпределение

Обемът на разпределение в кръвта е приблизително 150 ml/kg.

Елиминиране

Установено е, че клирънсът на филграстим следва фармакокинетика от първи порядък, както след подкожно, така и след интравенозно приложение. Серумният елиминационен полуживот на филграстим е приблизително 3,5 часа, с приблизителен клирънс 0,6 ml/min/kg.

Продължителната инфузия на Асофил за период до 28 дни при пациенти, възстановяващи се след автоложна костномозъчна трансплантация, е показала липса на кумулиране на лекарството и съпоставим елиминационен полуживот.

Линейност

Съществува положителна линейна корелация между дозата и серумната концентрация на филграстим, независимо дали е приложен интравенозно или подкожно.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Филграстим е изследван в изпитвания за токсичност при многократно прилагане с продължителност до 1 година, които показват промени, дължащи се на очакваните фармакологично действие, включващо повишаване на броя на левкоцитите, миелоидна хиперплазия в костния мозък, екстремедуларна гранулопоеза и увеличаване на слезката. Всички тези промени след прекъсване на лечението са обратими.

Ефектите на филграстим върху пренаталното развитие са проучвани при плъхове и зайци. Интравенозното (80 µg/kg/ден) прилагане на филграстим на зайци по време на периода на органогенеза е токсично за майката и се наблюдава повишена честота на спонтанните аборти, загуба на плода и намаляване на средния брой на новородените в котилото и теглото на плода. Въз основа на отчетените данни за друг продукт с филграстим, подобен на Асофил, се наблюдават сравними находки плюс увеличени малформации на плода при 100 µg/kg/ден, както и токсична за майката доза, която отговаря на системна експозиция приблизително 50-90 пъти по-голяма от експозициите, наблюдавани при пациенти, лекувани с клиничната доза 5 µg/kg/ден. Нивото на липса на нежелани ефекти по отношение на ембрио-фетална токсичност в това проучване е 10 µg/kg/ден, което отговаря на системна експозиция приблизително 3-5 пъти по-голяма от експозициите, наблюдавани при пациенти, лекувани с клиничната доза.

При бременни плъхове не се наблюдава токсичност за майката или фетална токсичност при дози до 575 µg/kg/ден. Поколението на плъховете, което приема филграстим по време на перинаталния период и периода на кърмене, показва забавяне на външната диференциация и забавяне на растежа (≥ 20 µg/kg/ден), както и леко понижено ниво на преживяемост (100 µg/kg/ден).

С филграстим не са наблюдавани ефекти върху фертилитета на мъжки или женски плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ледена оцетна киселина
Натриев хидроксид
Сорбитол (E420)
Полисорбат 80
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Асофил не трябва да се разрежда с разтвори на натриев хлорид.

Разреденият филграстим може да се абсорбира по стъклени или пластмасови материали.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C). Да не се замразява.

Случайното еднократно излагане на Асофил на отрицателни температури не повлиява негативно стабилността му. Ако експозицията е била по-дълга от 48 часа или препаратът е бил замразен повече от един път, Асофил НЕ трябва да се използва.

В рамките на срока на годност и за целите на амбулаторната употреба, пациентът може да извади продукта от хладилника и да го съхранява при стайна температура (не повече от 25°C) за еднократен период до 15 дни. В края на този период, продуктът не трябва да се поставя обратно в хладилника, а трябва да се изхвърли.

Съхранявайте спринцовката в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

Доказана е химична и физична стабилност на разреждания инфузионен разтвор в продължение на 30 часа при 25°C ± 2°C. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 30 часа при 25°C ± 2°C, освен ако разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Стъклена тип I предварително напълнена спринцовка с трайно прикрепена игла от неръждаема стомана на върха, и градуирана от 0,1 ml до 1 ml с 1/40 деления върху тялото на спринцовката. Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа сух естествен каучук (вж. точка 4.4). Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,5 ml разтвор.

Всяка опаковка съдържаща една, три, пет, седем или десет предварително напълнени спринцовки, със или без блистер, и тампони, напоени със спирт. Опаковките без блистер са за спринцовки без предпазител за иглата. Опаковките с блистер са предназначени за отделни спринцовки с предварително фиксиран предпазител за иглата.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Ако е необходимо, Асофил може да се разреди в 5% глюкоза. Разреждането до крайна концентрация по-ниска от 0,2 MU (2 µg) на милилитър не се препоръчва при никакви обстоятелства.

Преди употреба разтворът трябва да се провери визуално. Трябва да се използват само бистри разтвори без наличие на видими частици. Да не се разклаща.

При пациенти, лекувани с филграстим, разреден до концентрации под 1,5 MU (15 µg) на милилитър, е необходимо добавянето на човешки серумен албумин (HSA) до постигане на крайна концентрация 2 mg/ml. Пример: В крайния инжекционен обем от 20 ml, общи дози филграстим под 30 MU (300 µg) трябва да се прилагат с добавен 0,2 ml разтвор на човешки албумин 200 mg/ml (20%).

Ассофил не съдържа консервант. С оглед на евентуален риск от микробно замърсяване, предварително напълнените с Ассофилспринцовки са само за еднократна употреба.

Когато е разреден в 5% разтвор на глюкоза, Ассофил е съвместим със стъкло и редица пластмаси, в това число PVC, полиолефин (съполимер на полипропилен и полиетилен) и полипропилен.

Използване на предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата

Предпазителят за иглата покрива иглата след инжектирането, за да се избегне нараняване от убождане. Той не повлиява нормалното функциониране на спринцовката. Натискайки буталото, **притиснете здраво** към кожата в края на инжектирането, за да е сигурно, че цялото съдържимо на спринцовката е инжектирано. Дръжте кожата здраво, докато инжектирането приключи. Дръжте спринцовката неподвижна и бавно повдигнете палеца си от главата на буталото. Буталото ще се движи нагоре заедно с палеца Ви, пружината ще се задейства и иглата ще се изтегли от мястото на инжектиране в предпазителя на иглата.

Използване на предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата

Приложете дозата според стандартния протокол.

Не използвайте предварително напълнена спринцовка, ако е била изпусната на твърда повърхност.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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 НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18.09.2014 г.

Дата на последно подновяване: 12 юни 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ассофил 48 MU/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 48 милиона единици (MU)/480 микрограма филграстим (filgrastim) в 0,5 ml (0,96 mg/ml) инжекционен или инфузионен разтвор.

Филграстим е рекомбинантен метионил-човешки гранулоцит-колониостимулиращ фактор, произведен чрез рекомбинантна ДНК технология в *Escherichia coli* (BL21).

Помощно вещество с известно действие:

Всеки милилитър от разтвора съдържа 50 mg сорбитол (E420).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Концентрат за инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Бистър, безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ассофил е показан за намаляване продължителността на неутропенията и честотата на фебрилната неутропения при пациенти, лекувани с утвърдена цитотоксична химиотерапия по повод на злокачествено заболяване (с изключение на хронична миелоидна левкемия и миелодиспластичен синдром) и за намаляване продължителността на неутропенията при пациенти, подложени на миеоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация, за които се приема, че са с повишен риск от продължителна тежка неутропения.

Безопасността и ефикасността на Ассофил са сходни при възрастни и деца, подложени на цитотоксична химиотерапия.

Ассофил е показан за мобилизация на периферните кръвни прогениторни клетки (PBPC).

При пациенти, деца или възрастни, с тежка, конгенитална, циклична или идиопатична неутропения и абсолютен брой неутрофили (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$, и анамнеза за тежки или рецидивиращи инфекции е показано продължително приложение на Ассофил с цел повишаване на броя на неутрофилите и намаляване на честотата и продължителността на свързаните с инфекция събития.

Ассофил е показан за лечение на персистираща неутропения (ANC по-нисък или равен на $1,0 \times 10^9/l$) при пациенти с напреднала HIV инфекция, с цел намаляване на риска от бактериални инфекции, когато другите възможности за овладяване на неутропенията са неподходящи.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Асофил трябва да се прилага само в сътрудничество с онкологичен център, който има опит в лечението с гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) и хематологичен опит и разполага с необходимите диагностични средства. Процедурите на мобилизиране и афереза трябва да се провеждат в сътрудничество с онкохематологичен център, който има достатъчен опит в тази област, и в който може коректно да се проведе проследяването на хематопоестичните прогениторни клетки.

Дозировка

Утвърдена цитотоксична химиотерапия

Препоръчителната доза филграстим е 0,5 MU/kg/ден (5 микрограма/kg/ден). Първата доза Асофил не трябва да се прилага най-малко 24 часа след цитотоксичната химиотерапия. В рандомизирани клинични изпитвания се използва подкожно доза 230 микрограма/m²/ден (от 4,0 до 8,4 микрограма/kg/ден).

Ежедневното приложение на филграстим трябва да продължи до преминаване над очакваната стойност за максималния спад на неутрофилите (надир) и до възстановяване на броя на неутрофилите в границите на нормата. След утвърдена химиотерапия за солидни тумори, лимфоми и лимфоидна левкемия се очаква, че продължителността на лечението за постигане на тези критерии ще бъде до 14 дни. След индукционно и консолидиращо лечение за остра миелоидна левкемия продължителността на лечението може да бъде значително по-голяма (до 38 дни) в зависимост от типа, дозата и схемата на приложената цитотоксична химиотерапия.

При пациентите, лекувани с цитотоксична химиотерапия, обикновено се установява преходно повишаване на броя на неутрофилите 1-2 дни след започването на лечението с филграстим. За стабилен терапевтичен отговор обаче, терапията с филграстим не трябва да се преустановява преди преминаване над очакваната стойност за максималния спад на неутрофилите (надир) и преди възстановяване на броя на неутрофилите в границите на нормата. Не се препоръчва преждевременно преустановяване на лечението с филграстим, преди необходимото време за преминаване над очакваната стойност за максималния спад на неутрофилите (надир).

При пациенти, лекувани с миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация

Препоръчителната начална доза филграстим е 1,0 MU/kg/ден (10 микрограма/kg/ден). Първата доза филграстим трябва да се прилага най-малко 24 часа след цитотоксична химиотерапия и най-малко 24 часа след костномозъчната инфузия.

След преминаване над стойността за максималния спад на неутрофилите (надир), дневната доза филграстим трябва да бъде титрирана в зависимост от неутрофилния отговор, както следва:

Брой неутрофили	Корекция на дозата филграстим
> 1,0 x 10 ⁹ /л за 3 последователни дни	Да се намали до 0,5 MU (5 µg)/kg/ден
След това, ако ANC остане > 1,0 x 10 ⁹ /л за 3 последователни дни	Да се спре прилагането на филграстим
Ако ANC спадне до < 1,0 x 10 ⁹ /л по време на периода на лечение, дозата филграстим трябва да се повиши отново в съответствие с описаните по-горе стъпки	

ANC = абсолютен брой неутрофили

За мобилизиране на периферните кръвни прогениторни клетки (PBPC) при пациенти, подложени на миелосупресивна или миелоаблативна терапия, последвана от автоложна трансплантация на PBPC

Препоръчителната доза филграстим за мобилизиране на РВРС, ако се използва като монотерапия, е 1,0 MU (10 µg)/kg/ден за 5-7 последователни дни. Време на извършване на левкафереза: 1 или 2 левкаферези в дни 5 и 6, които често са достатъчни. При други обстоятелства е възможно да са необходими допълнителни левкаферези. Прилагането на филграстим трябва да се продължава до последната левкафереза.

Препоръчителната доза филграстим за мобилизиране на РВРС след миелосупресивна химиотерапия е 0,5 MU (5 µg)/kg/ден, приложена ежедневно от първия ден след края на химиотерапията до преминаване над очакваната стойност за максималния спад на неутрофилите (надир) и до възстановяване на броя на неутрофилите в границите на нормата. Левкаферезата трябва да се извършва в периода, когато ANC се увеличи от $< 0,5 \times 10^9/l$ до $> 5,0 \times 10^9/l$. При пациенти, които не са били подложени на тежка химиотерапия, често е достатъчна една левкафереза. При други обстоятелства се препоръчват допълнителни левкаферези.

За мобилизация на РВРС при здрави донори, преди аlogenна трансплантация на РВРС

За мобилизация на РВРС при здрави донори, филграстим трябва да се прилага в доза 1,0 MU (10 µg)/kg/ден в продължение на 4-5 последователни дни. Левкаферезата трябва да започне на 5-ия ден и при необходимост да продължи до 6-ия ден с цел набавянето на $4 \times 10^6 CD34^+$ клетки/kg телесно тегло на пациента.

При пациенти с тежка хронична неутропения (SCN)

Конгенитална неутропения

Препоръчителната начална доза е 1,2 MU (12 µg)/kg/ден, приложена като единична доза или разделена на няколко апликации.

Идиопатична или циклична неутропения

Препоръчителната начална доза е 0,5 MU (5 µg)/kg/ден, приложена като единична доза или разделена на няколко апликации.

Коригиране на дозата

Филграстим трябва да се прилага ежедневно чрез подкожна инжекция, докато броят на неутрофилите достигне $1,5 \times 10^9/l$ и може да се поддържа над това ниво. След постигане на отговора е необходимо установяване на минималната ефективна доза за поддържането на това ниво. Необходимо е дългосрочно ежедневно приложение за поддържане на адекватен брой на неутрофилите. След една до две седмици лечение началната доза може да бъде удвоена или намалена наполовина в зависимост от отговора на пациента. След това, дозата може да бъде индивидуално адаптирана на всеки 1-2 седмици с цел поддържане на средния брой на неутрофилите между $1,5 \times 10^9/l$ и $10 \times 10^9/l$. Може да се обмисли ускорена схема за повишаване на дозата при пациенти с тежки инфекции. При клиничните изпитвания 97% от пациентите с клиничен отговор демонстрират пълно повлияване при доза $\leq 24 \mu g/kg/ден$. Не е установена безопасността на филграстим при дългосрочно прилагане при дози, надвишаващи $24 \mu g/kg/ден$) при пациенти с тежка хронична неутропения.

При пациенти с HIV инфекция

За обратимост на неутропенията

Препоръчителната начална доза филграстим е 0,1 MU (1 µg)/kg/ден, прилагана ежедневно с възходящо титриране до максимум 0,4 MU (4 µg)/kg/ден, докато нормалният брой неутрофили се достигне и може да се поддържа ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). В клинични проучвания повече от 90% от пациентите се повлияват при тези дози, постигайки обратимост на неутропенията с медиана 2 дни. При малък брой пациенти ($< 10\%$) са били необходими дози до 1,0 MU (10 µg)/kg/ден за постигане на обратимост на неутропенията.

За поддържане на нормален брой неутрофили

След постигане на обратимост на неутропенията е необходимо установяване на минималната ефективна доза за поддържането на нормалния брой неутрофили. Препоръчва се начално коригиране на дозата, целящо промяна на дневната доза с 30 MU/ден (300 µg/ден). Може да се наложи допълнително коригиране на дозата, определено от ANC на пациента, с цел поддържане на броя на неутрофилите $> 2,0 \times 10^9/l$. При клинични проучвания е било необходимо прилагане на 30 MU (300 µg/ден) в 1-7 дни от седмицата за поддържането на ANC $> 2,0 \times 10^9/l$, с медиана на честотата на прилагане 3 дни за седмица. Може да е необходимо дългосрочно прилагане с цел поддържане на ANC $> 2,0 \times 10^9/l$.

Специални популации

Старческа възраст

Клиничните изпитвания с филграстим са включвали малък брой пациенти в старческа възраст и не са провеждани специални проучвания в тази група. По тази причина не могат да бъдат направени конкретни препоръки за дозиране.

Пациенти с бъбречно увреждане

Проучванията с филграстим при пациенти с тежко увреждане на бъбречната или чернодробната функция показват сходство на фармакокинетичния и фармакодинамичния профил с този при здрави индивиди. При тези обстоятелства не се налага коригиране на дозата.

Употреба в педиатрията при SCN и злокачествени заболявания

Шестдесет и пет процента от пациентите, изследвани по програмата за проучвания при SCN, са били под 18-годишна възраст. Ефикасността на лечението е ясна при тази възрастова група, в която повечето пациенти са с вродена неутропения. Няма разлики в профилите на безопасност при педиатрични пациенти, лекувани за тежка хронична неутропения.

Данните от клиничните проучвания при педиатрични пациенти показват, че безопасността и ефикасността на филграстим са сходни при възрастни и при деца, подложени на цитотоксична химиотерапия.

Препоръките за дозиране при педиатрични пациенти са същите като тези при възрастни, подложени на миелосупресивна цитотоксична химиотерапия.

Начин на приложение

Утвърдена цитотоксична химиотерапия

Филграстим може да се прилага като ежедневна подкожна инжекция или ежедневна интравенозна инфузия, разреден в 5% разтвор на глюкоза, приложен в продължение на 30 минути (вж. точка 6.6). В повечето случаи се предпочита подкожният начин на приложение. Някои данни от едно проучване с прилагане на единична доза свидетелстват за това, че е възможно при интравенозно приложение продължителността на ефекта да е скъсена. Не е изяснено клиничното значение на тези данни по отношение на многократно прилагане. Изборът на път на въвеждане зависи от индивидуалния клиничен случай.

При пациенти, подложени на с миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация

Филграстим може да се прилага като 30-минутна или интравенозна инфузия, или чрез непрекъснатата 24-часова подкожна инфузия в продължение.

Филграстим трябва да се разрежда в 20 ml 5 % разтвор на глюкоза (вж. точка 6.6).

За мобилизация на РВРС при пациенти, подложени на миелосупресивна или миелоаблативна терапия, последвана от автологна трансплантация на РВРС

Филграстим за мобилизация на РВРС, когато се използва самостоятелно:

Филграстим може да се прилага като 24-часова непрекъснатата подкожна инфузия или подкожна инжекция. За инфузии филграстим трябва да се разрежда в 20 ml разтвор на глюкоза 5% (вж. точка 6.6).

За мобилизация на PBPC след миелосупресивна химиотерапия
Филграстим трябва да се прилага чрез подкожна инжекция.

За мобилизация на PBPC при здрави донори преди алогенна трансплантация на PBPC
Филграстим трябва да се прилага чрез подкожна инжекция.

При пациенти с тежка хронична неутропения (SCN)

Вродена, идиопатична или циклична неутропения; филграстим трябва да се прилага чрез подкожна инжекция.

При пациенти с HIV инфекция

За обратимост на неутропенията или за поддържане на нормален брой неутрофили при пациенти с HIV инфекция, филграстим трябва да се прилага чрез подкожна инжекция.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследяемост

С цел да се подобри проследяемостта на биологичните лекарствени продукти, търговското име и партидният номер на прилагания продукт трябва да бъдат ясно записани.

Специални предупреждения и предпазни мерки при всички показания

Свръхчувствителност

Свръхчувствителност, включително анафилактични реакции, възникващи при първоначалното или последващо лечение, са съобщавани при пациенти, лекувани с филграстим. Преустановете окончателно прилагането на филграстим при пациенти с клинично значима свръхчувствителност. Не прилагайте филграстим при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към филграстим или пегфилграстим.

Белодробни нежелани реакции

Белодробни нежелани реакции, по-конкретно интерстициална белодробна болест, са съобщавани след прилагане на G-CSF. Възможно е пациентите с анамнеза за скорошни белодробни инфилтрати или пневмония да са изложени на по-висок риск. Появата на белодробни симптоми като кашлица, повишена температура и диспнея, придружени от рентгенологични находки за белодробна инфилтрация и влошаване на белодробните функции могат да бъдат предварителни белези на остър респираторен дистрес синдром при възрастни (ARDS). При тези случаи лечението с филграстим трябва да бъде прекратено и да се приложи подходяща терапия.

Гломерулонефрит

Съобщава се за гломерулонефрит при пациенти, получаващи филграстим и пегфилграстим. Обикновено събитията на гломерулонефрит отзвучават след намаляване на дозата или прекратяване на лечението с филграстим или пегфилграстим. Препоръчва се наблюдение на резултатите от изследванията на урината.

Синдром на нарушена капилярна пропускливост

За синдром на нарушена капилярна пропускливост, който може да бъде животозастрашаващ, ако се забави лечението, се съобщава след прилагане на гранулоцит-колониостимулиращ фактор и се характеризира с хипотензия, хипоалбуминемия, едема и хемоконцентрация. Пациентите, които развиват симптоми на синдрома на нарушена капилярна пропускливост, трябва да се наблюдават внимателно и да получат стандартно симптоматично лечение, което може да включва необходимостта от интензивна терапия (вижте раздел 4.8).

Спленомегалия и руптура на слезката

Съобщавани са асимптомни случаи на спленомегалия и случаи на руптура на слезката при пациенти и здрави донори след прилагане на филграстим. Някои случаи на руптура на слезката са с фатален изход. Следователно размерът на слезката трябва да се проследява внимателно (напр. клиничен преглед, ехография). Трябва да се обмисли диагноза руптура на слезката при донори и/или пациенти, които съобщават за болка в лявата горна част на корема или горната част на рамото. Наблюдавано е, че намаляването на дозата на филграстим забавя или спира прогресията на уголемяване на слезката при пациенти с тежка хронична неутропения, а при 3% от пациентите е необходима спленектомия.

Злокачествен клетъчен растеж

Гранулоцит-колониостимулиращият фактор може да стимулира растежа на миелоидни клетки *in vitro* и подобни ефекти могат да се наблюдават при някои немиелоидни клетки *in vitro*.

Миелодиспластичен синдром или хронична миелоидна левкемия

Не са установени безопасността и ефикасността на прилагането на филграстим при пациенти с миелодиспластичен синдром или хронична миелогенна левкемия. Филграстим не е показан за употреба при тези заболявания. Особено внимание е необходимо при диагностичното разграничаване на бластната трансформация при хроничната миелоидна левкемия от остра миелоидна левкемия.

Остра миелоидна левкемия

Поради ограничените данни за безопасност и ефикасност при пациенти с вторична АМЛ, филграстим трябва да се прилага с повишено внимание. Не са установени безопасността и ефикасността на приложението на филграстим при пациенти с *de novo* АМЛ под 55-годишна възраст с добри цитогенетични показатели [t (8;21), t (15;17) и inv (16)].

Тромбоцитопения

При пациенти, получаващи филграстим, се съобщава за тромбоцитопения. Броят на тромбоцитите трябва да се проследява стриктно, особено през първите няколко седмици от лечението с филграстим. Необходимо е временно прекъсване или намаляване на дозата филграстим при пациенти, които развиват тромбоцитопения (брой на тромбоцитите $< 100 \times 10^9/l$).

Левкоцитоза

При по-малко от 5% от пациентите с онкологични заболявания, получаващи филграстим в дози, надвишаващи 0,3 MU/kg/ден (3 микрограма/kg/ден), е наблюдаван брой на белите кръвни клетки, равен или надвишаващ $100 \times 10^9/l$. Не са съобщавани нежелани ефекти, пряко дължащи се на тази степен на левкоцитоза. Поради възможните рискове, свързани с тежка левкоцитоза обаче, по време на терапията с филграстим трябва периодично да се изследва броят на белите кръвни клетки. Ако броят на левкоцитите надхвърли $50 \times 10^9/l$ след очаквания максимален спад (надир), приемът на филграстим трябва незабавно да се прекрати. Когато филграстим се прилага за мобилизация на РВРС, ако броят на левкоцитите се увеличи до $> 70 \times 10^9/l$, приемът на филграстим трябва се прекрати или дозата му да бъде намалена.

Имуногенност

Както при всички терапевтични протеини, съществува вероятност за имуногенност. Степента на образуване на антитела спрямо филграстим обикновено е ниска. Свързващи антитела се появяват, както се очаква при всички биологични продукти; към настоящия момент обаче, те не са свързани с неутрализираща активност.

Аортит

При здрави доброволци и при пациенти с онкологично заболяване се съобщава за аортит след приложение на G-CSF. Симптомите включват повишена температура, коремна болка, неразположение, болка в гърба и повишени маркери на възпалението (напр., С-реактивен протеин и брой на белите кръвни клетки). В повечето случаи, аортитът се диагностицира чрез КТ и обикновено отшумява след спиране на G-CSF. Вижте също точка 4.8.

Специални предупреждения и предпазни мерки, свързани със съпътстващи заболявания

Специални предпазни мерки при носителство на признака на сърповидни клетки и сърповидноклетъчна анемия

Има съобщения за кризи на сърповидноклетъчна анемия, в някои случаи фатални, при употреба на филграстим, при пациенти с носителство на признака на сърповидни клетки или сърповидноклетъчна анемия. Лекарите трябва да подхождат с повишено при предписване на филграстим при пациенти с носителство на признака на сърповидни клетки или сърповидноклетъчна анемия.

Остеопороза

При продължително лечение с филграстим за повече от 6 месеца може да има показания за проследяване на костната плътност при пациенти, страдащи от остеопоротични заболявания на костите.

Специални предпазни мерки при пациенти с онкологични заболявания

Филграстим не трябва да се използва за увеличаване на дозата на цитотоксичната химиотерапия над установените дозови режими.

Рискове, свързани с химиотерапия с повишени дози

Специално внимание е необходимо при пациенти, подложени на химиотерапия с високи дози, защото не е доказано по-добро повлияване на тумора, а увеличените дози на химиотерапевтичните средства могат да предизвикат повишена токсичност, в това число сърдечни, белодробни, неврологични и дерматологични реакции (моля вижте информацията за предписване на конкретното използвано химиотерапевтично средство).

Ефект на химиотерапията върху еритроцитите и тромбоцитите

Само по себе си лечението с филграстим не изключва развитието на тромбоцитопения и анемия, дължащи се на миелосупресивната химиотерапия. Поради вероятност от приемане на по-високи дози химиотерапия (напр. пълни дози от предписаната схема), възможно е пациентът да е изложен на повишен риск от развитието на тромбоцитопения и анемия. Препоръчва се редовно проследяване на броя на тромбоцитите и хематокрита. Необходимо е особено внимание, когато се прилагат самостоятелно или в комбинация химиотерапевтични средства, за които е известно, че причиняват тежка тромбоцитопения.

Установено е, че използването на мобилизирани с филграстим РВРС понижава степента на задълбочаване и продължителността на тромбоцитопенията след миелосупресивна или миелоаблативна химиотерапия.

Миелодиспластичен синдром и остра миелоидна левкемия при пациенти с рак на млечната жлеза и рак на белия дроб

В постмаркетинговото обсервационно проучване, миелодиспластичен синдром (MDS) и остра миелоидна левкемия (AML) се свързват с употребата на пегфилграстим, алтернативен G-CSF лекарствен продукт, съвместно с химиотерапия и/или лъчетерапия при пациенти с рак на млечната жлеза или рак на белия дроб. Не е наблюдавана подобна връзка между филграстим и MDS/AML. Въпреки това пациентите с рак на млечната жлеза или с рак на белия дроб трябва да се проследяват за признаци и симптоми на MDS/AML.

Други специални предпазни мерки

Не са проучвани ефектите на филграстим при пациенти със силно намален брой на миелоидните прогениторни клетки. Филграстим оказва влияние предимно върху неутрофилните прекурсори, като предизвиква повишаване на броя на неутрофилите. Затова, при пациенти с намален брой прекурсори, неутрофилният отговор може да бъде отслабен (като при тези, подложени на екстензивна лъчетерапия или химиотерапия или тези с туморна инфилтрация на костния мозък).

Има единични съобщения за съдови нарушения, включително венооклузивна болест и

нарушения в обема на течностите, при пациенти, подложени на химиотерапия с високи дози, последвана от трансплантация.

Има съобщения за реакция на присадката срещу приемателя (GvHD) и фатални случаи при пациенти, получаващи G-CSF след алогенна костномозъчна трансплантация (вж. точка 4.8 и 5.1).

Повишената хематопоеична активност на костния мозък в отговор на терапията с растежен фактор се свързва с преходни патологични находки при образните изследвания на костите. Това трябва да се има предвид при интерпретацията на резултатите от образните изследвания на костите.

Специални предпазни мерки при пациенти, подложени на мобилизация на РВРС

Мобилизация

Няма проспективни рандомизирани сравнения на двата препоръчителни методи за мобилизация (само филграстим или в комбинация с миелосупресивна химиотерапия) при една и съща популация пациенти. Степента на вариация между отделните пациенти и между лабораторните тестове за CD34⁺ клетки означава, че е трудно пряко сравнение между различните проучвания. По тази причина е трудно да бъде препоръчан оптимален метод. Изборът на метод за мобилизация трябва да се обмисли във връзка с общите цели на лечението за всеки отделен пациент.

Предходна експозиция на цитостатици

Възможно е при пациентите, предварително подложени на много продължителна миелосупресивна терапия, да не се постигне достатъчна мобилизация на РВРС за достигане на препоръчителната минимална продукция ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ клетки/kg) или акцелерация на тромбоцитното възстановяване до същото ниво.

Някои цитотоксични агенти показват специфична токсичност към хематопоеичния прогениторен пул и могат да имат нежелан ефект върху прогениторната мобилизация. Средства като мелфалан, кармустин (BCNU) и карбоплатин, прилагани за продължителни периоди, преди опитите за мобилизация на прогениторните клетки, могат да снижат прогениторния прираст. Доказано е обаче, че комбинираното прилагане на мелфалан, карбоплатин или кармустин (BCNU) едновременно с филграстим е ефективно за прогениторната мобилизация. При предстояща трансплантация на РВРС се препоръчва планирането на процедура за мобилизация на стволовите клетки в ранните етапи на лечебния курс на пациента. При такива пациенти трябва да се обърне особено внимание на броя мобилизирани прогенитори преди прилагането на химиотерапия с високи дози. Ако прирастът е недостатъчен, измерено според посочените по-горе критерии, трябва да се търсят алтернативни форми на лечение, които не изискват подкрепа от страна на прогениторите.

Оценка на продукцията на прогениторни клетки

При оценяване на броя на прогениторните клетки, продуцирани при пациенти, третирани с филграстим, трябва внимателно да бъде избран методът за количествено определяне. Резултатите от флоуцитометричния анализ на броя на CD34⁺ клетките варират в зависимост от точността на използвания метод и следователно резултатите от изследванията в различни лаборатории трябва да се интерпретират с повишено внимание.

Статистическият анализ на връзката между броя на реинфузираните CD34⁺ клетки и скоростта на тромбоцитното възстановяване след химиотерапия с високи дози показва сложна, но непрекъсната връзка.

Препоръката за минимален прираст от $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ клетки/kg се основава на публикации за постигнат резултат на адекватно хематологично възстановяване. Продукции, надвишаващи този прираст, изглежда корелират с по-бързо възстановяване, докато тези с по-ниски стойности – с по-бавно възстановяване.

Специални предпазни мерки при здрави донори, подложени на мобилизация на РВРС

Мобилизацията на РВРС не води до пряка клинична полза за здравите донори и трябва да се прилага само за целите на алогенната трансплантация на стволови клетки.

Мобилизацията на РВРС трябва да се обмисля само при донори, които отговарят на нормалните клинични и лабораторни критерии за донорство на стволови клетки, като трябва да се обърне специално внимание на хематологичните показатели и инфекциозните заболявания.

Не са проучвани безопасността и ефикасността на филграстим при здрави донори на възраст под 16 години или над 60 години.

Преходна тромбоцитопения (тромбоцити $< 100 \times 10^9/l$) след прилагане на филграстим и левкафереза се наблюдава при 35% от изследваните участници. Сред тях се съобщава за два случая на тромбоцитен брой $< 50 \times 10^9/l$, които се отдават на процедурата на левкафереза.

При необходимост от провеждане на повече от една левкафереза, особено внимание трябва да се обърне на донорите с тромбоцити $< 100 \times 10^9/l$ преди левкаферезата; по принцип афереза не трябва да се провежда при брой на тромбоцитите $< 75 \times 10^9/l$.

Левкафереза не трябва да се провежда при донори, приемащи антикоагуланти или при такива с доказани нарушения на хемостазата. Донорите, приемащи G-CSF за мобилизация на РВРС, трябва да бъдат проследявани до достигане на нормалните стойности на хематологичните показатели.

Специални предпазни мерки при реципиенти на алогенни РВРС, мобилизирани с филграстим

Съвременните данни показват, че имунологичните взаимодействия между алогенните РВРС присадки и реципиента могат да бъдат свързани с повишен риск от развитие на остра или хронична реакция на присадката срещу приемателя (GvHD), в сравнение с костномозъчната трансплантация.

Специални предпазни мерки при пациенти с SCN

Филграстим не трябва да се прилага при пациенти с тежка вродена неутропения, при които се развива левкемия или има данни за еволюция на левкемия.

Кръвна картина

Възможно е възникването на други промени в кръвните клетки, включително анемия и преходно нарастване на броя на миелоидните прогенитори, което налага стриктно проследяване на клетъчния брой.

Трансформация в левкемия или миелодиспластичен синдром

Специално внимание е необходимо при диференциалното диагностициране на тежките хронични неутропении от други хематопоеични заболявания като апластична анемия, миелодисплазия и миелоидна левкемия. Преди започване на лечението трябва да се проведе изследване на пълната кръвна картина, включващо диференциално броене и определяне на броя на тромбоцитите, и оценка на костномозъчната морфология и кариотип.

При клиничните изпитвания при пациенти с тежка хронична неутропения, приемащи филграстим, се отчита ниска честота (около 3%) на миелодиспластични синдроми (MDS) или левкемия. Това се наблюдава само при пациенти с конгенитална неутропения. MDS и левкемията са естествени усложнения на болестта и връзката им с прилагането на филграстим остава недоказана. При извадка от около 12% от пациентите с нормални цитогенетични стойности на изходно ниво впоследствие при повторна рутинна оценка са установени патологични изменения, в това число монозомия 7. Ако пациенти с SCN развият цитогенетични аномалии, рисковете и ползите от продължаване на лечението с филграстим

трябва да бъдат внимателно преценени; лечението с филграстим трябва да се преустанови при поява на MDS или левкемия. Понастоящем не е ясно дали дългосрочното лечение на пациентите с тежка хронична неутропения предразполага към развитие на цитогенетични аномалии, MDS или левкемична трансформация. Препоръчва се периодично провеждане на морфологично и цитогенетично изследване на костния мозък (приблизително на всеки 12 месеца).

Други специални предпазни мерки

Трябва да се изключат причини за преходна неутропения, напр. вирусни инфекции.

Хематурията е честа, а протеинурия е наблюдавана при малък брой пациенти. Проследяването на това събитие изисква периодично изследване на урината.

Не са проучени безопасността и ефикасността при новородени и при пациенти с аутоимунна неутропения.

Специални предпазни мерки при пациенти с HIV инфекция

Кръвна картина

Абсолютният брой на неутрофилите (ANC) трябва да се проследява стриктно, особено през първите няколко седмици от лечението с филграстим. Някои пациенти може да се повлияят много бързо със значително увеличаване на броя на неутрофилите при началната доза филграстим. През първите 2 до 3 дни от лечението с филграстим се препоръчва ежедневно измерване на ANC. След това измерването на ANC трябва да се извършва поне два пъти седмично през първите две седмици и след това - един път седмично или веднъж на две седмици в периода на поддържащата терапия. При интермитентно прилагане на 30 MU (300 микрограма)/ден филграстим е възможно да се наблюдават големи флукуации на ANC на пациентите с течение на времето. За определяне на най-ниската стойност (надир) на ANC при даден пациент се препоръчва вземането на кръвните проби да се извършва непосредствено преди прилагане на дозата филграстим по схема.

Рискове, свързани с повишени дози на миелосупресивните лекарствени продукти

Само по себе си лечението с филграстим не изключва развитието на тромбцитопения и анемия, дължащи се на миелосупресивни лекарствени продукти. Поради вероятността за получаване на по-високи дози или повече на брой такива лекарствени продукти едновременно с филграстим, пациентът може да е изложен на повишен риск от развитието на тромбцитопения и анемия. Препоръчва се редовно проследяване на кръвната картина (вж. по-горе).

Инфекции и злокачествени заболявания, причиняващи миелосупресия

Неутропенията може да се дължи на опортюнистични инфекции, инфилтриращи костния мозък, като комплекса *Mycobacterium avium*, или на злокачествени процеси, напр. лимфом. При пациенти с диагностицирани инфекции, инфилтриращи костния мозък, или злокачествено заболяване трябва да се обмисли назначаването на подходяща терапия за повлияване на подлежащото заболяване в допълнение към прилагането на филграстим за лечение на неутропенията. Ефектите на филграстим върху неутропенията, дължаща се на инфилтрираща костния мозък инфекция или злокачествен процес, не са добре проучени.

Всички пациенти

Ассофил съдържа сорбитол (E420). Това лекарство не трябва да се прилага при пациенти с наследствена непоносимост към фруктоза (ННФ), освен при категорична необходимост. Бебета и малки деца (под 2-годишна възраст) може все още да не са диагностицирани за наследствена непоносимост към фруктоза (ННФ). Интравенозното приложение на лекарства, съдържащи сорбитол/фруктоза, може да е животозастрашаващо и трябва да е противопоказано при тази популация, освен при крайна клинична необходимост и липса на алтернативни терапии.

Трябва да се снее подробна анамнеза по отношение на симптомите на ННФ при всеки пациент преди приложението на този лекарствен продукт.

Ассофил съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа суха естествена гума (производно на латекс), която може да предизвика тежка алергична реакция.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Безопасността и ефикасността на филграстим, прилаган в един и същи ден с миелосупресивна цитотоксична химиотерапия, не са окончателно установени. Поради чувствителността на бързо делящите се миелоидни клетки към миелосупресивната цитотоксична химиотерапия, прилагането на филграстим не се препоръчва в периода от 24 часа преди до 24 часа след химиотерапията. Предварителните данни от малък брой пациенти, подложени на комбинирана терапия с филграстим и 5-Fluorouracil, показват възможна екзацербация на неутропенията.

Възможните взаимодействия с други хематопоеични растежни фактори и цитокини все още не са проучени в клинични проучвания.

Тъй като литият съдейства за освобождаването на неутрофили, се очаква той да потенцира ефекта на филграстим. Въпреки че това взаимодействие не е било официално проучвано, няма данни, че такова взаимодействие е вредно.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на филграстим при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност. При зайци е наблюдавано повишаване на честотата на загуба на ембриони при експозиции, многократно по-високи от клиничната експозиция и в присъствието на токсичност за майката (вж. точка 5.3). В литературата има съобщения, които доказват трансплацентарно преминаване на филграстим при бременни жени.

Филграстим не се препоръчва по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали филграстим/метаболитите се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се приложи лечението с филграстим, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Филграстим не повлиява репродуктивните способности и фертилитета при мъжки или женски плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ассофил може да повлияе в незначителна степен способността за шофиране и работа с машини. Замаяност може да възникне след приложение на Ассофил (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-сериозните нежелани реакции, които могат да възникнат по време на лечението с филграстим, включват: анафилактична реакция, сериозни белодробни нежелани събития (включително интерстициална пневмония и ARDS), синдром на нарушена капилярна пропускливост, тежка спленомегалия/руптура на слезката, трансформация до миелодиспластичен синдром или левкемия при пациенти с SCN, GvHD при пациенти, получаващи алогенна трансплантация на костен мозък или трансплантация на периферни кръвни прогениторни клетки и сърповидно клетъчна криза при пациенти със сърповидноклетъчна болест.

Най-често съобщаваните нежелани реакции са пирексия, мускулно-скелетна болка (включваща костна болка, болка в гърба, артралгия, миалгия, болка в крайниците, мускулно-скелетна болка, мускулно-скелетна болка в гръдния кош, болка в шията), анемия, повръщане и гадене. При клинични изпитвания при пациенти с рак, мускулно-скелетната болка е лека или умерена при 10%, и тежка при 3% от пациентите.

Обобщение на нежелани реакции в табличен вид

Данните в следващите таблици описват нежеланите лекарствени реакции, които се съобщават от клиничните проучвания и при спонтанни съобщения. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Оценката на нежеланите реакции се основава на следните данни за честота:

Много чести: $\geq 1/10$

Чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$

Нечести: $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$

Редки: $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$

Системо-органични класове по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции			
	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Инфекции и инфестации		Сепсис Бронхит Инфекция на горните дихателни пътища Инфекция на пикочните пътища		
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитопения Анемия ^д	Спленомегалия ^а Понижен хемоглобин ^д	Левкоцитоза ^а	Руптура на слезката ^а Сърповидноклетъчна анемия с криза
Нарушения на имунната система			Реакция на присадката срещу приемателя ^б Свръхчувствителност ^а Лекарствена свръхчувствителност	Анафилактична реакция
Психични нарушения		Безсъние		

Системо- органи класове по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции			
	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Нарушения на метаболизма и храненето		Понижен апетит ^д Повишена лактат деhidrogenаза в кръвта	Хиперурикемия Повишена пикочна киселина в кръвта	Намалена кръвна захар Псевдоподагра ^а (хондрокалциноза пирофосфат) Нарушения в обема на течностите
Нарушения на нервната система	Главоболие ^а	Замаяност, Хипоестезия, Парестезия		
Съдови нарушения		Хипотония Хипертония	Венооклузивна болест ^г	Синдром на нарушена капиларна пропускливост ^а Аортит
Психични нарушения		Безсъние		
Респираторни, гърдни и медиастинални и нарушения		Хемоптиза ^д Диспнея Кашлица ^а Оро-фарингеална болка ^{а,д} Епистаксис	Остър респираторен дистрес синдром ^а Дихателна недостатъчност ^а Белодробен оток ^а Интерстициална белодробна болест ^а Белодробна инфилтрация ^а Белодробен кръвоизлив Хипоксия	
Стомашно- чревни нарушения	Диария ^{а, е} Повръщане ^{а, е} Гадене ^а	Констипация ^е Орална болка		
Хепатобилиар ни нарушения		Повишена алкална фосфатаза в кръвта Хепатомегалия	Повишена гама- глутамил трансфераза Повишена аспартат аминотрансфера за	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция ^а	Обрив ^а Еритема	Макулопапуларе н обрив	Синдром на Sweet (остра фебрилна неутрофилна дерматоза) Кожен васкулит ^а
Нарушения на мускулно- скелетната система и	Мускулно- скелетна болка ^б	Мускулни спазми	Остеопороза	Намалена костна плътност Обостряне на

Системо-органични класове по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции			
	Много чести	Чести	Нечести	Редки
съединителна та тъкан				ревматоиден артрит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Дизурия Хематурия	Протеинурия	Промени в урината Гломерулонефрит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора ^а Възпаление на лигавиците Пирексия	Гръдна болка ^а Астения ^а Болка ^а Неразположение ^д Периферен оток ^д	Реакция на мястото на инжектиране	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Реакция, свързана с трансфузията ^д		

^аВижте раздел 4.8, Описание на избрани нежелани реакции.

^бИма съобщения за GvHD и фатални случаи при пациенти след аlogenна костномозъчна трансплантация (вижте раздел 4.8, Описание на избрани нежелани реакции.)

^вВключва болка в костите, болка в гърба, артралгия, миалгия, болка в крайниците, мускулно-скелетна болка, мускулно-скелетна гръдна болка, болка във врата

^гСлучаите са наблюдавани в постмаркетинговия период при пациенти, подложени на костномозъчна трансплантация или мобилизация на РВРС

^дНежелани събития с по-висока честота при пациенти на филграстим в сравнение с плацебо и свързани с последствията от основното злокачествено заболяване или цитотоксична химиотерапия

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

GvHD

Има съобщения за реакция на присадката срещу приемателя (GvHD) и фатални случаи при пациенти, получаващи G-CSF, след аlogenна костномозъчна трансплантация (вж. точки 4.4 и 5.1).

Синдром на нарушена капилярна пропускливост

Съобщавани са случаи на синдром на нарушена капилярна пропускливост в следпродажбени условия при употреба на гранулоцит-колониостимулиращ фактор. По принцип, те са възниквали при пациенти със злокачествени заболявания в напреднал стадий, сепсис, при такива, които са приемали няколко медикамента за химиотерапия, или подложени на афереза (вижте раздел 4.4).

Синдром на Sweet

Има съобщения за случаи със синдром на Sweet (остра фебрилна неутрофилна дерматоза) при пациенти, лекувани с филграстим.

Белодробни нежелани реакции

При клиничните проучвания и в постмаркетинговия период има съобщения за белодробни нежелани лекарствени реакции, включително интерстициална белодробна болест, белодробен оток и белодробна инфилтрация, като в някои случаи те са довели до дихателна недостатъчност или остър респираторен дистрес синдром (ARDS), които могат да бъдат фатални (вж. точка 4.4).

Спленомегалия и руптура на слезката

След прилагане на филграстим се съобщава за нечести случаи на спленомегалия и руптура на слезката. Някои случаи на руптура на слезката са с фатален изход (вж. точка 4.4).

Свърхчувствителност

Съобщени са реакции на свърхчувствителност, включващи анафилаксия, обрив, уртикария, ангиоедем, диспнея и хипотония, възникващи при първоначалното или при последващо лечение в клинични проучвания и в постмаркетинговия период. Най-общо, по-чести са съобщенията след i.v. приложение. В някои случаи симптомите рецидивират при повторно прилагане и се предполага причинно-следствена връзка. При сериозни алергични реакции прилагането на филграстим трябва да бъде окончателно преустановено.

Кожен васкулит

При пациенти, лекувани с филграстим, се съобщава за кожен васкулит. Механизмът на васкулит при пациенти, приемащи филграстим, не е известен. При продължителна употреба се съобщава за кожен васкулит при 2% от пациентите с SCN.

Псевдоподагра (пирофосфатна хондракалциноза)

При пациенти с рак, лекувани с филграстим, се съобщава за псевдоподагра (пирофосфатна хондракалциноза).

Левкоцитоза

Левкоцитоза ($WBC > 50 \times 10^9/l$) е наблюдавана при 41% от здравите донори и преходна тромбоцитопения (тромбоцити $< 100 \times 10^9/l$) след лечение с филграстим и левкафереза се наблюдава при 35% от донорите (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Данните от клиничните проучвания с филграстим при педиатрични пациенти показват, че безопасността и ефикасността на филграстим са сходни при възрастни и деца, подложени на цитотоксична химиотерапия, като се предполага, че няма свързани с възрастта различия във фармакокинетиката на филграстим. Единствената системно съобщавана нежелана реакция е мускулно-скелетна болка, което не се различава от опита при популацията на възрастните. Няма достатъчно данни за допълнително оценяване на употребата на филграстим при педиатрични пациенти.

Други специални популации

Гериатрична употреба

Като цяло не са наблюдавани разлики в безопасността и ефективността между индивиди над 65-годишна възраст в сравнение с по-млади възрастни (> 18 години) пациенти, подложени на цитотоксична химиотерапия и клиничният опит не е открил разлики в отговорите между пациенти в старческа възраст и по-млади възрастни пациенти. Няма достатъчно данни, за да се оцени употребата на Асcofil при гериатрични пациенти за други одобрени показания на Асcofil.

Педиатрични пациенти с тежка хронична неутропения

Случаи на намалена костна плътност и остеопороза са били съобщени при педиатрични пациенти с тежка хронична неутропения на продължително лечение с филграстим.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Не са проучени ефектите от предозиране с Асофил . Спирането на лечението с филграстим обикновено води до 50% намаляване на циркулиращите неутрофили в рамките на 1 до 2 дни с връщане към нормалните нива в рамките на 1 до 7 дни.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: имуностимуланти, колониостимулиращите фактори, АТС код: L03AA02

Асофил е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Човешкият G-CSF е гликопротеин, който регулира производството и освобождаването на функционални неутрофили от костния мозък. Асофил, съдържащ r-metHuG-CSF (филграстим), предизвиква значително повишаване на броя на неутрофилите в периферната кръв в рамките на 24 часа, при незначително увеличаване на моноцитите. При някои пациенти с тежка хронична неутропения филграстим може да индуцира и незначително увеличаване на броя на циркулиращите еозинофили и базофили в сравнение с изходното ниво; някои от тези пациенти може да имат предшестваща лечението еозинофилия или базофилия. Повишаването на броя на неутрофилите е дозозависимо при препоръчителните дози. Изследванията на хемотаксичните свойства и фагоцитната функция показват нормална или засилена функция на произведените в отговор на филграстим неутрофили. След прекратяване на терапията с филграстим броят на циркулиращите неутрофили спада с 50% в рамките на 1 до 2 дни и се възстановява до нормалните стойности за 1 до 7 дни.

При пациенти, подложени на цитотоксична химиотерапия, прилагането на филграстим води до значително намаляване на честотата, тежестта и продължителността на неутропенията и фебрилната неутропения. Лечението с филграстим чувствително намалява продължителността на фебрилната неутропения, употребата на антибиотици и хоспитализацията след индукционна химиотерапия по повод на остра миелогенна левкемия или миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация. Честотата на фебрилните състояния и документираните инфекции не намалява и в двата случая. Продължителността на фебрилните състояния не намалява при пациентите, подложени на миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация.

Прилагането на филграстим, самостоятелно или след химиотерапия, мобилизира хематопоеичните прогениторни клетки в периферната кръв. Тези автоложни РВРС могат да бъдат събирани и вливани след високи дози цитотоксична терапия, вместо или в допълнение към костномозъчната трансплантация. Вливането на РВРС ускорява възстановяването на хемопоезата, намалявайки продължителността на риска от хеморагични усложнения и необходимостта от трансфузия на тромбоцити. Реципиентите на алогенни РВРС, мобилизирани с филграстим, демонстрират значително по-бързо хематологично възстановяване, водещо до значително скъсяване на времето за неподпомагано възстановяване на тромбоцитите, в сравнение с алогенната костномозъчна трансплантация.

Едно ретроспективно европейско проучване за оценяване на употребата на G-CSF след алогенна костномозъчна трансплантация при пациенти с остри левкемии, показва евентуално повишаване на риска за реакция на присадката срещу приемателя, на свързаната с лечението смъртност и на смъртността при прилагане на G-CSF. При едно отделно международно ретроспективно проучване при пациенти с остри и хронични миелогенни левкемии, не е наблюдаван ефект върху риска за реакция на присадката срещу приемателя, за свързана с лечението смъртност и смъртност. Един мета-анализ, обхващащ проучванията с алогенна трансплантация, включително резултатите от девет проспективни рандомизирани проучвания, 8 ретроспективни проучвания и 1 проучване с контрол на случаите, не е показал ефект върху

риска за остра реакция на присадката срещу приемателя, хронична реакция на присадката срещу приемателя или ранна свързана с лечението смъртност.

Относителен риск (95% ДИ) за реакция на присадката срещу приемателя и свързана с лечението смъртност след лечение с G-CSF след костномозъчна трансплантация					
Вид публикация	Период на проучването	N	Остри реакции на присадката срещу приемателя степен II - IV	Хронична реакция на присадката срещу приемателя	Свързана с лечението смъртност
Мета-анализ (2003)	1986-2001 ^a	1 198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Европейско ретроспективно проучване (2004)	1992-2002 ^b	1 789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Международно ретроспективно проучване (2006)	1995-2000 ^b	2 110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^aАнализът обхваща проучвания, включващи костномозъчна трансплантация в този период; при някои проучвания е използван GM-CSF

^bАнализът включва пациенти, подложени на костномозъчна трансплантация в този период

Употреба на филграстим за мобилизиране на PBPC при здрави донори преди алогенна трансплантация на PBPC

При здрави донори прилагането на доза от 10 микрограма/kg/ден подкожно в продължение на 4-5 последователни дни позволява събиране на $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ клетки/kg телесно тегло от реципиента при повечето донори след две левкаферези.

Прилагането на филграстим при пациенти - деца или възрастни с SCN (тежка конгенитална, циклична и идиопатична неутропения) индуцира устойчиво повишение на абсолютния брой на неутрофилите в периферната кръв и намаляване на инфекцията и свързаните с нея събития.

Прилагането на филграстим при пациенти с HIV инфекция поддържа нормален брой неутрофили, който позволява изпълнението на планираната схема на приложение на антивирусен и/или друг миелосупресивен лекарствен продукт. Не съществуват доказателства за това, че пациентите с HIV инфекция, третирани с филграстим, показват ускорена репликация на HIV.

Както и при останалите хемопоеични растежни фактори, G-CSF показва *in vitro* стимулиращи свойства по отношение на човешките ендотелни клетки.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След подкожно приложение на препоръчителните дози, серумните концентрации се поддържат над 10 ng/ml в продължение на 8-16 часа.

Разпределение

Обемът на разпределение в кръвта е приблизително 150 ml/kg.

Елиминиране

Установено е, че клирънсът на филграстим следва фармакокинетика от първи порядък, както след подкожно, така и след интравенозно приложение. Серумният елиминационен полуживот на филграстим е приблизително 3,5 часа, с приблизителен клирънс 0,6 ml/min/kg.

Продължителната инфузия на Асофил за период до 28 дни при пациенти, възстановяващи се след автоложна костномозъчна трансплантация, е показала липса на кумулиране на лекарството и съпоставим елиминационен полуживот.

Линейност

Съществува положителна линейна корелация между дозата и серумната концентрация на филграстим, независимо дали е приложен интравенозно или подкожно.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Филграстим е изследван в изпитвания за токсичност при многократно прилагане с продължителност до 1 година, които показват промени, дължащи се на очакваното фармакологично действие, включващо повишаване на брой на левкоцитите, миелоидна хиперплазия в костния мозък, екстремедуларна гранулореза и увеличаване на слезката. Всички тези промени след прекъсване на лечението са обратими.

Ефектите на филграстим върху пренаталното развитие са проучвани при плъхове и зайци. Интравенозното (80 µg/kg/ден) прилагане на филграстим на зайци по време на периода на органогенеза е токсично за майката и се наблюдава повишена честота на спонтанните аборти, загуба на плода и намаляване на средния брой на новородените в котилото и теглото на плода. Въз основа на отчетените данни за друг продукт с филграстим, подобен на Асофил, се наблюдават сравними находки плюс увеличени малформации на плода при 100 µg/kg/ден, както и токсична за майката доза, която отговаря на системна експозиция приблизително 50-90 пъти по-голяма от експозициите, наблюдавани при пациенти, лекувани с клиничната доза от 5 µg/kg/ден. Нивото на липса на нежелани ефекти по отношение на ембрио-фетална токсичност в това проучване е 10 µg/kg/ден, което отговаря на системна експозиция приблизително 3-5 пъти по-голяма от експозициите, наблюдавани при пациенти, лекувани с клиничната доза.

При бременни плъхове не се наблюдава токсичност за майката или фетална токсичност при дози до 575 µg/kg/ден. Поколението на плъховете, което приема филграстим по време на перинаталния период и периода на кърмене, показва забавяне на външната диференциация и забавяне на растежа (≥ 20 µg/kg/ден), както и леко понижено ниво на преживяемост (100 µg/kg/ден).

С на филграстим не са наблюдавани ефекти върху фертилитета на мъжки или женски плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ледена оцетна киселина
Натриев хидроксид
Сорбитол (E420)
Полисорбат 80
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Асофил не трябва да се разрежда с разтвори на натриев хлорид.

Разреденият филграстим може да се абсорбира по стъклени или пластмасови материали.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C). Да не се замразява.

Случайното еднократно излагане на Асcofil на отрицателни температури не повлиява негативно стабилността му. Ако експозицията е била по-дълга от 48 часа или препаратът е бил замразен повече от един път, Асcofil HE трябва да се използва.

В рамките на срока на годност и за целите на амбулаторната употреба, пациентът може да извади продукта от хладилника и да го съхранява при стайна температура (не повече от 25°C) за еднократен период до 15 дни. В края на този период, продуктът не трябва да се поставя обратно в хладилника, а трябва да се изхвърли.

Съхранявайте спринцовката в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

Доказана е химична и физична стабилност на разреждания инфузионен разтвор в продължение на 30 часа при 25°C ± 2°C. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 30 часа при 25°C ± 2°C, освен ако разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Съгласно тип I предварително напълнена спринцовка с трайно прикрепена игла от неръждаема стомана на върха, и градуирани от 0,1 ml до 1 ml с 1/40 деления върху тялото на спринцовката. Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа сух естествен каучук (вж. точка 4.4). Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,5 ml разтвор.

Всяка опаковка съдържаща една, три, пет, седем или десет предварително напълнени спринцовки, със или без блистер, и тампони, напоени със спирт. Опаковките без блистер са за спринцовки без предпазител за иглата. Опаковките с блистер са предназначени за отделни спринцовки с предварително фиксиран предпазител за иглата

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Ако е необходимо Асcofil може да се разреди в 5% глюкоза. Разреждането до крайна концентрация по-ниска от 0,2 MU (2 µg) на милилитър не се препоръчва при никакви обстоятелства.

Преди употреба разтворът трябва да се провери визуално. Трябва да се използват само бистри разтвори без наличие на видими частици. Да не се разклаща.

При пациенти, лекувани с филграстим, разреден до концентрации под 1,5 MU (15 µg) на милилитър, е необходимо добавянето на човешки серумен албумин (HSA) до постигане на крайна концентрация 2 mg/ml. Пример: В крайния инжекционен обем от 20 ml, общи дози филграстим под 30 MU (300 µg) трябва да се прилагат с добавен 0,2 ml разтвор на човешки албумин 200 mg/ml (20%).

Ассофил не съдържа консервант. С оглед на евентуален риск от микробно замърсяване, предварително напълнените с Ассофил спринцовки са само за еднократна употреба.

Когато е разреден в 5% разтвор на глюкоза, Ассофил е съвместим със стъкло и редица пластмаси, в това число PVC, полиолефин (съполимер на полипропилен и полиетилен) и полипропилен.

Използване на предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата

Предпазителят служи да покрие иглата след инжектирането, за да се избегне нараняване от убождане. Той не повлиява нормалното функциониране на спринцовката. Натискайки буталото, **притиснете здраво** към кожата в края на инжектирането, за да е сигурно, че цялото съдържимо на спринцовката е инжектирано. Дръжте кожата здраво, докато инжектирането приключи. Дръжте спринцовката неподвижна и бавно повдигнете палеца си от главата на буталото. Буталото ще се движи нагоре заедно с палеца Ви, пружината ще се задейства и иглата ще се изтегли от мястото на инжектиране в предпазителя на иглата.

Използване на предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата

Приложете дозата според стандартния протокол.

Не използвайте предварително напълнена спринцовка, ако е била изпусната на твърда повърхност.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/946/003
EU/1/14/946/004
EU/1/14/946/011
EU/1/14/946/012
EU/1/14/946/013
EU/1/14/946/014
EU/1/14/946/015
EU/1/14/946/016
EU/1/14/946/018

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18.09.2014 г.

Дата на последно подновяване: 12 юни 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ассофил 12 МУ/0,2 ml инжекционен/инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 12 милиона единици (МУ)/120 микрограма филграстим (filgrastim) в 0,2 ml (0,6 mg/ml) инжекционен или инфузионен разтвор.

Филграстим е рекомбинантен метионил-човешки гранулоцит-колониостимулиращ фактор, произведен чрез рекомбинантна ДНК технология в *Escherichia coli* (BL21).

Помощно вещество с известно действие:

Всеки милилитър от разтвора съдържа 50 mg сорбитол (E420).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Концентрат за инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Бистър, безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ассофил е показан за намаляване продължителността на неутропенията и честотата на фебрилната неутропения при пациенти, лекувани с утвърдена цитотоксична химиотерапия по повод на злокачествено заболяване (с изключение на хронична миелоидна левкемия и миелодиспластичен синдром) и за намаляване продължителността на неутропенията при пациенти, подложени на миеоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация, за които се приема, че са с повишен риск от продължителна тежка неутропения. Безопасността и ефикасността на Ассофил са сходни при възрастни и деца, подложени на цитотоксична химиотерапия.

Ассофил е показан за мобилизация на периферните кръвни прогениторни клетки (РВРС).

При пациенти, деца или възрастни, с тежка, конгенитална, циклична или идиопатична неутропения и абсолютен брой неутрофили (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$, и анамнеза за тежки или рецидивиращи инфекции е показано продължително приложение на Ассофил с цел повишаване на броя на неутрофилите и намаляване на честотата и продължителността на свързаните с инфекцията събития.

Ассофил е показан за лечение на персистираща неутропения (ANC по-нисък или равен на $1,0 \times 10^9/l$) при пациенти с напреднала HIV инфекция, с цел намаляване на риска от бактериални инфекции, когато другите възможности за овладяване на неутропенията са неподходящи.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Асcofil трябва да се прилага само в сътрудничество с онкологичен център, който има опит в лечението с гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) и хематологичен опит и разполага с необходимите диагностични средства. Процедурите на мобилизиране и афереза трябва да се провеждат в сътрудничество с онкохематологичен център, който има достатъчен опит в тази област, и в който може коректно да се проведе проследяването на хематопоеичните прогениторни клетки.

Предварително напълнената спринцовка Асcofil 12 MU / 0,2 ml е специално проектирана да позволява прилагане на дози, равни на или по-малки от 12 MU при педиатрични пациенти. Спринцовката е градуирана (големи деления за отмерване на 0,1 ml и малки деления за отмерване от 0,025 ml до 1,0 ml), така че да позволява точно отмерване на дозите Асcofil, равни на или по-малки от 12 MU, за да отговарят на индивидуалните изисквания за прилагане при педиатрични пациенти.

Дозировка

Утвърдена цитотоксична химиотерапия

Препоръчителната доза филграстим е 0,5 MU/kg/ден (5 микрограма/kg/ден). Първата доза Асcofil не трябва да се прилага най-малко 24 часа след цитотоксичната химиотерапия. В рандомизирани клинични изпитвания се използва подкожно доза 230 микрограма/m²/ден (от 4,0 до 8,4 микрограма/kg/ден).

Ежедневното приложение на филграстим трябва да продължи до преминаване над очакваната стойност за максималния спад на неутрофилите (надир) и до възстановяване на броя на неутрофилите в границите на нормата. След утвърдена химиотерапия за солидни тумори, лимфоми и лимфоидна левкемия се очаква, че продължителността на лечението за постигане на тези критерии ще бъде до 14 дни. След индукционно и консолидиращо лечение за остра миелоидна левкемия продължителността на лечението може да бъде значително по-голяма (до 38 дни) в зависимост от типа, дозата и схемата на приложената цитотоксична химиотерапия.

При пациентите, лекувани с цитотоксична химиотерапия, обикновено се установява преходно повишаване на броя на неутрофилите 1-2 дни след започването на лечението с филграстим. За стабилен терапевтичен отговор обаче, терапията с филграстим не трябва да се преустановява преди преминаване над очакваната стойност за максималния спад на неутрофилите (надир) и преди възстановяване на броя на неутрофилите в границите на нормата. Не се препоръчва преждевременно преустановяване на лечението с филграстим, преди необходимото време за преминаване над очакваната стойност за максималния спад на неутрофилите (надир).

При пациенти, лекувани с миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация

Препоръчителната начална доза филграстим е 1,0 MU/kg/ден (10 микрограма/kg/ден). Първата доза филграстим трябва да се приложи най-малко 24 часа след цитотоксична химиотерапия и най-малко 24 часа след костномозъчна инфузия.

След преминаване над стойността за максималния спад на неутрофилите (надир), дневната доза филграстим трябва да бъде титрирана в зависимост от неутрофилния отговор, както следва:

Брой неутрофили	Корекция на дозата филграстим
> 1,0 x 10 ⁹ /l за 3 последователни дни	Да се намали до 0,5 MU (5 µg)/kg/ден
След това, ако ANC остане > 1,0 x 10 ⁹ /l за 3 последователни дни	Да се спре прилагането на филграстим
Ако ANC спадне до < 1,0 x 10 ⁹ /l по време на периода на лечение, дозата филграстим трябва да се повиши отново в съответствие с описаните по-горе стъпки	

АБН = абсолютен брой неутрофили

За мобилизиране на периферните кръвни прогениторни клетки (РВРС) при пациенти, подложени на миелосупресивна или миелоаблативна терапия, последвана от автоложна трансплантация на РВРС

Препоръчителната доза филграстим за мобилизиране на РВРС, ако се използва като монотерапия, е 1,0 MU (10 µg)/kg/ден за 5-7 последователни дни. Време на извършване на левкафереза: 1 или 2 левкаферези в дни 5 и 6, които често са достатъчни. При други обстоятелства е възможно да са необходими допълнителни левкаферези. Прилагането на филграстим трябва да се продължава до последната левкафереза.

Препоръчителната доза филграстим за мобилизиране на РВРС след миелосупресивна химиотерапия е 0,5 MU (5 µg)/kg/ден от първия ден след края на химиотерапията до преминаване над очакваната стойност за максималния спад на неутрофилите (надир) и до възстановяване на броя на неутрофилите в границите на нормата. Левкаферезата трябва да се извършва в периода, когато ANC се увеличи от $< 0,5 \times 10^9/l$ до $> 5,0 \times 10^9/l$. При пациенти, които не са били подложени на тежка химиотерапия, често е достатъчна една левкафереза. При други обстоятелства се препоръчват допълнителни левкаферези.

За мобилизация на РВРС при здрави донори, преди аlogenна трансплантация на РВРС

За мобилизация на РВРС при здрави донори, филграстим трябва да се прилага в доза 1,0 MU (10 µg)/kg/ден в продължение на 4-5 последователни дни. Левкаферезата трябва да започне на 5-ия ден и при необходимост да продължи до 6-ия ден с цел набавянето на $4 \times 10^6 CD34^+$ клетки/kg телесно тегло на пациента.

При пациенти с тежка хронична неутропения (SCN)

Конгенитална неутропения

Препоръчителната начална доза е 1,2 MU (12 µg)/kg/ден, приложена като единична доза или разделена на няколко апликации.

Идиопатична или циклична неутропения

Препоръчителната начална доза е 0,5 MU (5 µg)/kg/ден, приложена като единична доза или разделена на няколко апликации.

Коригиране на дозата

Филграстим трябва да се прилага ежедневно чрез подкожна инжекция, докато броят на неутрофилите достигне $1,5 \times 10^9/l$ и може да се поддържа над това ниво. След постигане на отговора е необходимо установяване на минималната ефективна доза за поддържането на това ниво. Необходимо е дългосрочно ежедневно приложение за поддържане на адекватен брой на неутрофилите. След една до две седмици лечение началната доза може да бъде удвоена или намалена наполовина в зависимост от отговора на пациента. След това, дозата може да бъде индивидуално адаптирана на всеки 1-2 седмици с цел поддържане на средния брой на неутрофилите между $1,5 \times 10^9/l$ и $10 \times 10^9/l$. Може да се обмисли ускорена схема за повишаване на дозата при пациенти с тежки инфекции. При клиничните изпитвания 97% от пациентите с клиничен отговор демонстрират пълно повлияване при доза $\leq 24 \mu g/kg/ден$. Не е установена безопасността на филграстим при дългосрочно прилагане при дози, надвишаващи $24 \mu g/kg/ден$ при пациенти с тежка хронична неутропения.

При пациенти с HIV инфекция

За обратимост на неутропенията

Препоръчителната начална доза филграстим е 0,1 MU (1 µg)/kg/ден, с възходящо титриране до максимум 0,4 MU (4 µg)/kg/ден, докато нормалният брой неутрофилисе достигне и може да се поддържа ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). В клинични проучвания повече от 90% от пациентите се повлияват при тези дози, постигайки обратимост на неутропенията с медиана 2 дни.

При малък брой пациенти ($< 10\%$) са били необходими дози до 1,0 MU (10 µg)/kg/ден за постигане на обратимост на неутропенията.

За поддържане на нормален брой неутрофили

След постигане на обратимост на неутропенията е необходимо установяване на минималната ефективна доза за поддържането на нормалния брой неутрофили. Препоръчва се начално коригиране на дозата, целящо промяна на дневната доза с 30 MU (300 µg)/ден. Може да се наложи допълнително коригиране на дозата, определено от ANC на пациента, с цел поддържане на броя на неутрофилите $> 2,0 \times 10^9/l$. При клинични проучвания е било необходимо прилагане на 30 MU (300 µg)/ден в 1-7 дни от седмицата за поддържането на ANC $> 2,0 \times 10^9/l$, с медиана на честотата на прилагане 3 дни за седмица. Може да е необходимо дългосрочно прилагане с цел поддържане на ANC $> 2,0 \times 10^9/l$.

Специални популации

Старческа възраст

Клиничните изпитвания с филграс тим са включвали малък брой пациенти в старческа възраст и не са провеждани специални проучвания в тази група. По тази причина не могат да бъдат направени конкретни препоръки за дозиране.

Пациенти с бъбречно увреждане

Проучванията с филграс тим при пациенти с тежко увреждане на бъбречната или чернодробната функция показват сходство на фармакокинетичния и фармакодинамичния профил с този при здрави индивиди. При тези обстоятелства не се налага коригиране на дозата.

Употреба в педиатрията при SCN и злокачествени заболявания

Шестдесет и пет процента от пациентите, изследвани по програмата за проучвания при SCN, са били под 18-годишна възраст. Ефикасността на лечението е ясна при тази възрастова група, в която повечето пациенти са с вродена неутропения. Няма разлики в профилите на безопасност при педиатрични пациенти, лекувани за тежка хронична неутропения.

Данните от клиничните проучвания при педиатрични пациенти показват, че безопасността и ефикасността на филграс тим са сходни при възрастни и при деца, подложени на цитотоксична химиотерапия.

Препоръките за дозиране при педиатрични пациенти са същите като тези при възрастни, подложени на миелосупресивна цитотоксична химиотерапия.

Начин на приложение

Утвърдена цитотоксична химиотерапия

Филграс тим може да се прилага като ежедневна подкожна инжекция или ежедневна интравенозна инфузия, разреден в 5% разтвор на глюкоза, приложен в продължение на 30 минути (вж. точка 6.6). В повечето случаи се предпочита подкожният начин на приложение. Някои данни от едно проучване с прилагане на единична доза свидетелстват за това, че е възможно при интравенозно приложение продължителността на ефекта да е скъсена. Не е изяснено клиничното значение на тези данни по отношение на многократно прилагане. Изборът на път на въвеждане зависи от индивидуалния клиничен случай.

При пациенти, подложени на миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация

Филграс тим може да се прилага като 30-минутна или 24-часова интравенозна инфузия, или чрез непрекъснатата 24-часова подкожна инфузия. Филграс тим трябва да се разрежда в 20 ml 5 % разтвор на глюкоза (вж. точка 6.6).

За мобилизация на РВРС при пациенти, подложени на миелосупресивна или миелоаблативна терапия, последвана от автоложна трансплантация на РВРС
Филграстим за мобилизация на РВРС, когато се използва самостоятелно
Филграстим може да се прилага като 24-часова непрекъсната подкожна инфузия или подкожна инжекция. За инфузии филграстим трябва да се разрежда в 20 ml разтвор на глюкоза 5% (вж. точка 6.6).

За мобилизация на РВРС след миелосупресивна химиотерапия
Филграстим трябва да се прилага чрез подкожна инжекция.

За мобилизация на РВРС при здрави донори преди аlogenна трансплантация на РВРС
Филграстим трябва да се прилага чрез подкожна инжекция.

При пациенти с тежка хронична неутропения (SCN)

При вродена, идиопатична или циклична неутропения, филграстим трябва да се прилага чрез подкожна инжекция.

При пациенти с HIV инфекция

За обратимост на неутропенията или за поддържане на нормален брой неутрофили: пациенти филграстим трябва да се прилага чрез подкожна инжекция.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

С цел да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, търговското име и партидният номер на прилагания продукт трябва да бъдат ясно записани.

Специални предупреждения и предпазни мерки при всички показания

Свръхчувствителност

Свръхчувствителност, включително анафилактични реакции, възникващи при първоначалното или последващо лечение, са съобщавани при пациенти, лекувани с филграстим. Преустановете окончателно прилагането на филграстим при пациенти с клинично значима свръхчувствителност. Не прилагайте филграстим при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към филграстим или пегфилграстим.

Белодробни нежелани реакции

Белодробни нежелани реакции, по-конкретно интерстициална белодробна болест, са съобщавани след прилагане на G-CSF. Възможно е пациентите с анамнеза за скорошни белодробни инфилтрати или пневмония да са изложени на по-висок риск. Появата на белодробни симптоми като кашлица, повишена температура и диспнея, придружени от рентгенологични находки за белодробна инфилтрация и влошаване на белодробните функции могат да бъдат предварителни белези на остър респираторен дистрес синдром при възрастни (ARDS). При тези случаи лечението с филграстим трябва да бъде прекратено и да се приложи подходяща терапия.

Гломерулонефрит

Съобщава се за гломерулонефрит при пациенти, получаващи филграстим и пегфилграстим. Обикновено събитията на гломерулонефрит отзвучават след намаляване на дозата или прекратяване на лечението с филграстим или пегфилграстим. Препоръчва се наблюдение на резултатите от изследванията на урината.

Синдром на нарушена капилярна пропускливост

За синдром на нарушена капилярна пропускливост, който може да бъде животозастрашаващ, ако се забави лечението, се съобщава след прилагане на гранулоцит-колониостимулиращ фактор и се характеризира с хипотензия, хипоалбуминемия, едем и хемоконцентрация. Пациентите, които развиват симптоми на синдрома на нарушена капилярна пропускливост, трябва да се наблюдават внимателно и да получат стандартно симптоматично лечение, което може да включва необходимостта от интензивна терапия (вижте раздел 4.8).

Спленомегалия и руптура на слезката

Съобщавани са асимптомни случаи на спленомегалия и случаи на руптура на слезката при пациенти и здрави донори след прилагане на филграстим. Някои случаи на руптура на слезката са с фатален изход. Следователно размерът на слезката трябва да се проследява внимателно (напр. клиничен преглед, ехография). Трябва да се обмисли диагноза руптура на слезката при донори и/или пациенти, които съобщават за болка в лявата горна част на корема или горната част на рамото. Наблюдавано е, че намаляването на дозата на филграстим забавя или спира прогресията на уголемяване на слезката при пациенти с тежка хронична неутропения, а при 3% от пациентите е необходима спленектомия.

Злокачествен клетъчен растеж

Гранулоцит-колониостимулиращият фактор може да стимулира растежа на миелоидни клетки *in vitro* и подобни ефекти могат да се наблюдават при някои немиелоидни клетки *in vitro*.

Миелодиспластичен синдром или хронична миелоидна левкемия

Не са установени безопасността и ефикасността на прилагането на филграстим при пациенти с миелодиспластичен синдром или хронична миелогенна левкемия. Филграстим не е показан за употреба при тези заболявания. Особено внимание е необходимо при диагностичното разграничаване на бластната трансформация при хроничната миелоидна левкемия от остра миелоидна левкемия.

Остра миелоидна левкемия

Поради ограничените данни за безопасност и ефикасност при пациенти с вторична АМЛ, филграстим трябва да се прилага с повишено внимание. Не са установени безопасността и ефикасността на приложението на филграстим при пациенти с *de novo* АМЛ под 55-годишна възраст с добри цитогенетични показатели [t(8; 21), t(15; 17) и inv(16)].

Тромбоцитопения

При пациенти, получаващи филграстим, се съобщава за тромбоцитопения. Броят на тромбоцитите трябва да се проследява стриктно, особено през първите няколко седмици от лечението с филграстим. Необходимо е временно прекъсване или намаляване на дозата филграстим при пациенти, които развиват тромбоцитопения (брой на тромбоцитите $< 100 \times 10^9/l$).

Левкоцитоза

При по-малко от 5% от пациентите с онкологични заболявания, получаващи филграстим в дози, надвишаващи 0,3 MU/kg/ден (3 микрограма/kg/ден), е наблюдаван брой на белите кръвни клетки, равен или надвишаващ $100 \times 10^9/l$. Не са съобщавани нежелани ефекти, пряко дължащи се на тази степен на левкоцитоза. Поради възможните рискове, свързани с тежка левкоцитоза обаче, по време на терапията с филграстим трябва периодично да се изследва броят на белите кръвни клетки. Ако броят на левкоцитите надхвърли $50 \times 10^9/l$ след очаквания максимален спад (надир), приемът на филграстим трябва незабавно да се прекрати. Когато филграстим се прилага за мобилизация на РВРС, ако броят на левкоцитите се увеличи до $> 70 \times 10^9/l$, приемът на филграстим трябва се прекрати или дозата му да бъде намалена.

Имуногенност

Както при всички терапевтични протеини, съществува вероятност за имуногенност. Степента на образуване на антитела спрямо филграстим обикновено е ниска. Свързващи антитела се появяват, както се очаква при всички биологични продукти; към настоящия момент обаче, те не са свързани с неутрализираща активност.

Аортит

При здрави доброволци и при пациенти с онкологично заболяване се съобщава за аортит след приложение на G-CSF. Симптомите включват повишена температура, коремна болка, неразположение, болка в гърба и повишени маркери на възпалението (напр., С-реактивен протеин и брой на белите кръвни клетки). В повечето случаи, аортитът се диагностицира чрез КТ и обикновено отшумява след спиране на G-CSF. Вижте също точка 4.8.

Специални предупреждения и предпазни мерки, свързани със съпътстващи заболявания

Специални предпазни мерки при носителство на признака на сърповидни клетки и сърповидноклетъчна анемия

Има съобщения за кризи на сърповидноклетъчна анемия, в някои случаи фатални, при употреба на филграстим, при пациенти с носителство на признака на сърповидни клетки или сърповидноклетъчна анемия. Лекарите трябва да подхождат с повишено внимание при предписване на филграстим при пациенти с носителство на признака на сърповидни клетки или сърповидноклетъчна анемия.

Остеопороза

При продължително лечение с филграстим за повече от 6 месеца може да има показания за проследяване на костната плътност при пациенти, страдащи от остеопоротични заболявания на костите.

Специални предпазни мерки при пациенти с онкологични заболявания

Филграстим не трябва да се използва за увеличаване на дозата на цитотоксичната химиотерапия над установените дозови режими.

Рискове, свързани с химиотерапия с повишени дози

Специално внимание е необходимо при пациенти, подложени на химиотерапия с високи дози, защото не е доказано по-добро повлияване на тумора, а увеличените дози на химиотерапевтичните средства могат да предизвикат повишена токсичност, в това число сърдечни, белодробни, неврологични и дерматологични реакции (моля вижте информацията за предписване на конкретното използвано химиотерапевтично средство).

Ефект на химиотерапията върху еритроцитите и тромбоцитите

Само по себе си лечението с филграстим не изключва развитието на тромбоцитопения и анемия, дължащи се на миелосупресивната химиотерапия. Поради вероятност от приемане на по-високи дози химиотерапия (напр. пълни дози от предписаната схема), възможно е пациентът да е изложен на повишен риск от развитието на тромбоцитопения и анемия. Препоръчва се редовно проследяване на броя на тромбоцитите и хематокрита. Необходимо е особено внимание, когато се прилагат самостоятелно или в комбинация химиотерапевтични средства, за които е известно, че причиняват тежка тромбоцитопения.

Установено е, че използването на мобилизирани с филграстим РВРС понижава степента на задълбочаване и продължителността на тромбоцитопенията след миелосупресивна или миелоаблативна химиотерапия.

Миелодиспластичен синдром и остра миелоидна левкемия при пациенти с рак на млечната жлеза и рак на белия дроб

В постмаркетинговото наблюдационно проучване, миелодиспластичен синдром (MDS) и остра миелоидна левкемия (AML) се свързват с употребата на пегфилграстим, алтернативен G-CSF лекарствен продукт, съвместно с химиотерапия и/или лъчетерапия при пациенти с рак на млечната жлеза или рак на белия дроб. Не е наблюдавана подобна връзка между филграстим и MDS/AML. Въпреки това пациентите с рак на млечната жлеза или с рак на белия дроб трябва да се проследяват за признаци и симптоми на MDS/AML.

Други специални предпазни мерки

Не са проучвани ефектите на филграстим при пациенти със силно намален брой на

миелоидните прогениторни клетки. Филграстим оказва влияние предимно върху неутрофилните прекурсори, като предизвиква повишаване на броя на неутрофилите. Затова, при пациенти с намален брой прекурсори, неутрофилният отговор може да бъде отслабен (като при тези, подложени на екстензивна лъчетерапия или химиотерапия или тези с туморна инфилтрация на костния мозък).

Има единични съобщения за съдови нарушения, включително венооклузивна болест и нарушения в обема на течностите, при пациенти, подложени на химиотерапия с високи дози, последвана от трансплантация.

Има съобщения за реакция на присадката срещу приемателя (GvHD) и фатални случаи при пациенти, получаващи G-CSF след алогенна костномозъчна трансплантация (вж. точка 4.8 и 5.1).

Повишената хематопоеична активност на костния мозък в отговор на терапията с растежен фактор се свързва с преходни патологични находки при образните изследвания на костите. Това трябва да се има предвид при интерпретацията на резултатите от образните изследвания на костите.

Специални предпазни мерки при пациенти, подложени на мобилизация на РВРС

Мобилизация

Няма проспективни рандомизирани сравнения на двата препоръчителни методи за мобилизация (само филграстим или в комбинация с миелосупресивна химиотерапия) при една и съща популация пациенти. Степента на вариация между отделните пациенти и между лабораторните тестове за CD34⁺ клетки означава, че е трудно пряко сравнение между различните проучвания. По тази причина е трудно да бъде препоръчан оптимален метод. Изборът на метод за мобилизация трябва да се обмисли във връзка с общите цели на лечението за всеки отделен пациент.

Предходна експозиция на цитостатици

Възможно е при пациентите, предварително подложени на много продължителна миелосупресивна терапия, да не се постигне достатъчна мобилизация на РВРС за достигане на препоръчителната минимална продукция ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ клетки/kg) или акцелерация на тромбоцитното възстановяване до същото ниво.

Някои цитотоксични агенти показват специфична токсичност към хематопоеичния прогениторен пул и могат да имат нежелан ефект върху прогениторната мобилизация. Средства като мелфалан, кармустин (BCNU) и карбоплатин, прилагани за продължителни периоди, преди опитите за мобилизация на прогениторните клетки, могат да снижат прогениторния прираст. Доказано е обаче, че комбинираното прилагане на мелфалан, карбоплатин или кармустин (BCNU) едновременно с филграстим е ефективно за прогениторната мобилизация. При предстояща трансплантация на РВРС се препоръчва планирането на процедура за мобилизация на стволовите клетки в ранните етапи на лечебния курс на пациента. При такива пациенти трябва да се обърне особено внимание на броя мобилизирани прогенитори преди прилагането на химиотерапия с високи дози. Ако прирастът е недостатъчен, измерено според посочените по-горе критерии, трябва да се търсят алтернативни форми на лечение, които не изискват подкрепа от страна на прогениторите.

Оценка на продукцията на прогениторни клетки

При оценяване на броя на прогениторните клетки, продуцирани при пациенти, третирани с филграстим, трябва внимателно да бъде избран методът за количествено определяне. Резултатите от флоуцитометричния анализ на броя на CD34⁺ клетките варират в зависимост от точността на използвания метод и резултатите от изследванията в различни лаборатории трябва да се интерпретират с повишено внимание.

Статистическият анализ на връзката между броя на реинфузираните CD34⁺ клетки и скоростта на тромбоцитното възстановяване след химиотерапия с високи дози показва сложна, но

непрекъсната връзка.

Препоръката за минимален прираст от $\geq 2,0 \times 10^6 \text{CD34}^+$ клетки/kg се основава на публикации за постигнат резултат на адекватно хематологично възстановяване. Продукции, надвишаващи този прираст, изглежда корелират с по-бързо възстановяване, докато тези с по-ниски стойности – с по-бавно възстановяване.

Специални предпазни мерки при здрави донори, подложени на мобилизация на РВРС

Мобилизацията на РВРС не води до пряка клинична полза за здравите донори и трябва да се прилага само за целите на алогенната трансплантация на стволови клетки.

Мобилизацията на РВРС трябва да се обмисля като възможност само при донори, които отговарят на нормалните клинични и лабораторни критерии за донорство на стволови клетки, като трябва да се обърне специално внимание на хематологичните показатели и инфекциозните заболявания. Не са проучвани безопасността и ефикасността на филграстим при здрави донори на възраст под 16 години или над 60 години.

Преходна тромбоцитопения (тромбоцити $< 100 \times 10^9/l$) след прилагане на филграстим и левкафереза се наблюдава при 35% от изследваните участници. Сред тях се съобщава за два случая на тромбоцитен брой $< 50 \times 10^9/l$, които се отдават на процедурата на левкафереза.

При необходимост от провеждане на повече от една левкафереза, особено внимание трябва да се обърне на донорите с тромбоцити $< 100 \times 10^9/l$ преди левкаферезата; по принцип афереза не трябва да се провежда при брой на тромбоцитите $< 75 \times 10^9/l$.

Левкафереза не трябва да се провежда при донори, приемащи антикоагуланти или при такива с доказани нарушения на хемостазата. Донорите, приемащи G-CSF за мобилизация на РВРС, трябва да бъдат проследявани до достигане на нормалните стойности на хематологичните показатели.

Специални предпазни мерки при реципиенти на алогенни РВРС, мобилизирани с филграстим

Съвременните данни показват, че имунологичните взаимодействия между алогенните РВРС присадки и реципиента могат да бъдат свързани с повишен риск от развитие на остра или хронична реакция на присадката срещу приемателя (GvHD), в сравнение с костномозъчната трансплантация.

Специални предпазни мерки при пациенти с SCN

Филграстим не трябва да се прилага при пациенти с тежка вродена неутропения, при които се развива левкемия или има данни за еволюция на левкемия.

Кръвна картина

Възможно е възникването на други промени в кръвните клетки, включително анемия и преходно нарастване на броя на миелоидните прогенитори, което налага стриктно проследяване на клетъчния брой.

Трансформация в левкемия или миелодиспластичен синдром

Специално внимание е необходимо при диференциалното диагностициране на тежките хронични неутропении от други хематопоестични заболявания като апластична анемия, миелодисплазия и миелоидна левкемия. Преди започване на лечението трябва да се проведе изследване на пълната кръвна картина, включващо диференциално броене и определяне на броя на тромбоцитите, и оценка на костномозъчната морфология и кариотип.

При клиничните изпитвания при пациенти с тежка хронична неутропения, приемащи филграстим, се отчита ниска честота (около 3%) на миелодиспластични синдроми (MDS) или левкемия. Това се наблюдава само при пациенти с конгенитална неутропения. MDS и

левкемията са естествени усложнения на болестта и връзката им с прилагането на филграстим остава недоказана. При извадка от около 12% от пациентите с нормални цитогенетични стойности на изходно ниво впоследствие при повторна рутинна оценка са установени патологични изменения, в това число монозомия 7. Ако пациенти с SCN развият цитогенетични аномалии, рисковете и ползите от продължаване на лечението с филграстим трябва да бъдат внимателно преценени; лечението с филграстим трябва да се преустанови при поява на MDS или левкемия. Понастоящем не е ясно дали дългосрочното лечение на пациентите с тежка хронична неутропения предразполага към развитие на цитогенетични аномалии, MDS или левкемична трансформация. Препоръчва се периодично провеждане на морфологично и цитогенетично изследване на костния мозък (приблизително на всеки 12 месеца).

Други специални предпазни мерки

Трябва да се изключат причини за преходна неутропения, напр. вирусни инфекции.

Хематурията е честа, а протеинурия е наблюдавана при малък брой пациенти. Проследяването на това събитие изисква периодично изследване на урината.

Не са проучени безопасността и ефикасността при новородени и при пациенти с автоимунна неутропения.

Специални предпазни мерки при пациенти с HIV инфекция

Кръвна картина

Абсолютния брой на неутрофилите (ANC) трябва да се проследява стриктно, особено през първите няколко седмици от лечението с филграстим. Някои пациенти може да се повлияят много бързо със значително увеличаване на броя на неутрофилите при началната доза филграстим. През първите 2 до 3 дни от лечението с филграстим се препоръчва ежедневно измерване на ANC. След това измерването на ANC трябва да се извършва поне два пъти седмично през първите две седмици и след това - един път седмично или веднъж на две седмици в периода на поддържащата терапия. При интермитентно прилагане на 30 MU (300 микрограма)/ден филграстим е възможно да се наблюдават големи флукуации на ANC на пациентите с течение на времето. За определяне на най-ниската стойност (надир) на ANC при даден пациент се препоръчва вземането на кръвните проби да се извършва непосредствено преди прилагане на дозата филграстим по схема.

Рискове, свързани с повишени дози на миелосупресивните лекарствени продукти

Само по себе си лечението с филграстим не изключва развитието на тромбоцитопения и анемия, дължащи се на миелосупресивни лекарствени продукти. Поради вероятността за получаване на по-високи дози или повече на брой такива лекарствени продукти едновременно с филграстим, пациентът може да е изложен на повишен риск от развитието на тромбоцитопения и анемия. Препоръчва се редовно проследяване на кръвната картина (вж. по-горе).

Инфекции и злокачествени заболявания, причиняващи миелосупресия

Неутропенията може да се дължи на опортюнистични инфекции, инфилтриращи костния мозък, като комплекса *Mycobacterium avium*, или на злокачествени процеси, напр. лимфом. При пациенти с диагностицирани инфекции, инфилтриращи костния мозък, или злокачествено заболяване трябва да се обмисли назначаването на подходяща терапия за повлияване на подлежащото заболяване в допълнение към прилагането на филграстим за лечение на неутропенията. Ефектите на филграстим върху неутропенията, дължаща се на инфилтрираща костния мозък инфекция или злокачествен процес, не са добре проучени.

Всички пациенти

Ассофил съдържа сорбитол (E420) като помощно вещество в концентрация 50 mg/ml. Това лекарство не трябва да се прилага при пациенти с наследствена непоносимост към фруктоза (ННФ), освен при категорична необходимост.

Бебета и малки деца (под 2-годишна възраст) може все още да не са диагностицирани за наследствена непоносимост към фруктоза (ННФ). Интравенозното приложение на лекарства, съдържащи сорбитол/фруктоза, може да е животозастрашаващо и трябва да е противопоказано при тази популация, освен при крайна клинична необходимост и липса на алтернативни терапии.

Трябва да се смене подробна анамнеза по отношение на симптомите на ННФ при всеки пациент преди приложението на този лекарствен продукт.

Ассоfil съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа сух естествен каучук (производно на латекс), който може да предизвика тежка алергична реакция.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Безопасността и ефикасността на филграстим, прилаган в един и същи ден с миелосупресивна цитотоксична химиотерапия, не са окончателно установени. Поради чувствителността на бързо делящите се миелоидни клетки към миелосупресивната цитотоксична химиотерапия, прилагането на филграстим не се препоръчва в периода от 24 часа преди до 24 часа след химиотерапията. Предварителните данни от малък брой пациенти, подложени на комбинирана терапия с филграстим и 5-Fluorouracil, показват възможна екзацербация на неутропенията.

Възможните взаимодействия с други хематопоетични растежни фактори и цитокини все още не са проучени в клинични проучвания.

Тъй като литият съдейства за освобождаването на неутрофили, се очаква той да потенцира ефектана филграстим. Въпреки че това взаимодействие не е било официално проучвано, няма данни, че такова взаимодействие е вредно.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на филграстим при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност. При зайци е наблюдавано повишаване на честотата на загуба на ембриони при експозиции, многократно по-високи от клиничната експозиция и в присъствието на токсичност за майката (вж. точка 5.3). В литературата има съобщения, които доказват трансплацентарно преминаване на филграстим при бременни жени.

Филграстим не се препоръчва по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали филграстим/метаболитите се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи лечението с филграстим, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Филграстим не повлиява репродуктивните способности и фертилитета при мъжки или женски плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ассофил може да повлияе в незначителна степен способността за шофиране и работа с машини.

След приложение на Ассофил може да възникне замаяност (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-сериозните нежелани реакции, които могат да възникнат по време на лечението с филграстим, включват: анафилактична реакция, сериозни белодробни нежелани събития (включително интерстициална пневмония и ARDS), синдром на нарушена капилярна пропускливост, тежка спленомегалия/руптура на слезката, трансформация до миелодиспластичен синдром или левкемия при пациенти с SCN, GvHD при пациенти, получаващи алогенна трансплантация на костен мозък или трансплантация на периферни кръвни прогениторни клетки и сърповидно клетъчна криза при пациенти със сърповидноклетъчна болест.

Най-често съобщаваните нежелани реакции са пирексия, мускулно-скелетна болка (включваща костна болка, болка в гърба, артралгия, миалгия, болка в крайниците, мускулно-скелетна болка, мускулно-скелетна болка в гръдния кош, болка в шията), анемия, повръщане и гадене. При клинични изпитвания при пациенти с рак, мускулно-скелетната болка е лека или умерена при 10%, и тежка при 3% от пациентите.

Обобщение на нежелани реакции в табличен вид

Данните в следващите таблици описват нежеланите лекарствени реакции, които се съобщават от клиничните проучвания и при спонтанни съобщения. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Оценката на нежеланите реакции се основава на следните данни за честота:

Много чести: $\geq 1/10$

Чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$

Нечести: $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$

Редки: $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$

Системо-органични класове по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции			
	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитопения Анемия ^д	Спленомегалия ^а Понижен хемоглобин ^д	Левкоцитоза ^а	Руптура на слезката ^а Сърповидно-клетъчна анемия с криза
Нарушения на имунната система			Реакция на присадката срещу приемателя ^б Свърхчувствителност ^а Лекарствена свърхчувствителност	Анафилактична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето	^а	Понижен апетит ^д Повишена лактат	Хиперурикемия Повишена пикочна	Намалена кръвна захар Псевдоподагра ^а

Системо-органични класове по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции			
	Много чести	Чести	Нечести	Редки
		дехидрогеназа в кръвта	киселина в кръвта	(хондрокалциноза пиррофосфат) Нарушения в обема на течностите
Психични нарушения		Безсъние		
Нарушения на нервната система	Главоболие ^a	Замаяност, Хипоестезия, Парестезия		
Съдови нарушения		Хипотония Хипертония	Венооклузивна болест ^г	Синдром на нарушена капилярна пропускливост ^a Аортит
Психични нарушения		Безсъние		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Хемоптиза Диспнея Кашлица ^a Орофарингеална болка ^{a,д} Епистаксис	Остър респираторен дистрес синдром ^a Дихателна недостатъчност ^a Белодробен оток ^a Интерстициална белодробна болест ^a Белодробна инфилтрация ^a Белодробен кръвоизлив Хипоксия	
Стомашно-чревни нарушения	Диария ^{a,с} Повръщане ^{a,с} Гадене ^a	Констипация ^с Орална болка		
Хепатобилиарни нарушения		Повишена алкална фосфатаза в кръвта Хепатомегалия	Повишена гама-глутамил трансфераза Повишена аспартат аминотрансфераза	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция ^a	Обрив ^a Еритема	Макулопапуларен обрив	Синдром на Sweet (остра фебрилна неутрофилна дерматоза) Кожен васкулит ^a

Системо-органични класове по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции			
	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулно-скелетна болка ^в	Мускулни спазми	Остеопороза	Намалена костна плътност Обостряне на ревматоиден артрит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Дизурия Хематурия	Протеинурия	Промени в урината Гломерулонефрит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора ^а Възпаление на лигавиците Пирексия	Гръдна болка ^а Астения ^а Болка ^а Неразположение ^д Периферен оток ^д	Реакция на мястото на инжектиране	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Реакция, свързана с трансфузията ^д		

^аВижте раздел 4.8, Описание на избрани нежелани реакции

^бИма съобщения за GvHD и фатални случаи при пациенти след алогенна костномозъчна трансплантация (вижте раздел 4.8, Описание на избрани нежелани реакции)

^вВключва болка в костите, болка в гърба, артралгия, миалгия, болка в крайниците, мускулно-скелетна болка, мускулно-скелетна гръдна болка, болка във врата

^гСлучаите са наблюдавани с филгратим в постмаркетинговия период при пациенти, подложени на костномозъчна трансплантация или мобилизация на РВРС

^дНежелани събития с по-висока честота при пациенти на филгратим в сравнение с плацебо и свързани с последствията от основното злокачествено заболяване или цитотоксична химиотерапия

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

GvHD

Има съобщения за реакция на присадката срещу приемателя (GvHD) и фатални случаи при пациенти, получаващи G-CSF, след алогенна костномозъчна трансплантация (вж. точки 4.4 и 5.1).

Синдром на нарушена капилярна пропускливост

Съобщавани са случаи на синдром на нарушена капилярна пропускливост в следпродажбени условия при употреба на гранулоцит-колониостимулиращ фактор. По принцип, те са възниквали при пациенти със злокачествени заболявания в напреднал стадий, сепсис, при такива, които са приемали няколко медикамента за химиотерапия, или подложени на афереза (вижте раздел 4.4).

Синдром на Sweet

Има съобщения за случаи със синдром на Sweet (остра фебрилна неутрофилна дерматоза) при пациенти, лекувани с филгратим.

Белодробни нежелани реакции

При клиничните проучвания и в постмаркетинговия период има съобщения за белодробни нежелани лекарствени реакции, включително интерстициална белодробна болест, белодробен оток и белодробна инфилтрация, като в някои случаи те са довели до дихателна недостатъчност или остър респираторен дистрес синдром (ARDS), които могат да бъдат фатални (вж. точка 4.4).

Спленомегалия и руптура на слезката

След прилагане на филграстим се съобщава за нечести случаи на спленомегалия и руптура на слезката. Някои случаи на руптура на слезката са с фатален изход (вж. точка 4.4).

Свърхчувствителност

Съобщени са реакции на свърхчувствителност, включващи анафилаксия, обрив, уртикария, ангиоедем, диспнея и хипотония, възникващи при първоначалното или при последващо лечение в клинични проучвания и в постмаркетинговия период. Най-общо, по-чести са съобщенията след i.v. приложение. В някои случаи симптомите рецидивират при повторно прилагане и се предполага причинно-следствена връзка. При сериозни алергични реакции прилагането на филграстим трябва да бъде окончателно преустановено.

Кожен васкулит

При пациенти, лекувани с филграстим, се съобщава за кожен васкулит. Механизмът на васкулит при пациенти, приемащи филграстим, не е известен. При продължителна употреба се съобщава за кожен васкулит при 2% от пациентите с SCN.

Псевдоподагра (пирофосфатна хондракалциноза)

При пациенти с рак, лекувани с филграстим, се съобщава за псевдоподагра (пирофосфатна хондракалциноза).

Левкоцитоза

Левкоцитоза ($WBC > 50 \times 10^9/l$) е наблюдавана при 41% от здравите донори и преходна тромбоцитопения (тромбоцити $< 100 \times 10^9/l$) след лечение с филграстимилевкафереза се наблюдава при 35% от донорите (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Данните от клиничните проучвания с филграстим при педиатрични пациенти показват, че безопасността и ефикасността на филграстим са сходни при възрастни и деца, подложени на цитотоксична химиотерапия, като се предполага, че няма свързани с възрастта различия във фармакокинетиката на филграстим. Единствената системно съобщавана нежелана реакция е мускулно-скелетна болка, което не се различава от опита при популацията на възрастните. Няма достатъчно данни за допълнително оценяване на употребата на филграстим при педиатрични пациенти.

Други специални популации

Гериатрична употреба

Като цяло не са наблюдавани разлики в безопасността и ефективността между индивиди над 65-годишна възраст в сравнение с по-млади възрастни (> 18 години) пациенти, подложени на цитотоксична химиотерапия и клиничният опит не е открил разлики в отговорите между пациенти в старческа възраст и по-млади възрастни пациенти. Няма достатъчно данни, за да се оцени употребата на Асcofil при гериатрични пациенти за други одобрени показания на Асcofil.

Педиатрични пациенти с тежка хронична неутропения

Случаи на намалена костна плътност и остеопороза са били съобщени при педиатрични пациенти с тежка хронична неутропения на продължително лечение с филграстим.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Не са проучени ефектите от предозиране с Assofil . Спирането на лечението с филграстим обикновено води до 50% намаляване на циркулиращите неутрофили в рамките на 1 до 2 дни с връщане към нормалните нива в рамките на 1 до 7 дни.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: имуностимуланти, колониостимулиращите фактори, АТС код: L03AA02

Assofil е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Човешкият G-CSF е гликопротеин, който регулира производството и освобождаването на функционални неутрофили от костния мозък. Assofil, съдържащ r-metHuG-CSF (филграстим), предизвиква значително повишаване на броя на неутрофилите в периферната кръв в рамките на 24 часа, при незначително увеличаване на моноцитите. При някои пациенти с тежка хронична неутропения филграстим може да индуцира и незначително увеличаване на броя на циркулиращите еозинофили и базофили в сравнение с изходното ниво; някои от тези пациенти може да имат предшестваща лечението еозинофилия или базофилия. Повишаването на броя на неутрофилите е дозозависимо при препоръчителните дози. Изследванията на хемотаксичните свойства и фагоцитната функция показват нормална или засилена функция на произведените в отговор на филграстим неутрофили. След прекратяване на терапията с филграстим броят на циркулиращите неутрофили спада с 50% в рамките на 1 до 2 дни и се възстановява до нормалните стойности за 1 до 7 дни.

При пациенти, подложени на цитотоксична химиотерапия, прилагането на филграстим води до значително намаляване на честотата, тежестта и продължителността на неутропенията и фебрилната неутропения. Лечението с филграстим чувствително намалява продължителността на фебрилната неутропения, употребата на антибиотици и хоспитализацията след индукционна химиотерапия по повод на остра миелогенна левкемия или миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация. Честотата на фебрилните състояния и документираните инфекции не намалява и в двата случая. Продължителността на фебрилните състояния не намалява при пациентите, подложени на миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация.

Прилагането на филграстим, самостоятелно или след химиотерапия, мобилизира хематопоеичните прогениторни клетки в периферната кръв. Тези автоложни РВРС могат да бъдат събирани и вливани след високи дози цитотоксична терапия, вместо или в допълнение към костномозъчната трансплантация. Вливането на РВРС ускорява възстановяването на хемопоезата, намалявайки продължителността на риска от хеморагични усложнения и необходимостта от трансфузия на тромбоцити. Реципиентите на алогенни РВРС, мобилизирани с филграстим, демонстрират значително по-бързо хематологично възстановяване, водещо до значително скъсяване на времето за неподпомагано възстановяване на тромбоцитите, в сравнение с алогенната костномозъчна трансплантация.

Едно ретроспективно европейско проучване за оценяване на употребата на G-CSF след алогенна костномозъчна трансплантация при пациенти с остри левкемии, показва евентуално повишаване на риска за реакция на присадката срещу приемателя, на свързаната с лечението смъртност и на смъртността при прилагане на G-CSF. При едно отделно международно ретроспективно проучване при пациенти с остри и хронични миелогенни левкемии, не е наблюдаван ефект върху риска за реакция на присадката срещу приемателя, за свързана с лечението смъртност и смъртност. Един мета-анализ, обхващащ проучванията с алогенна трансплантация, включително резултатите от девет проспективни рандомизирани проучвания, 8 ретроспективни проучвания и 1 проучване с контрол на случаите, не е показал ефект върху риска за остра реакция на присадката срещу приемателя, хронична реакция на присадката срещу приемателя или ранна свързана с лечението смъртност.

Относителен риск (95% ДИ) за реакция на присадката срещу приемателя и свързана с лечението смъртност след лечение с G-CSF след костномозъчна трансплантация					
Вид публикация	Период на проучването	N	Остри реакции на присадката срещу приемателя степен II - IV	Хронична реакция на присадката срещу приемателя	Свързана с лечението смъртност
Мета-анализ (2003)	1986-2001 ^a	1 198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Европейско ретроспективно проучване (2004)	1992-2002 ^b	1 789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Международно ретроспективно проучване (2006)	1995-2000 ^b	2 110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^aАнализът обхваща проучвания, включващи костномозъчна трансплантация в този период; при някои проучвания е използван GM-CSF

^bАнализът включва пациенти, подложени на костномозъчна трансплантация в този период

Употреба на филграстим за мобилизиране на PBPC при здрави донори преди алогенна трансплантация на PBPC

При здрави донори прилагането на доза от 10 микрограма/kg/ден подкожно в продължение на 4-5 последователни дни позволява събиране на $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺клетки/kg телесно тегло от реципиента при повечето донори след две левкаферези.

Прилагането на филграстим при пациенти - деца или възрастни с SCN (тежка конгенитална, циклична и идиопатична неутропения) индуцира устойчиво повишение на абсолютния брой на неутрофилите в периферната кръв и намаляване на инфекцията и свързаните с нея събития.

Прилагането на филграстим при пациенти с HIV инфекция поддържа нормален брой неутрофили, който позволява изпълнението на планираната схема на приложение на антивирусен и/или друг миелосупресивен лекарствен продукт. Не съществуват доказателства за това, че пациентите с HIV инфекция, третирани с филграстим, показват ускорена репликация на HIV.

Както и при останалите хемопоеични растежни фактори, G-CSF показва *in vitro* стимулиращи свойства по отношение на човешките ендотелни клетки.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След подкожно приложение на препоръчителните дози, серумните концентрации се поддържат над 10 ng/ml в продължение на 8-16 часа.

Разпределение

Обемът на разпределение в кръвта е приблизително 150 ml/kg.

Елиминиране

Установено е, че клирънсът на филграстим следва фармакокинетика от първи порядък, както след подкожно, така и след интравенозно приложение. Серумният елиминационен полуживот на филграстим е приблизително 3,5 часа, с приблизителен клирънс 0,6 ml/min/kg.

Продължителната инфузия на Асофил за период до 28 дни при пациенти, възстановяващи се след автоложна костномозъчна трансплантация, е показала липса на кумулиране на лекарството и съпоставим елиминационен полуживот.

Линейност

Съществува положителна линейна корелация между дозата и серумната концентрация на филграстим, независимо дали е приложен интравенозно или подкожно.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Филграстим е изследван в изпитвания за токсичност при многократно прилагане с продължителност до 1 година, които показват промени, дължащи се на очакваните фармакологично действие, включващо повишаване на броя на левкоцитите, миелоидна хиперплазия в костния мозък, екстрамедуларна гранулопоеза и увеличаване на слезката. Всички тези промени след прекъсване на лечението са обратими.

Ефектите на филграстим върху пренаталното развитие са проучвани при плъхове и зайци. Интравенозното (80 µg/kg/ден) прилагане на филграстим на зайци по време на периода на органогенеза е токсично за майката и се наблюдава повишена честота на спонтанните аборти, загуба на плода и намаляване на средния брой на новородените в котилото и теглото на плода. Въз основа на отчетените данни за друг продукт с филграстим, подобен на Асофил, се наблюдават сравними находки плюс увеличени малформации на плода при 100 µg/kg/ден, както и токсична за майката доза, която отговаря на системна експозиция приблизително 50-90 пъти по-голяма от експозициите, наблюдавани при пациенти, лекувани с клиничната доза 5 µg/kg/ден. Нивото на липса на нежелани ефекти по отношение на ембрио-фетална токсичност в това проучване е 10 µg/kg/ден, което отговаря на системна експозиция приблизително 3-5 пъти по-голяма от експозициите, наблюдавани при пациенти, лекувани с клиничната доза.

При бременни плъхове не се наблюдава токсичност за майката или фетална токсичност при дози до 575 µg/kg/ден. Поколенията на плъховете, което приема филграстим по време на перинаталния период и периода на кърмене, показва забавяне на външната диференциация и забавяне на растежа (≥ 20 µg/kg/ден), както и леко понижено ниво на преживяемост (100 µg/kg/ден).

С филграстим не са наблюдавани ефекти върху фертилитета на мъжки или женски плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ледена оцетна киселина
Натриев хидроксид
Сорбитол (E420)
Полисорбат 80
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Ассофил не трябва да се разрежда с физиологичен разтвор.

Разреденият филграстим може да се абсорбира по стъклени или пластмасови материали.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C). Да не се замразява.

Случайното еднократно излагане на Ассофил на отрицателни температури не повлиява негативно стабилността му. Ако експозицията е била по-дълга от 48 часа или е бил замразяван повече от един път, Ассофил НЕ трябва да се използва.

В рамките на срока на годност и за целите на амбулаторната употреба, пациентът може да извади продукта от хладилника и да го съхранява при стайна температура (не повече от 25°C) за еднократен период до 15 дни. В края на този период, продуктът не трябва да се поставя обратно в хладилника, а трябва да се изхвърли.

Съхранявайте спринцовката в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

Доказана е химична и физична стабилност на разреждения инфузионен разтвор в продължение на 30 часа при 25°C ± 2°C. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 30 часа при 25°C ± 2°C, освен ако разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Предварително напълнена спринцовка от стъкло тип I с трайно прикрепена игла от неръждаема стомана, и градуирана от 0,1 ml до 1 ml с 1/40 деления върху тялото на спринцовката. Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа сух естествен каучук (вж. точка 4.4). Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,2 ml разтвор.

Всяка опаковка съдържаща една, три, пет, седем или десет предварително напълнени спринцовки, със или без блистер, и тампони, напоени със спирт. Опаковките без блистер са за спринцовки без предпазител за иглата. Опаковките с блистер са предназначени за отделни спринцовки с предварително фиксиран предпазител за иглата.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Ако е необходимо, Ассофил може да се разреди в 5% глюкоза. Разреждането до крайна концентрация по-ниска от 0,2 MU (2 µg) на милилитър не се препоръчва при никакви обстоятелства.

Преди употреба разтворът трябва да се провери визуално. Трябва да се използват само бистри разтвори без наличие на видими частици. Да не се разклаща.

При пациенти, лекувани с филграстим, разреден до концентрации под 1,5 MU (15 µg) на милилитър, е необходимо добавянето на човешки серумен албумин (HSA) до постигане на крайна концентрация 2 mg/ml. Пример: В крайния инжекционен обем от 20 ml, общи дози филграстим под 30 MU (300 µg) трябва да се прилагат с добавен 0,2 ml разтвор на човешки албумин 200 mg/ml (20%).

Ассофил не съдържа консервант. С оглед на евентуален риск от микробно замърсяване, предварително напълнените с Ассофил спринцовки са само за еднократна употреба.

Когато е разреден в 5% разтвор на глюкоза, Ассофил е съвместим със стъкло и редица пластмаси, в това число PVC, полиолефин (съполимер на полипропилен и полиетилен) и полипропилен.

Използване на предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата

Предпазителят за иглата покрива иглата след инжектирането, за да се избегне нараняване от убождане. Той не повлиява нормалното функциониране на спринцовката. Натискайки буталото, **притиснете здраво** към кожата в края на инжектирането, за да е сигурно, че цялото съдържимо на спринцовката е инжектирано. Дръжте кожата здраво, докато инжектирането приключи. Дръжте спринцовката неподвижна и бавно повдигнете палеца си от главата на буталото. Буталото ще се движи нагоре заедно с палеца Ви, пружината ще се задейства и иглата ще се изтегли от мястото на инжектиране в предпазителя на иглата.

Използване на предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата

Приложете дозата според стандартния протокол.

Не използвайте предварително напълнена спринцовка, ако е била изпускана на твърда повърхност.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18.09.2014 г.

Дата на последно подновяване: 12 юни 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ассофил 70 MU/0,73 ml инжекционен/инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 70 милиона единици (MU)/700 микрограма филграстим (filgrastim) в 0,73 ml (0,96 mg/ml) инжекционен или инфузионен разтвор.

Филграстим е рекомбинантен метионил-човешки гранулоцит-колониостимулиращ фактор, произведен чрез рекомбинантна ДНК технология в *Escherichia coli* (BL21).

Помощно вещество с известно действие:

Всеки милилитър от разтвора съдържа 50 mg сорбитол (E420).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Концентрат за инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Бистър, безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ассофил е показан за намаляване продължителността на неутропенията и честотата на фебрилната неутропения при пациенти, лекувани с утвърдена цитотоксична химиотерапия по повод на злокачествено заболяване (с изключение на хронична миелоидна левкемия и миелодиспластичен синдром) и за намаляване продължителността на неутропенията при пациенти, подложени на миеоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация, за които се приема, че са с повишен риск от продължителна тежка неутропения.

Безопасността и ефикасността на Ассофил са сходни при възрастни и деца, подложени на цитотоксична химиотерапия.

Ассофил е показан за мобилизация на периферните кръвни прогениторни клетки (PBPC).

При пациенти, деца или възрастни, с тежка, конгенитална, циклична или идиопатична неутропения и абсолютен брой неутрофили (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$, и анамнеза за тежки или рецидивиращи инфекции е показано продължително приложение на Ассофил с цел повишаване на броя на неутрофилите и намаляване на честотата и продължителността на свързаните с инфекция събития.

Ассофил е показан за лечение на персистираща неутропения (ANC по-нисък или равен на $1,0 \times 10^9/l$) при пациенти с напреднала HIV инфекция, с цел намаляване на риска от бактериални инфекции, когато другите възможности за овладяване на неутропенията са

неподходящи.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Асоfofil трябва да се прилага само в сътрудничество с онкологичен център, който има опит в лечението с гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) и хематологичен опит и разполага с необходимите диагностични средства. Процедурите на мобилизиране и афереза трябва да се провеждат в сътрудничество с онкохематологичен център, който има достатъчен опит в тази област, и в който може коректно да се проведе проследяването на хематопоеичните прогениторни клетки.

Предварително напълнената спринцовка Асоfofil 70 MU/0,73 ml е специално проектирана да позволява прилагане на дози филграстим 10 микрограма/kg/ден при възрастни пациенти, като по този начин намалява до минимум броя на необходимите приложения, състоящи се от няколко предварително напълнени спринцовки по 30 MU/0,5 ml и 48 MU/0,5 ml, при условията по-долу:

- Мобилизация с несвързани с химиотерапия периферни кръвни прогениторни клетки (peripheral blood progenitor cells, PBPC) за автоложна PBPC трансплантация
- PBPC мобилизация след миелосупресивна химиотерапия
- За мобилизиране на PBPC при нормални доброволци за използване при алогенна трансплантация на PBPC
- За намаляване на продължителността на неутропенията при пациенти, подложени на миелоаблативна терапия, последвана от трансплантация на костен мозък

Дозировка

Утвърдена цитотоксична химиотерапия

Препоръчителната доза филграстим е 0,5 MU/kg/ден (5 микрограма/kg/ден). Първата доза Асоfofil не трябва да се прилага най-малко 24 часа след цитотоксичната химиотерапия. В рандомизирани клинични изпитвания се използва подкожно доза 230 микрограма/m²/ден (от 4,0 до 8,4 микрограма/kg/ден).

Ежедневното приложение на филграстим трябва да продължи до преминаване над очакваната стойност за максималния спад на неутрофилите (надир) и до възстановяване на броя на неутрофилите в границите на нормата. След утвърдена химиотерапия за солидни тумори, лимфоми и лимфоидна левкемия се очаква, че продължителността на лечението за постигане на тези критерии ще бъде до 14 дни. След индукционно и консолидиращо лечение за остра миелоидна левкемия продължителността на лечението може да бъде значително по-голяма (до 38 дни) в зависимост от типа, дозата и схемата на приложената цитотоксична химиотерапия.

При пациентите, лекувани с цитотоксична химиотерапия, обикновено се установява преходно повишаване на броя на неутрофилите 1-2 дни след започването на лечението с филграстим. За стабилен терапевтичен отговор обаче, терапията с филграстим не трябва да се преустановява преди преминаване над очакваната стойност за максималния спад на неутрофилите (надир) и преди възстановяване на броя на неутрофилите в границите на нормата. Не се препоръчва преждевременно преустановяване на лечението с филграстим, преди необходимото време за преминаване над очакваната стойност за максималния спад на неутрофилите (надир).

При пациенти, лекувани с миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация

Препоръчителната начална доза филграстим е 1,0 MU/kg/ден (10 микрограма/kg/ден). Първата доза филграстим трябва да се прилага най-малко 24 часа след цитотоксична химиотерапия и най-малко 24 часа след костномозъчната инфузия.

След преминаване над стойността за максималния спад на неутрофилите (надир), дневната доза филграстим трябва да бъде титрирана в зависимост от неутрофилния отговор, както следва:

Брой неутрофили	Корекция на дозата филграстим
> 1,0 x 10 ⁹ /л за 3 последователни дни	Да се намали до 0,5 MU (5 µg)/kg/ден
След това, ако ANC остане > 1,0 x 10 ⁹ /л за 3 последователни дни	Да се спре прилагането на филграстим
Ако ANC спадне до < 1,0 x 10 ⁹ /л по време на периода на лечение, дозата филграстим трябва да се повиши отново в съответствие с описаните по-горе стъпки	

АБН = абсолютен брой неутрофили

За мобилизиране на периферните кръвни прогениторни клетки (PBPC) при пациенти, подложени на миелосупресивна или миелоаблативна терапия, последвана от автологна трансплантация на PBPC

Препоръчителната доза филграстим за мобилизиране на PBPC, ако се използва като монотерапия, е 1,0 MU (10 µg)/kg/ден за 5-7 последователни дни. Време на извършване на левкафереза: 1 или 2 левкаферези в дни 5 и 6, които често са достатъчни. При други обстоятелства е възможно да са необходими допълнителни левкаферези. Прилагането на филграстим трябва да се продължава до последната левкафереза.

Препоръчителната доза филграстим за мобилизиране на PBPC след миелосупресивна химиотерапия е 0,5 MU (5 µg)/kg/ден, приложена ежедневно от първия ден след края на химиотерапията до преминаване над очакваната стойност за максималния спад на неутрофилите (надир) и до възстановяване на броя на неутрофилите в границите на нормата. Левкаферезата трябва да се извършва в периода, когато ANC се увеличи от < 0,5 x 10⁹/л до > 5,0 x 10⁹/л. При пациенти, които не са били подложени на тежка химиотерапия, често е достатъчна една левкафереза. При други обстоятелства се препоръчват допълнителни левкаферези.

За мобилизация на PBPC при здрави донори, преди аlogenна трансплантация на PBPC

За мобилизация на PBPC при здрави донори, филграстим трябва да се прилага в доза 1,0 MU (10 µg)/kg/ден в продължение на 4-5 последователни дни. Левкаферезата трябва да започне на 5-ия ден и при необходимост да продължи до 6-ия ден с цел набавянето на 4 x 10⁶CD34⁺ клетки/kg телесно тегло на пациента.

При пациенти с тежка хронична неутропения (SCN)

Конгенитална неутропения

Препоръчителната начална доза е 1,2 MU (12 µg)/kg/ден, приложена като единична доза или разделена на няколко апликации.

Идиопатична или циклична неутропения

Препоръчителната начална доза е 0,5 MU (5 µg)/kg/ден, приложена като единична доза или разделена на няколко апликации.

Коригиране на дозата

Филграстим трябва да се прилага ежедневно чрез подкожна инжекция, докато броят на неутрофилите достигне 1,5 x 10⁹/л и може да се поддържа над това ниво. След постигане на отговора е необходимо установяване на минималната ефективна доза за поддържането на това ниво. Необходимо е дългосрочно ежедневно приложение за поддържане на адекватен брой на неутрофилите. След една до две седмици лечение началната доза може да бъде удвоена или намалена наполовина в зависимост от отговора на пациента. След това, дозата може да бъде индивидуално адаптирана на всеки 1-2 седмици с цел поддържане на средния брой на неутрофилите между 1,5 x 10⁹/л и 10 x 10⁹/л. Може да се обмисли ускорена схема за повишаване на дозата при пациенти с тежки инфекции. При клиничните изпитвания 97% от пациентите с клиничен отговор демонстрират пълно повлияване при доза ≤ 24 µg/kg/ден. Не е установена безопасността на филграстим при дългосрочно прилагане при дози, надвишаващи 24 µg/kg/ден) при пациенти с тежка хронична неутропения.

При пациенти с HIV инфекция

За обратимост на неутропенията

Препоръчителната начална доза филграстим е 0,1 MU (1 µg)/kg/ден, прилагана ежедневно с възходящо титриране до максимум 0,4 MU (4 µg)/kg/ден, докато нормалният брой неутрофили се достигне и може да се поддържа (ANC > 2,0 x 10⁹/l). В клинични проучвания повече от 90% от пациентите се повлияват при тези дози, постигайки обратимост на неутропенията с медиана 2 дни. При малък брой пациенти (< 10%) са били необходими дози до 1,0 MU (10 µg)/kg/ден за постигане на обратимост на неутропенията.

За поддържане на нормален брой неутрофили

След постигане на обратимост на неутропенията е необходимо установяване на минималната ефективна доза за поддържането на нормалния брой неутрофили. Препоръчва се начално коригиране на дозата, целящо промяна на дневната доза с 30 MU/ден (300 µg/ден). Може да се наложи допълнително коригиране на дозата, определено от ANC на пациента, с цел поддържане на броя на неутрофилите > 2,0 x 10⁹/l. При клинични проучвания е било необходимо прилагане на 30 MU (300 µg/ден) в 1-7 дни от седмицата за поддържането на ANC > 2,0 x 10⁹/l, с медиана на честотата на прилагане 3 дни за седмица. Може да е необходимо дългосрочно прилагане с цел поддържане на ANC > 2,0 x 10⁹/l.

Специални популации

Старческа възраст

Клиничните изпитвания с филграстим са включвали малък брой пациенти в старческа възраст и не са провеждани специални проучвания в тази група. По тази причина не могат да бъдат направени конкретни препоръки за дозиране.

Пациенти с бъбречно увреждане

Проучванията с филграстим при пациенти с тежко увреждане на бъбречната или чернодробната функция показват сходство на фармакокинетичния и фармакодинамичния профил с този при здрави индивиди. При тези обстоятелства не се налага коригиране на дозата.

Употреба в педиатрията при SCN и злокачествени заболявания

Шестдесет и пет процента от пациентите, изследвани по програмата за проучвания при SCN, са били под 18-годишна възраст. Ефикасността на лечението е ясна при тази възрастова група, в която повечето пациенти са с вродена неутропения. Няма разлики в профилите на безопасност при педиатрични пациенти, лекувани за тежка хронична неутропения.

Данните от клиничните проучвания при педиатрични пациенти показват, че безопасността и ефикасността на филграстим са сходни при възрастни и при деца, подложени на цитотоксична химиотерапия.

Препоръките за дозиране при педиатрични пациенти са същите като тези при възрастни, подложени на миелосупресивна цитотоксична химиотерапия.

Начин на приложение

Утвърдена цитотоксична химиотерапия

Филграстим може да се прилага като ежедневна подкожна инжекция или ежедневна интравенозна инфузия, разреден в 5% разтвор на глюкоза, приложен в продължение на 30 минути (вж. точка 6.6). В повечето случаи се предпочита подкожният начин на приложение. Някои данни от едно проучване с прилагане на единична доза свидетелстват за това, че е възможно при интравенозно приложение продължителността на ефекта да е скъсена. Не е изяснено клиничното значение на тези данни по отношение на многократно прилагане. Изборът на път на въвеждане зависи от индивидуалния клиничен случай.

При пациенти, подложени на миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация

Филграстим може да се прилага като 30-минутна или 24-часова интравенозна инфузия, или чрез непрекъснатата 24-часова подкожна инфузия в продължение.

Филграстим трябва да се разрежда в 20 ml 5 % разтвор на глюкоза (вж. точка 6.6).

За мобилизация на РВРС при пациенти, подложени на миелосупресивна или миелоаблативна терапия, последвана от автоложна трансплантация на РВРС

Филграстим за мобилизация на РВРС, когато се използва самостоятелно:

Филграстим може да се прилага като 24-часова непрекъснатата подкожна инфузия или подкожна инжекция. За инфузии филграстим трябва да се разрежда в 20 ml разтвор на глюкоза 5% (вж. точка 6.6).

За мобилизация на РВРС след миелосупресивна химиотерапия

Филграстим трябва да се прилага чрез подкожна инжекция.

За мобилизация на РВРС при здрави донори преди алогенна трансплантация на РВРС

Филграстим трябва да се прилага чрез подкожна инжекция.

При пациенти с тежка хронична неутропения (SCN)

При вродена, идиопатична или циклична неутропения, филграстим трябва да се прилага чрез подкожна инжекция.

При пациенти с HIV инфекция

За обратимост на неутропенията или за поддържане на нормален брой неутрофили: филграстим трябва да се прилага чрез подкожна инжекция.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

С цел да се подобри проследимостта на биологични лекарствени продукти, търговското име на прилагания продукт трябва да бъде ясно записано в картоната на пациента.

Специални предупреждения и предпазни мерки при всички показания

Свръхчувствителност

Свръхчувствителност, включително анафилактични реакции, възникващи при първоначалното или последващо лечение, са съобщавани при пациенти, лекувани с филграстим. Преустановете окончателно прилагането на филграстим при пациенти с клинично значима свръхчувствителност. Не прилагайте филграстим при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към филграстим или пегфилграстим.

Белодробни нежелани реакции

Белодробни нежелани реакции, по-конкретно интерстициална белодробна болест, са съобщавани след прилагане на G-CSF. Възможно е пациентите с анамнеза за скорошни белодробни инфилтрати или пневмония да са изложени на по-висок риск. Появата на белодробни симптоми като кашлица, повишена температура и диспнея, придружени от рентгенологични находки за белодробна инфилтрация и влошаване на белодробните функции могат да бъдат предварителни белези на остър респираторен дистрес синдром при възрастни (ARDS). При тези случаи лечението с филграстим трябва да бъде прекратено и да се приложи подходяща терапия.

Гломерулонефрит

Съобщава се за гломерулонефрит при пациенти, получаващи филграстим и пегфилграстим.

Обикновено събитията на гломерулонефрит отзвучават след намаляване на дозата или прекратяване на лечението с филграстим или пегфилграстим. Препоръчва се наблюдение на резултатите от изследванията на урината.

Синдром на нарушена капилярна пропускливост

За синдром на нарушена капилярна пропускливост, който може да бъде животозастрашаващ, ако се забави лечението, се съобщава след прилагане на гранулоцит-колониостимулиращ фактор и се характеризира с хипотензия, хипоалбуминемия, едема и хемоконцентрация. Пациентите, които развиват симптоми на синдрома на нарушена капилярна пропускливост, трябва да се наблюдават внимателно и да получат стандартно симптоматично лечение, което може да включва необходимостта от интензивна терапия (вижте раздел 4.8).

Спленомегалия и руптура на слезката

Съобщавани са асимптомни случаи на спленомегалия и случаи на руптура на слезката при пациенти и здрави донори след прилагане на филграстим. Някои случаи на руптура на слезката са с фатален изход. Следователно размерът на слезката трябва да се проследява внимателно (напр. клиничен преглед, ехография). Трябва да се обмисли диагноза руптура на слезката при донори и/или пациенти, които съобщават за болка в лявата горна част на корема или горната част на рамото. Наблюдавано е, че намаляването на дозата на филграстим забавя или спира прогресията на уголемяване на слезката при пациенти с тежка хронична неутропения, а при 3% от пациентите е необходима спленектомия.

Злокачествен клетъчен растеж

G-CSF може да стимулира растежа на миелоидни клетки *in vitro* и подобни ефекти могат да се наблюдават при някои немиелоидни клетки *in vitro*.

Миелодиспластичен синдром или хронична миелоидна левкемия

Не са установени безопасността и ефикасността на прилагането на филграстим при пациенти с миелодиспластичен синдром или хронична миелоидна левкемия. По тази причина филграстим не е показан за употреба при тези заболявания. Особено внимание е необходимо при диагностичното разграничаване на бластната трансформация при хроничната миелоидна левкемия от остра миелоидна левкемия.

Остра миелоидна левкемия

Поради ограничените данни за безопасност и ефикасност при пациенти с вторична АМЛ, филграстим трябва да се прилага с повишено внимание. Не са установени безопасността и ефикасността на приложението на филграстим при пациенти с *de novo* АМЛ под 55-годишна възраст с добри цитогенетични показатели [t (8;21), t (15;17) и inv (16)].

Тромбоцитопения

При пациенти, получаващи филграстим, се съобщава за тромбоцитопения. Броят на тромбоцитите трябва да се проследява стриктно, особено през първите няколко седмици от лечението с филграстим. Необходимо е временно прекъсване или намаляване на дозата филграстим при пациенти, които развиват тромбоцитопения (брой на тромбоцитите $< 100 \times 10^9/l$).

Левкоцитоза

При по-малко от 5% от пациентите с онкологични заболявания, получаващи филграстим в дози, надвишаващи 0,3 MU/kg/ден (3 микрограма/kg/ден), е наблюдаван брой на белите кръвни клетки, равен или надвишаващ $100 \times 10^9/l$. Не са съобщавани нежелани ефекти, пряко дължащи се на тази степен на левкоцитоза. Поради възможните рискове, свързани с тежка левкоцитоза обаче, по време на терапията с филграстим трябва периодично да се изследва броят на белите кръвни клетки. Ако броят на левкоцитите надхвърли $50 \times 10^9/l$ след очаквания максимален спад (надир), приемът на филграстим трябва незабавно да се прекрати. Когато филграстим се прилага за мобилизация на РВРС, ако броят на левкоцитите се увеличи до $> 70 \times 10^9/l$, приемът на филграстим трябва се прекрати или дозата му да бъде намалена.

Имуногенност

Както при всички терапевтични протеини, съществува вероятност за имуногенност. Степента на образуване на антитела спрямо филграстим обикновено е ниска. Свързващи антитела се появяват, както се очаква при всички биологични продукти; към настоящия момент обаче, те не са свързани с неутрализираща активност.

Аортит

При здрави доброволци и при пациенти с онкологично заболяване се съобщава за аортит след приложение на G-CSF. Симптомите включват повишена температура, коремна болка, неразположение, болка в гърба и повишени маркери на възпалението (напр., С-реактивен протеин и брой на белите кръвни клетки). В повечето случаи, аортитът се диагностицира чрез КТ и обикновено отшумява след спиране на G-CSF. Вижте също точка 4.8.

Специални предупреждения и предпазни мерки, свързани със съпътстващи заболявания

Специални предпазни мерки при носителство на признака на сърповидни клетки и сърповидноклетъчна анемия

Има съобщения за кризи на сърповидноклетъчна анемия, в някои случаи фатални, при употреба на филграстим, при пациенти с носителство на признака на сърповидни клетки или сърповидноклетъчна анемия. Лекарите трябва да подхождат с повишено внимание при предписване на филграстим при пациенти с носителство на признака на сърповидни клетки или сърповидноклетъчна анемия.

Остеопороза

При продължително лечение с филграстим за повече от 6 месеца може да има показания за проследяване на костната плътност при пациенти, страдащи от остеопоротични заболявания на костите.

Специални предпазни мерки при пациенти с онкологични заболявания

Филграстим не трябва да се използва за увеличаване на дозата на цитотоксичната химиотерапия над установените дозови режими.

Рискове, свързани с химиотерапия с повишени дози

Специално внимание е необходимо при пациенти, подложени на химиотерапия с високи дози, защото не е доказано по-добро повлияване на тумора, а увеличените дози на химиотерапевтичните средства могат да предизвикат повишена токсичност, в това число сърдечни, белодробни, неврологични и дерматологични реакции (моля вижте информацията за предписване на конкретното използвано химиотерапевтично средство).

Ефект на химиотерапията върху еритроцитите и тромбоцитите

Само по себе си лечението с филграстим не изключва развитието на тромбоцитопения и анемия, дължащи се на миелосупресивната химиотерапия. Поради вероятност от приемане на по-високи дози химиотерапия (напр. пълни дози от предписаната схема), възможно е пациентът да е изложен на повишен риск от развитието на тромбоцитопения и анемия. Препоръчва се редовно проследяване на броя на тромбоцитите и хематокрита. Необходимо е особено внимание, когато се прилагат самостоятелно или в комбинация химиотерапевтични средства, за които е известно, че причиняват тежка тромбоцитопения.

Установено е, че използването на мобилизирани с филграстим РВРС понижава степента на задълбочаване и продължителността на тромбоцитопенията след миелосупресивна или миелоаблативна химиотерапия.

Миелодиспластичен синдром и остра миелоидна левкемия при пациенти с рак на млечната жлеза и рак на белия дроб

В постмаркетинговото обсервационно проучване, миелодиспластичен синдром (MDS) и остра миелоидна левкемия (AML) се свързват с употребата на пегфилграстим, алтернативен G-CSF лекарствен продукт, съвместно с химиотерапия и/или лъчетерапия при пациенти с рак на

млечната жлеза или рак на белия дроб. Не е наблюдавана подобна връзка между филграстим и MDS/AML. Въпреки това пациентите с рак на млечната жлеза или с рак на белия дроб трябва да се проследяват за признаци и симптоми на MDS/AML.

Други специални предпазни мерки

Не са проучвани ефектите на филграстим при пациенти със силно намален брой на миелоидните прогениторни клетки. Филграстим оказва влияние предимно върху неутрофилните прекурсори, като предизвиква повишаване на броя на неутрофилите. Затова, при пациенти с намален брой прекурсори, неутрофилният отговор може да бъде отслабен (като при тези, подложени на екстензивна лъчетерапия или химиотерапия или тези с туморна инфилтрация на костния мозък).

Има единични съобщения за съдови нарушения, включително венооклузивна болест и нарушения в обема на течностите, при пациенти, подложени на химиотерапия с високи дози, последвана от трансплантация.

Има съобщения за реакция на присадката срещу приемателя (GvHD) и фатални случаи при пациенти, получаващи G-CSF след алогенна костномозъчна трансплантация (вж. точка 4.8 и 5.1).

Повишената хематопоеична активност на костния мозък в отговор на терапията с растежен фактор се свързва с преходни патологични находки при образните изследвания на костите. Това трябва да се има предвид при интерпретацията на резултатите от образните изследвания на костите.

Специални предпазни мерки при пациенти, подложени на мобилизация на РВРС

Мобилизация

Няма проспективни рандомизирани сравнения на двата препоръчителни методи за мобилизация (само филграстим или в комбинация с миелосупресивна химиотерапия) при една и съща популация пациенти. Степента на вариация между отделните пациенти и между лабораторните тестове за CD34⁺ клетки означава, че е трудно пряко сравнение между различните проучвания. По тази причина е трудно да бъде препоръчан оптимален метод. Изборът на метод за мобилизация трябва да се обмисли във връзка с общите цели на лечението за всеки отделен пациент.

Предходна експозиция на цитостатици

Възможно е при пациентите, предварително подложени на много продължителна миелосупресивна терапия, да не се постигне достатъчна мобилизация на РВРС за достигане на препоръчителната минимална продукция ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ клетки/kg) или акцелерация на тромбоцитното възстановяване до същото ниво.

Някои цитотоксични агенти показват специфична токсичност към хематопоеичния прогениторен пул и могат да имат нежелан ефект върху прогениторната мобилизация. Средства като мелфалан, кармустин (BCNU) и карбоплатин, прилагани за продължителни периоди, преди опитите за мобилизация на прогениторните клетки, могат да снижат прогениторния прираст. Доказано е обаче, че комбинираното прилагане на мелфалан, карбоплатин или кармустин (BCNU) едновременно с филграстим е ефективно за прогениторната мобилизация. При предстояща трансплантация на РВРС се препоръчва планирането на процедура за мобилизация на стволовите клетки в ранните етапи на лечебния курс на пациента. При такива пациенти трябва да се обърне особено внимание на броя мобилизирани прогенитори преди прилагането на химиотерапия с високи дози. Ако прирастът е недостатъчен, измерено според посочените по-горе критерии, трябва да се търсят алтернативни форми на лечение, които не изискват подкрепа от страна на прогениторите.

Оценка на продукцията на прогениторни клетки

При оценяване на броя на прогениторните клетки, продуцирани при пациенти, третиран с филграстим, трябва внимателно да бъде избран методът за количествено определяне.

Резултатите от флоуцитометричния анализ на броя на CD34⁺ клетките варират в зависимост от точността на използвания метод и резултатите от изследванията в различни лаборатории трябва да се интерпретират с повишено внимание.

Статистическият анализ на връзката между броя на реинфузираните CD34⁺ клетки и скоростта на тромбоцитното възстановяване след химиотерапия с високи дози показва сложна, но непрекъсната връзка.

Препоръката за минимален прираст от $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ клетки/kg се основава на публикации за постигнат резултат на адекватно хематологично възстановяване. Продукции, надвишаващи този прираст, изглежда корелират с по-бързо възстановяване, докато тези с по-ниски стойности – с по-бавно възстановяване.

Специални предпазни мерки при здрави донори, подложени на мобилизация на РВРС

Мобилизацията на РВРС не води до пряка клинична полза за здравите донори и трябва да се прилага само за целите на алогенната трансплантация на стволови клетки.

Мобилизацията на РВРС трябва да се обмисля като възможност само при донори, които отговарят на нормалните клинични и лабораторни критерии за донорство на стволови клетки, като трябва да се обърне специално внимание на хематологичните показатели и инфекциозните заболявания. Не са проучвани безопасността и ефикасността на филграстим при здрави донори на възраст под 16 години или над 60 години.

Преходна тромбоцитопения (тромбоцити $< 100 \times 10^9/l$) след прилагане на филграстим и левкафереза се наблюдава при 35% от изследваните участници. Сред тях се съобщава за два случая на тромбоцитен брой $< 50 \times 10^9/l$, които се отдават на процедурата на левкафереза.

При необходимост от провеждане на повече от една левкафереза, особено внимание трябва да се обърне на донорите с тромбоцити $< 100 \times 10^9/l$ преди левкаферезата; по принцип афереза не трябва да се провежда при брой на тромбоцитите $< 75 \times 10^9/l$.

Левкафереза не трябва да се провежда при донори, приемащи антикоагуланти или при такива с доказани нарушения на хемостазата. Донорите, приемащи G-CSF за мобилизация на РВРС, трябва да бъдат проследявани до достигане на нормалните стойности на хематологичните показатели.

Специални предпазни мерки при реципиенти на алогенни РВРС, мобилизирани с филграстим

Съвременните данни показват, че имунологичните взаимодействия между алогенните РВРС присадки и реципиента могат да бъдат свързани с повишен риск от развитие на остра или хронична реакция на присадката срещу приемателя (GvHD), в сравнение с костномозъчната трансплантация.

Специални предпазни мерки при пациенти с SCN

Филграстим не трябва да се прилага при пациенти с тежка вродена неутропения, при които се развива левкемия или има данни за еволюция на левкемия.

Кръвна картина

Възможно е възникването на други промени в кръвните клетки, включително анемия и преходно нарастване на броя на миелоидните прогенитори, което налага стриктно проследяване на клетъчния брой.

Трансформация в левкемия или миелодиспластичен синдром

Специално внимание е необходимо при диференциалното диагностициране на тежките хронични неутропении от други хематопоеични заболявания като апластична анемия, миелодисплазия и миелоидна левкемия. Преди започване на лечението трябва да се проведе

изследване на пълната кръвна картина, включващо диференциално броене и определяне на броя на тромбоцитите, и оценка на костномозъчната морфология и кариотип.

При клиничните изпитвания при пациенти с тежка хронична неутропения, приемащи филграстим, се отчита ниска честота (около 3%) на миелодиспластични синдроми (MDS) или левкемия. Това се наблюдава само при пациенти с конгенитална неутропения. MDS и левкемията са естествени усложнения на болестта и връзката им с прилагането на филграстим остава недоказана. При извадка от около 12% от пациентите с нормални цитогенетични стойности на изходно ниво впоследствие при повторна рутинна оценка са установени патологични изменения, в това число монозомия 7. Ако пациенти с SCN развият цитогенетични аномалии, рисковете и ползите от продължаване на лечението с филграстим трябва да бъдат внимателно преценени; лечението с филграстим трябва да се преустанови при поява на MDS или левкемия. Понастоящем не е ясно дали дългосрочното лечение на пациентите с тежка хронична неутропения предразполага към развитие на цитогенетични аномалии, MDS или левкемична трансформация. Препоръчва се периодично провеждане на морфологично и цитогенетично изследване на костния мозък (приблизително на всеки 12 месеца).

Други специални предпазни мерки

Трябва да се изключат причини за преходна неутропения, напр. вирусни инфекции.

Хематурията е честа, а протеинурия е наблюдавана при малък брой пациенти. Проследяването на това събитие изисква периодично изследване на урината.

Не са проучени безопасността и ефикасността при новородени и при пациенти с автоимунна неутропения.

Специални предпазни мерки при пациенти с HIV инфекция

Кръвна картина

Абсолютния брой на неутрофилите (ANC) трябва да се проследява стриктно, особено през първите няколко седмици от лечението с филграстим. Някои пациенти може да се повлияят много бързо със значително увеличаване на броя на неутрофилите при началната доза филграстим. През първите 2 до 3 дни от лечението с филграстим се препоръчва ежедневно измерване на ANC. След това измерването на ANC трябва да се извършва поне два пъти седмично през първите две седмици и след това - един път седмично или веднъж на две седмици в периода на поддържащата терапия. При интермитентно прилагане на 30 MU (300 микрограма)/ден филграстим е възможно да се наблюдават големи флуктуации на ANC на пациентите с течение на времето. За определяне на най-ниската стойност (надир) на ANC при даден пациент се препоръчва вземането на кръвните проби да се извършва непосредствено преди прилагане на дозата филграстим по схема.

Рискове, свързани с повишени дози на миелосупресивните лекарствени продукти

Само по себе си лечението с филграстим не изключва развитието на тромбоцитопения и анемия, дължащи се на миелосупресивни лекарствени продукти. Поради вероятността за получаване на по-високи дози или повече на брой такива лекарствени продукти едновременно с филграстим, пациентът може да е изложен на повишен риск от развитието на тромбоцитопения и анемия. Препоръчва се редовно проследяване на кръвната картина (вж. по-горе).

Инфекции и злокачествени заболявания, причиняващи миелосупресия

Неутропенията може да се дължи на опортюнистични инфекции, инфилтриращи костния мозък, като комплекса *Mycobacterium avium*, или на злокачествени процеси, напр. лимфом. При пациенти с диагностицирани инфекции, инфилтриращи костния мозък, или злокачествено заболяване трябва да се обмисли назначаването на подходяща терапия за повлияване на подлежащото заболяване в допълнение към прилагането на филграстим за лечение на неутропенията. Ефектите на филграстим върху неутропенията, дължаща се на инфилтрираща костния мозък инфекция или злокачествен процес, не са добре проучени.

Всички пациенти

Ассофил съдържа сорбитол (Е420) като помощно вещество в концентрация 50 mg/ml. Това лекарство не трябва да се прилага при пациенти с наследствена непоносимост към фруктоза (ННФ), освен при категорична необходимост.

Бебета и малки деца (под 2-годишна възраст) може все още да не са диагностицирани за наследствена непоносимост към фруктоза (ННФ). Интравенозното приложение на лекарства, съдържащи сорбитол/фруктоза, може да е животозастрашаващо и трябва да е противопоказано при тази популация, освен при крайна клинична необходимост и липса на алтернативни терапии.

Трябва да се снесе подробна анамнеза по отношение на симптомите на ННФ при всеки пациент преди приложението на този лекарствен продукт.

Ассофил съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа сух естествен каучук (производно на латекс), който може да предизвика тежка алергична реакция.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Безопасността и ефикасността на филграстим, прилаган в един и същи ден с миелосупресивна цитотоксична химиотерапия, не са окончателно установени. Поради чувствителността на бързо делящите се миелоидни клетки към миелосупресивната цитотоксична химиотерапия, прилагането на филграстим не се препоръчва в периода от 24 часа преди до 24 часа след химиотерапията. Предварителните данни от малък брой пациенти, подложени на комбинирана терапия с филграстим и 5-Fluorouracil, показват възможна екзацербация на неутропенията.

Възможните взаимодействия с други хематопоеични растежни фактори и цитокини все още не са проучени в клинични проучвания.

Тъй като литият съдейства за освобождаването на неутрофили, се очаква той да потенцира ефекта на филграстим. Въпреки че това взаимодействие не е било официално проучвано, няма данни, че такова взаимодействие е вредно.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на филграстим при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност. При зайци е наблюдавано повишаване на честотата на загуба на ембриони при експозиции, многократно по-високи от клиничната експозиция и в присъствието на токсичност за майката (вж. точка 5.3). В литературата има съобщения, които доказват трансплацентарно преминаване на филграстим при бременни жени.

Филграстим не се препоръчва по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали филграстим/метаболитите се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се приложи лечението с филграстим, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Филграстим не повлиява репродуктивните способности и фертилитета при мъжки или женски плъхове (вж точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ассофил може да повлияе в незначителна степен способността за шофиране и работа с машини. Замайност може да възникне след приложение на Ассофил (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-сериозните нежелани реакции, които могат да възникнат по време на лечението с филграстим, включват: анафилактична реакция, сериозни белодробни нежелани събития (включително интерстициална пневмония и ARDS), синдром на нарушена капилярна пропускливост, тежка спленомегалия/руптура на слезката, трансформация до миелодиспластичен синдром или левкемия при пациенти с SCN, GvHD при пациенти, получаващи алогенна трансплантация на костен мозък или трансплантация на периферни кръвни прогениторни клетки и сърповидно клетъчна криза при пациенти със сърповидноклетъчна болест.

Най-често съобщаваните нежелани реакции са пирексия, мускулно-скелетна болка (включваща костна болка, болка в гърба, артралгия, миалгия, болка в крайниците, мускулно-скелетна болка, мускулно-скелетна болка в гръдния кош, болка в шията), анемия, повръщане и гадене. При клинични изпитвания при пациенти с рак, мускулно-скелетната болка е лека или умерена при 10%, и тежка при 3% от пациентите.

Обобщение на нежелани реакции в табличен вид

Данните в следващите таблици описват нежеланите лекарствени реакции, които се съобщават от клиничните проучвания и при спонтанни съобщения. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Оценката на нежеланите реакции се основава на следните данни за честота:

Много чести: $\geq 1/10$

Чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$

Нечести: $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$

Редки: $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$

Системо- органични класове по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции			
	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Инфекции и инфестации		Сепсис Бронхит Инфекция на горните дихателни пътища Инфекция на пикочните пътища		
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитопени я Анемия ^а	Спленомега лия ^а Понижен хемоглобина ^а	Левкоцитоза ^а	Руптура на слезката ^а Сърповиднокле

				тъчна анемия с криза
Нарушения на имунната система			Реакция на присадката срещу приемателя ^б Свръхчувствителност ^а Лекарствена свръхчувствителност	Анафилактична реакция
Психични нарушения		Безсъние		
Нарушения на метаболизма и храненето		Понижен апетит ^д Повишена лактат дехидрогеназа в кръвта	Хиперурикемия Повишена пикочна киселина в кръвта	Намалена кръвна захар Псевдоподагра ^а (хондрокалциноза и пирофосфат) Нарушения в обема на течностите
Нарушения на нервната система	Главоболие ^а	Замаяност, Хипоестезия, Парестезия		
Съдови нарушения		Хипотония Хипертония	Венооклузивна болест ^г	Синдром на нарушена капилярна пропускливост ^а , Аортит
Психични нарушения		Безсъние		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Хемоптиза ^д Диспнея Кашлица ^а Орофарингеална болка ^{а,д} Епистаксис	Остър респираторен дистрес синдром ^а Дихателна недостатъчност ^а Белодробен оток ^а Интерстициална белодробна болест ^а Белодробна инфилтрация ^а Белодробен кръвоизлив Хипоксия	
Стомашно-чревни нарушения	Диария ^{а, е} Повръщане ^{а, е} Гадене ^а	Констипация ^е Орална болка		
Хепатобилиарни нарушения		Повишена алкална фосфатаза в кръвта Хепатомегалия	Повишена гама-глутамил трансфераза Повишена аспартат аминотрансфераза	

Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция ^а	Обрив ^а Еритема	Макулопапуларен обрив	Синдром на Sweet (остра фебрилна неутрофилна дерматоза) Кожен васкулит ^а
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулно-скелетна болка ^б	Мускулни спазми	Остеопороза	Намалена костна плътност Обостряне на ревматоиден артрит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Дизурия Хематурия	Протеинурия	Промени в урината Гломерулонефрит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора ^а Възпаление на лигавиците Пирексия	Гръдна болка ^а Астения ^а Болка ^а Неразположение ^д Периферен оток ^д	Реакция на мястото на инжектиране	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Реакция, свързана с трансфузията ^д		

^аВижте раздел 4.8, Описание на избрани нежелани реакции.

^бИма съобщения за GvHD и фатални случаи при пациенти след алогенна костномозъчна трансплантация (вижте раздел 4.8, Описание на избрани нежелани реакции.)

^вВключва болка в костите, болка в гърба, артралгия, миалгия, болка в крайниците, мускулно-скелетна болка, мускулно-скелетна гръдна болка, болка във врата

^гСлучаите са наблюдавани в постмаркетинговия период при пациенти, подложени на костномозъчна трансплантация или мобилизация на РВРС

^дНежелани събития с по-висока честота при пациенти на филграстим в сравнение с плацебо и свързани с последствията от основното злокачествено заболяване или цитотоксична химиотерапия

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

GvHD

Има съобщения за реакция на присадката срещу приемателя (GvHD) и фатални случаи при пациенти, получаващи G-CSF, след алогенна костномозъчна трансплантация (вж. точки 4.4 и 5.1).

Синдром на нарушена капилярна пропускливост

Съобщавани са случаи на синдром на нарушена капилярна пропускливост в следпродажбени условия при употреба на гранулоцит-колониостимулиращ фактор. По принцип, те са възниквали при пациенти със злокачествени заболявания в напреднал стадий, сепсис, при такива, които са приемали няколко медикамента за химиотерапия, или подложени на афереза (вижте раздел 4.4).

Синдром на Sweet

Има съобщения за случаи със синдром на Sweet (остра фебрилна неутрофилна дерматоза) при пациенти, лекувани с филграстим.

Белодробни нежелани реакции

При клиничните проучвания и в постмаркетинговия период има съобщения за белодробни нежелани лекарствени реакции, включително интерстициална белодробна болест, белодробен оток и белодробна инфилтрация, като в някои случаи те са довели до дихателна недостатъчност или остър респираторен дистрес синдром (ARDS), които могат да бъдат фатални (вж. точка 4.4).

Спленомегалия и руптура на слезката

След прилагане на филграс тим се съобщава за нечести случаи на спленомегалия и руптура на слезката. Някои случаи на руптура на слезката са с фатален изход (вж. точка 4.4).

Свръхчувствителност

Съобщени са реакции на свръхчувствителност, включващи анафилаксия, обрив, уртикария, ангиоедем, диспнея и хипотония, възникващи при първоначалното или при последващо лечение в клинични проучвания и в постмаркетинговия период. Най-общо, по-чести са съобщенията след i.v. прилагане. В някои случаи симптомите рецидивират при повторно прилагане и се предполага причинно-следствена връзка. При сериозни алергични реакции прилагането на филграс тим трябва да бъде окончателно преустановено.

Кожен васкулит

При пациенти, лекувани с филграс тим, се съобщава за кожен васкулит. Механизмът на васкулит при пациенти, приемащи филграс тим, не е известен. При продължителна употреба се съобщава за кожен васкулит при 2% от пациентите с SCN.

Псевдоподагра (пирофосфатна хондракалциноза)

При пациенти с рак, лекувани с филграс тим, се съобщава за псевдоподагра (пирофосфатна хондракалциноза).

Левкоцитоза

Левкоцитоза ($WBC > 50 \times 10^9/l$) е наблюдавана при 41% от здравите донори и преходна тромбоцитопения (тромбоцити $< 100 \times 10^9/l$) след лечение с филграс тим и левкафереза се наблюдава при 35% от донорите (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Данните от клиничните проучвания с филграс тим при педиатрични пациенти показват, че безопасността и ефикасността на филграс тим са сходни при възрастни и деца, подложени на цитотоксична химиотерапия, като се предполага, че няма свързани с възрастта различия във фармакокинетиката на филграс тим. Единствената системно съобщавана нежелана реакция е мускулно-скелетна болка, което не се различава от опита при популацията на възрастните. Няма достатъчно данни за допълнително оценяване на употребата на филграс тим при педиатрични пациенти.

Други специални популации

Гериатрична употреба

Като цяло не са наблюдавани разлики в безопасността и ефективността между индивиди над 65-годишна възраст в сравнение с по-млади възрастни (> 18 години) пациенти, подложени на цитотоксична химиотерапия и клиничният опит не е открил разлики в отговорите между пациенти в старческа възраст и по-млади възрастни пациенти. Няма достатъчно данни, за да се оцени употребата на Асофил при гериатрични пациенти за други одобрени показания на Асофил.

Педиатрични пациенти с тежка хронична неутропения

Случаи на намалена костна плътност и остеопороза са били съобщени при педиатрични пациенти с тежка хронична неутропения на продължително лечение с филграс тим.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Не са проучени ефектите от предозиране с Assofil . Спирането на лечението с филграстим обикновено води до 50% намаляване на циркулиращите неутрофили в рамките на 1 до 2 дни с връщане към нормалните нива в рамките на 1 до 7 дни.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: имуностимуланти, колониостимулиращите фактори, АТС код: L03AA02

Assofil е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Човешкият G-CSF е гликопротеин, който регулира производството и освобождаването на функционални неутрофили от костния мозък. Assofil, съдържащ r-metHuG-CSF (филграстим), предизвиква значително повишаване на броя на неутрофилите в периферната кръв в рамките на 24 часа, при незначително увеличаване на моноцитите. При някои пациенти с тежка хронична неутропения филграстим може да индуцира и незначително увеличаване на броя на циркулиращите еозинофили и базофили в сравнение с изходното ниво; някои от тези пациенти може да имат предшестваща лечението еозинофилия или базофилия. Повишаването на броя на неутрофилите е дозозависимо при препоръчителните дози. Изследванията на хемотаксичните свойства и фагоцитната функция показват нормална или засилена функция на произведените в отговор на филграстим неутрофили. След прекратяване на терапията с филграстим броят на циркулиращите неутрофили спада с 50% в рамките на 1 до 2 дни и се възстановява до нормалните стойности за 1 до 7 дни.

При пациенти, подложени на цитотоксична химиотерапия, прилагането на филграстим води до значително намаляване на честотата, тежестта и продължителността на неутропенията и фебрилната неутропения. Лечението с филграстим чувствително намалява продължителността на фебрилната неутропения, употребата на антибиотици и хоспитализацията след индукционна химиотерапия по повод на остра миелогенна левкемия или миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация. Честотата на фебрилните състояния и документираните инфекции не намалява и в двата случая. Продължителността на фебрилните състояния не намалява при пациентите, подложени на миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация.

Прилагането на филграстим, самостоятелно или след химиотерапия, мобилизира хематопоеичните прогениторни клетки в периферната кръв. Тези автоложни РВРС могат да бъдат събирани и вливани след високи дози цитотоксична терапия, вместо или в допълнение към костномозъчната трансплантация. Вливането на РВРС ускорява възстановяването на хемопоезата, намалявайки продължителността на риска от хеморагични усложнения и необходимостта от трансфузия на тромбоцити. Реципиентите на алогенни РВРС, мобилизирани с филграстим, демонстрират значително по-бързо хематологично възстановяване, водещо до значително скъсяване на времето за неподпомагано възстановяване на тромбоцитите, в сравнение с алогенната костномозъчна трансплантация.

Едно ретроспективно европейско проучване за оценяване на употребата на G-CSF след алогенна костномозъчна трансплантация при пациенти с остри левкемии, показва евентуално повишаване на риска за реакция на присадката срещу приемателя, на свързаната с лечението смъртност и на смъртността при прилагане на G-CSF. При едно отделно международно ретроспективно проучване при пациенти с остри и хронични миелогенни левкемии, не е наблюдаван ефект върху риска за реакция на присадката срещу приемателя, за свързана с лечението смъртност и смъртност. Един мета-анализ, обхващащ проучванията с алогенна трансплантация, включително резултатите от девет проспективни рандомизирани проучвания, 8 ретроспективни проучвания и 1 проучване с контрол на случаите, не е показал ефект върху риска за остра реакция на присадката срещу приемателя, хронична реакция на присадката срещу приемателя или ранна свързана с лечението смъртност.

Относителен риск (95% ДИ) за реакция на присадката срещу приемателя и свързана с лечението смъртност след лечение с G-CSF след костномозъчна трансплантация					
Вид публикация	Период на проучването	N	Остри реакции на присадката срещу приемателя степен II - IV	Хронична реакция на присадката срещу приемателя	Свързана с лечението смъртност
Мета-анализ (2003)	1986-2001 ^a	1 198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Европейско ретроспективно проучване (2004)	1992-2002 ^b	1 789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Международно ретроспективно проучване (2006)	1995-2000 ^b	2 110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^aАнализът обхваща проучвания, включващи костномозъчна трансплантация в този период; при някои проучвания е използван GM-CSF

^bАнализът включва пациенти, подложени на костномозъчна трансплантация в този период

Употреба на филграстим за мобилизиране на PBPC при здрави донори преди алогенна трансплантация на PBPC

При здрави донори прилагането на доза от 10 микрограма/kg/ден подкожно в продължение на 4-5 последователни дни позволява събиране на $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ клетки/kg телесно тегло от реципиента при повечето донори след две левкаферези.

Прилагането на филграстим при пациенти - деца или възрастни с SCN (тежка конгенитална, циклична и идиопатична неутропения) индуцира устойчиво повишение на абсолютния брой на неутрофилите в периферната кръв и намаляване на инфекцията и свързаните с нея събития.

Прилагането на филграстим при пациенти с HIV инфекция поддържа нормален брой неутрофили, който позволява изпълнението на планираната схема на приложение на антивирусен и/или друг миелосупресивен лекарствен продукт. Не съществуват доказателства за това, че пациентите с HIV инфекция, третирани с филграстим, показват ускорена репликация на HIV.

Както и при останалите хемопоеични растежни фактори, G-CSF показва *in vitro* стимулиращи свойства по отношение на човешките ендотелни клетки.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След подкожно приложение на препоръчителните дози, серумните концентрации се поддържат над 10 ng/ml в продължение на 8-16 часа.

Разпределение

Обемът на разпределение в кръвта е приблизително 150 ml/kg.

Елиминиране

Установено е, че клирънсът на филграстим следва фармакокинетика от първи порядък, както след подкожно, така и след интравенозно приложение. Серумният елиминационен полуживот на филграстим е приблизително 3,5 часа, с приблизителен клирънс 0,6 ml/min/kg. Продължителната инфузия на Accofil за период до 28 дни при пациенти, възстановяващи се след автоложна костномозъчна трансплантация, е показала липса на кумулиране на лекарството и съпоставим елиминационен полуживот.

Линейност

Съществува положителна линейна корелация между дозата и серумната концентрация на филграстим, независимо дали е приложен интравенозно или подкожно.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Филграстим е изследван в изпитвания за токсичност при многократно прилагане с продължителност до 1 година, които показват промени, дължащи се на очакваното фармакологично действие, включващо повишаване на брой на левкоцитите, миелоидна хиперплазия в костния мозък, екстремедуларна гранулопоеза и увеличаване на слезката. Всички тези промени след прекъсване на лечението са обратими.

Ефектите на филграстим върху пренаталното развитие са проучвани при плъхове и зайци. Интравенозното (80 µg/kg/ден) прилагане на филграстим на зайци по време на периода на органогенеза е токсично за майката и се наблюдава повишена честота на спонтанните аборти, загуба на плода и намаляване на средния брой на новородените в котилото и теглото на плода. Въз основа на отчетените данни за друг продукт с филграстим, подобен на Accofil, се наблюдават сравними находки плюс увеличени малформации на плода при 100 µg/kg/ден, както и токсична за майката доза, която отговаря на системна експозиция приблизително 50-90 пъти по-голяма от експозициите, наблюдавани при пациенти, лекувани с клиничната доза от 5 µg/kg/ден. Нивото на липса на нежелани ефекти по отношение на ембрио-фетална токсичност в това проучване е 10 µg/kg/ден, което отговаря на системна експозиция приблизително 3-5 пъти по-голяма от експозициите, наблюдавани при пациенти, лекувани с клиничната доза.

При бременни плъхове не се наблюдава токсичност за майката или фетална токсичност при дози до 575 µg/kg/ден. Поколенията на плъховете, което приема филграстим по време на перинаталния период и периода на кърмене, показва забавяне на външната диференциация и забавяне на растежа (≥ 20 µg/kg/ден), както и леко понижено ниво на преживяемост (100 µg/kg/ден).

С на филграстим не са наблюдавани ефекти върху фертилитета на мъжки или женски плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ледена оцетна киселина

Натриев хидроксид

Сорбитол (Е420)
Полисорбат 80
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Ассофил не трябва да се разрежда с разтвори на натриев хлорид.

Разреденият филграстим може да се абсорбира по стъклени или пластмасови материали.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C). Да не се замразява.

Случайното еднократно излагане на Ассофил на отрицателни температури не повлиява негативно стабилността му. Ако експозицията е била по-дълга от 24 часа или е бил замразяван повече от един път, Ассофил НЕ трябва да се използва.

В рамките на срока на годност и за целите на амбулаторната употреба, пациентът може да извади продукта от хладилника и да го съхранява при стайна температура (не повече от 25°C) за еднократен период до 15 дни. В края на този период, продуктът не трябва да се поставя обратно в хладилника, а трябва да се изхвърли.

Съхранявайте спринцовката в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

Доказана е химична и физична стабилност на разредения инфузионен разтвор в продължение на 30 часа при 25°C ± 2°C. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 30 часа при 25°C ± 2°C, освен ако разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Предварително напълнена спринцовка от стъкло тип I с трайно прикрепена игла от неръждаема стомана, и градуирани от 0,1 ml до 1 ml с 1/40 деления върху тялото на спринцовката. Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа сух естествен каучук (вж. точка 4.4). Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,73 ml разтвор.

Всяка опаковка съдържаща една, три, пет, седем или десет предварително напълнени спринцовки, със или без блистер, и тампони, напоени със спирт. Опаковките без блистер са за спринцовки без предпазител за иглата. Опаковките с блистер са предназначени за отделни спринцовки с предварително фиксиран предпазител за иглата

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Ако е необходимо Ассофил може да се разреди в 5% глюкоза. Разреждането до крайна концентрация по-ниска от 0,2 MU (2 µg) на милилитър не се препоръчва при никакви

обстоятелства.

Преди употреба разтворът трябва да се провери визуално. Трябва да се използват само бистри разтвори без наличие на видими частици. Да не се разклаща.

При пациенти, лекувани с филграстим, разреден до концентрации под 1,5 MU (15 µg) на милилитър, е необходимо добавянето на човешки серумен албумин (HSA) до постигане на крайна концентрация 2 mg/ml. Пример: В крайния инжекционен обем от 20 ml, общи дози филграстим под 30 MU (300 µg) трябва да се прилагат с добавен 0,2 ml разтвор на човешки албумин 200 mg/ml (20%).

Ассофил не съдържа консервант. С оглед на евентуален риск от микробно замърсяване, предварително напълнените с Ассофил спринцовки са само за еднократна употреба.

Когато е разреден в 5% разтвор на глюкоза, Ассофил е съвместим със стъкло и редица пластмаси, в това число PVC, полиолефин (съполимер на полипропилен и полиетилен) и полипропилен.

Използване на предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата

Предпазителят служи да покрие иглата след инжектирането, за да се избегне нараняване от убождане. Той не повлиява нормалното функциониране на спринцовката. Натискайки буталото, **притиснете здраво** към кожата в края на инжектирането, за да е сигурно, че цялото съдържимо на спринцовката е инжектирано. Дръжте кожата здраво, докато инжектирането приключи. Дръжте спринцовката неподвижна и бавно повдигнете палеца си от главата на буталото. Буталото ще се движи нагоре заедно с палеца Ви, пружината ще се задейства и иглата ще се изтегли от мястото на инжектиране в предпазителя на иглата.

Използване на предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата

Приложете дозата според стандартния протокол.

Не използвайте предварително напълнена спринцовка, ако е била изпускана на твърда повърхност.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

EU/1/14/946/34
EU/1/14/946/35
EU/1/14/946/36

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18.09.2014 г.

Дата на последно подновяване: 12 юни 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологичноактивното(ите) вещество(а)

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

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Нидерландия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- По искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в

съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Външна картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ассофил 30 МУ/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор
филграстим

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка спринцовка съдържа 30 МУ филграстим в 0,5 ml (0,6 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Оцетна киселина, натриев хидроксид, сорбитол (Е420), полисорбат 80 и вода за инжекции. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 предварително напълнена спринцовка (0,5 ml) + 1 тампон, напоен със спирт
“5 предварително напълнени спринцовки (0,5 ml) + 5 тампона, напоени със спирт”
“3 предварително напълнени спринцовки (0,5 ml) + 3 тампона, напоени със спирт”
“10 предварително напълнени спринцовки (0,5 ml) + 10 тампона, напоени със спирт”

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократна употреба.
Подкожно или интравенозно приложение
Да не се разклаща.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

Съхранявайте спринцовката в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/946/001 - 1 предварително напълнена спринцовка
EU/1/14/946/002 - 5 предварително напълнени спринцовки
EU/1/14/946/006 - 3 предварително напълнени спринцовки
EU/1/14/946/009 - 10 предварително напълнени спринцовки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Accofil 30 MU/0,5 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Външна картонена опаковка – Предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглатав блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Асcofil 30 MU/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор
филграстим

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка спринцовка съдържа 30 MU филграстим в 0,5 ml(0,6 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Оцетна киселина, натриев хидроксид, сорбитол (E420), полисорбат 80 и вода за инжекции. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 предварително напълнена спринцовка (0,5 ml) + 1 тампон, напоен със спирт
“3 предварително напълнени спринцовки (0,5 ml) + 3 тампона, напоени със спирт”
“5 предварително напълнени спринцовки (0,5 ml) + 5 тампона, напоени със спирт”
“10 предварително напълнени спринцовки (0,5 ml) + 10 тампона, напоени със спирт”
“7 предварително напълнени спринцовки (0,5 ml) + 7 тампона, напоени със спирт”

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократна употреба.
Подкожно или интравенозно приложение
Да не се разклаща.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Съхранявайте спринцовката в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/946/005 – 1 предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата
EU/1/14/946/008 – 5 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
EU/1/14/946/007 – 3 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
EU/1/14/946/010 – 10 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
EU/1/14/946/017 – 7 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Accofil 30 MU/0,5 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Accofil 30 MU/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор
филграстим
s.c./i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,5 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Външна картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ассофил 48 MU/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор
филграстим

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка спринцовка съдържа 48 MU филграстим в 0,5 ml (0,96 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Оцетна киселина, натриев хидроксид, сорбитол (E420), полисорбат 80 и вода за инжекции. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 предварително напълнена спринцовка (0,5 ml) + 1 тампон, напоен със спирт
“5 предварително напълнени спринцовки (0,5 ml) + 5 тампона, напоени със спирт”
“3 предварително напълнени спринцовки (0,5 ml) + 3 тампона, напоени със спирт”
“10 предварително напълнени спринцовки (0,5 ml) + 10 тампона, напоени със спирт”

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократна употреба
Подкожно или интравенозно приложение
Да не се разклаща.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

Съхранявайте спринцовката в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/946/003- 1 предварително напълнена спринцовка
EU/1/14/946/004- 5 предварително напълнени спринцовки
EU/1/14/946/012 - 3 предварително напълнени спринцовки
EU/1/14/946/015 -10 предварително напълнени спринцовки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Accofil 48 MU/0,5 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Външна картонена опаковка – Предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата в блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Асcofil 48MU/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор
филграстим

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка спринцовка съдържа 48 MU филграстим в 0,5 ml (0,96 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Оцетна киселина, натриев хидроксид, сорбитол (E420), полисорбат 80 и вода за инжектиране.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 предварително напълнена спринцовка (0,5 ml) + 1 тампон, напоен със спирт
“5 предварително напълнени спринцовки (0,5 ml) + 5 тампона, напоени със спирт”
“3 предварително напълнени спринцовки (0,5 ml) + 3 тампона, напоени със спирт”
“10 предварително напълнени спринцовки (0,5 ml) + 10 тампона, напоени със спирт”
“7 предварително напълнени спринцовки (0,5 ml) + 7 тампона, напоени със спирт”

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократна употреба.
Подкожно или интравенозно приложение.
Да не се разклаща.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Съхранявайте спринцовката в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/946/011 – 1 предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата
EU/1/14/946/014 – 5 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
EU/1/14/946/013 – 3 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
EU/1/14/946/016 – 10 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
EU/1/14/946/018 – 7 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Accofil 48 MU/0,5 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Accofil 48 MU/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор
филграстим
s.c./i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,5 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Външна картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ассофил 12 МУ/0,2 ml инжекционен/инфузионен разтвор
филгастрим

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка спринцовка съдържа 12 МУ филгастрим в 0,2 ml (0,6 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Оцетна киселина, натриев хидроксид, сорбитол (Е420), полисорбат 80 и вода за инжекции. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 предварително напълнена спринцовка (0,2 ml) + 1 тампон, напоен със спирт
“5 предварително напълнени спринцовки (0,2 ml) + 5 тампона, напоени със спирт”
“3 предварително напълнени спринцовки (0,2 ml) + 3 тампона, напоени със спирт”
“10 предварително напълнени спринцовки (0,2 ml) + 10 тампона, напоени със спирт”

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократна употреба.
Подкожно или интравенозно приложение
Да не се разклаща.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

Съхранявайте спринцовката в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/946/019 – 1 предварително напълнена спринцовка
EU/1/14/946/020 – 3 предварително напълнени спринцовки
EU/1/14/946/021 – 5 предварително напълнени спринцовки
EU/1/14/946/022 – 10 предварително напълнени спринцовки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Accofil 12 MU/0,2 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Външна картонена опаковка – Предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата в блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Асcofil 12 MU/0,2 ml инжекционен/инфузионен разтвор
филгастрим

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка спринцовка съдържа 12 MU филгастрим в 0,2 ml (0,6 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Оцетна киселина, натриев хидроксид, сорбитол (E420), полисорбат 80 и вода за инжекции. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 предварително напълнена спринцовка (0,2 ml) + 1 тампон, напоен със спирт
“3 предварително напълнени спринцовки (0,2 ml) + 3 тампона, напоени със спирт”
“5 предварително напълнени спринцовки (0,2 ml) + 5 тампона, напоени със спирт”
“10 предварително напълнени спринцовки (0,2 ml) + 10 тампона, напоени със спирт”
“7 предварително напълнени спринцовки (0,2 ml) + 7 тампона, напоени със спирт”

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократна употреба.
Подкожно или интравенозно приложение.
Да не се разклаща.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Съхранявайте спринцовката в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/946/023 – 1 предварително напълнена спринцовка
EU/1/14/946/024 – 3 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
EU/1/14/946/025 – 5 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
EU/1/14/946/026 – 7 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
EU/1/14/946/027 – 10 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Accofil 12 MU/0,2 mL

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Accofil 12 MU/0,2 ml инжекционен/инфузионен разтвор
филгастрим
s.c/i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦА

0,2 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Външна картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ассофил 70 МУ/0,73 ml инжекционен/инфузионен разтвор
филгастрим

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка спринцовка съдържа 70 МУ филгастрим в 0,73 ml (0,96 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Оцетна киселина, натриев хидроксид, сорбитол (Е420), полисорбат 80 и вода за инжекции. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 предварително напълнена спринцовка (0,73 ml) + 1 тампон, напоен със спирт
“5 предварително напълнени спринцовки (0,73 ml) + 5 тампона, напоени със спирт”
“3 предварително напълнени спринцовки (0,73 ml) + 3 тампона, напоени със спирт”
“10 предварително напълнени спринцовки (0,73 ml) + 10 тампона, напоени със спирт”

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократна употреба.
Подкожно или интравенозно приложение.
Да не се разклаща.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

Съхранявайте спринцовката в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/946/028 – 1 предварително напълнени спринцовки
EU/1/14/946/029 – 3 предварително напълнени спринцовки
EU/1/14/946/030 – 5 предварително напълнени спринцовки
EU/1/14/946/031 – 10 предварително напълнени спринцовки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Accofil 70 MU/0,73 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Външна картонена опаковка – Предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата в блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Асcofil 70 MU/0,73 ml инжекционен/инфузионен разтвор
филгастрим

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка спринцовка съдържа 70 MU филгастрим в 0,73 ml (0,96 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Оцетна киселина, натриев хидроксид, сорбитол (E420), полисорбат 80 и вода за инжекции. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 предварително напълнена спринцовка (0,73 ml) + 1 тампон, напоен със спирт
“3 предварително напълнени спринцовки (0,73 ml) + 3 тампона, напоени със спирт”
“5 предварително напълнени спринцовки (0,73 ml) + 5 тампона, напоени със спирт”
“10 предварително напълнени спринцовки (0,73 ml) + 10 тампона, напоени със спирт”
“7 предварително напълнени спринцовки (0,73 ml) + 7 тампона, напоени със спирт”

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократна употреба.
Подкожно или интравенозно приложение.
Да не се разклаща.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Съхранявайте спринцовката в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/946/032 – 1 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
EU/1/14/946/033 – 3 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
EU/1/14/946/034 – 5 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
EU/1/14/946/035 – 7 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
EU/1/14/946/036 – 10 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Accofil 70 MU/0,73 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Accofil 70 MU/0,73 ml инжекционен/инфузионен разтвор
филгастрим
s.c/i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦА

0,73 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Accofil 30 MU/0,5 ml (0,6 mg/ml) инжекционен/инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка филграстим (filgrastim)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го претостъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Accofil и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Accofil
3. Как да използвате Accofil
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Accofil
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Accofil и за какво се използва

Какво представлява Accofil

Accofil е растежен фактор за белите кръвни клетки (гранулоцит-колониостимулиращ фактор) и принадлежи към група лекарства, наречени цитокини. Растежните фактори са протеини, които се образуват естествено в организма, но могат да се произведат и с помощта на биотехнологии за употреба като лекарство. Accofil действа, като стимулира костния мозък да произвежда повече бели кръвни клетки.

Намаляване на броя на белите кръвни клетки (неутропения) може да възникне поради различни причини, при което намалява способността на организма да се бори с инфекцията. Accofil стимулира костния мозък да произвежда бързо нови бели кръвни клетки.

Accofil може да се използва:

- за увеличаване на броя на белите кръвни клетки след лечение с химиотерапия, за подпомагане предотвратяването на инфекции;
- за увеличаване на броя на белите кръвни клетки след трансплантация на костен мозък, за предотвратяването на инфекции;
- преди химиотерапия с високи дози с цел стимулиране на производството на повече стволови клетки от костния мозък, които могат да бъдат събрани и върнати обратно след лечението. Те могат да бъдат взети от Вас или от донор. Стволовите клетки ще бъдат върнати след това в костния мозък, за да произведат кръвни клетки;
- за увеличаване на броя на белите кръвни клетки, ако страдате от тежка хронична неутропения, за предотвратяване на инфекции;
- при пациенти с напреднала ХИВ инфекция, което ще помогне за намаляване на риска от инфекции.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Accofil

Не използвайте Асcofil

- ако сте алергични към филграстим или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да използвате Асcofil:

Моля, информирайте Вашия лекар преди да започнете лечение, **ако имате:**

- Сърповидноклетъчна анемия, тъй като Асcofil може да предизвика сърповидноклетъчна криза.
- Алергия към естествен каучук (латекс). Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа сух естествен каучук (производно на латекс), който може да причини алергична реакция.
- Остеопороза (костно заболяване).

Моля, информирайте незабавно Вашия лекар по време на лечението с Асcofil, ако:

- Получите болка в горната лява част на корема, болка под лявата част на гръдния кош или в горната част на лявото рамо (това може да са симптоми на уголемена слезка (спленомегалия) или възможна руптура на слезката).
- Забележите необичайно кървене или посиняване (това може да са симптоми на понижен брой тромбоцити (тромбоцитопения), с намалена способност на кръвта да се съсирва).
- Имате внезапни признаци на алергия, като обрив, сърбеж или уртикария по кожата, подуване на лицето, устните, езика или други части на тялото, задух, хрипове или затруднено дишане, тъй като това може да са признаци на тежка алергична реакция (свръхчувствителност).
- Имате подуване на лицето или глезените, кръв в урината или кафяво оцветяване на урината, или забележите, че уринирате по-малко от обичайното (гломерулонефрит).
- Имате симптоми на възпаление на аортата (големият кръвоносен съд, който пренася кръвта от сърцето към останалата част на тялото), което се съобщава рядко при ракови болни пациенти и при здрави донори. Симптомите могат да включват треска, коремна болка, неразположение, болка в гърба и повишени маркери на възпалението. Информирайте Вашия лекар, ако получите тези симптоми.

Загуба на отговор към филграстим

Ако при Вас се получи загуба на отговор или неуспех при поддържане на отговор при лечение с филграстим, Вашият лекар ще изследва причините за това, включително дали сте развили антитела, които неутрализират действието на филграстим.

Вашият лекар може да поиска да Ви наблюдава внимателно, вижте точка 4 от листовката.

Ако сте пациент с тежка хронична неутропения, може да сте изложени на риск от развитие на рак на кръвта (левкемия, миелодиспластичен синдром (MDS)). Трябва да разговаряте с лекаря си за рисковете да развиете злокачествени заболявания на кръвта и какви изследвания трябва да бъдат направени. Ако развиете или има вероятност да развиете злокачествени заболявания на кръвта, не трябва да използвате Асcofil, освен ако не получите указания за това от лекаря си. Ако сте донор на стволови клетки, трябва да сте на възраст между 16 и 60 години.

Обърнете специално внимание при употребата на други продукти, които стимулират белите кръвни клетки

Асcofil е представител на група продукти, които стимулират производството на бели кръвни клетки. Медицинският специалист, който се грижи за Вас, трябва винаги да записва точния продукт, който използвате.

Други лекарства и Асcofil

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност и кърмене

Ассофил не е проучван при бременни жени и кърмачки.

Ассофил не се препоръчва по време на бременност.

Важно е да кажете на Вашия лекар, ако:

- сте бременна или кърмите;
- мислите, че може би сте бременна или
- планирате да имате бебе.

Ако забременеете по време на лечението с Ассофил, моля, информирайте Вашия лекар.

Ако използвате Ассофил, трябва да спрете да кърмите, освен ако Вашият лекар не Ви посъветва друго.

Шофиране и работа с машини

Ассофил може да повлияе в малка степен способността Ви за шофиране и работа с машини. Това лекарство може да предизвика замаяност. Препоръчително е да изчакате и да видите как се чувствате, след като сте приели Ассофил преди шофиране или работа с машини.

Ассофил съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Ассофил съдържа сорбитол

Това лекарство съдържа 50 mg сорбитол във всеки ml. Сорбитолът е източник на фруктоза. Ако Вие (или Вашето дете) имате наследствена непоносимост към фруктоза (ННФ), рядко генетично заболяване, не трябва да Ви се прилага това лекарство. Пациентите с ННФ не могат да разграждат фруктоза, което може да причини сериозни нежелани реакции.

Трябва да информирате Вашия лекар, преди да Ви бъде приложено това лекарство, ако Вие (или Вашето дете) имате ННФ или ако Вашето дете вече не може да приема сладки храни или напитки, защото му прилошава, повръща или получава неприятни усещания като подуване на стомаха, коремни спазми или диария.

Алергия към естествен каучук (латекс). Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа сух естествен каучук (производно на латекс), който може да предизвика тежка алергична реакция.

3. Как да използвате Ассофил

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Как се прилага Ассофил и какво количество трябва да използвам?

Ассофил обикновено се прилага като ежедневна инжекция непосредствено под кожата (наричана подкожна инжекция). Той може да се прилага и като ежедневна бавна инжекция във вената (наричана интравенозна инфузия). Обичайната доза варира в зависимост от заболяването и телното Ви. Вашият лекар ще Ви каже какво количество Ассофил трябва да използвате.

Пациенти с трансплантация на костен мозък след химиотерапия:

Обикновено първата доза Асофил ще Ви бъде приложена най-малко 24 часа след химиотерапията и поне 24 часа след като сте били подложени на костномозъчна трансплантация.

Вие или хората, които се грижат за Вас, може да бъдете обучени как да прилагате подкожните инжекции, за да може да продължи лечението в домашни условия. Не трябва обаче да се опитвате да извършвате това, преди първо да сте подходящо обучени от Вашия медицински специалист.

Колко време ще трябва да използвам Асофил?

Ще трябва да използвате Асофил, докато броят на белите Ви кръвни клетки се нормализира. Ще се правят редовни кръвни изследвания, за да се следи броят на белите кръвни клетки в организма Ви. Вашият лекар ще Ви каже колко дълго ще трябва да използвате Асофил.

Употреба при деца

Асофил се използва за лечение на деца, които са на химиотерапия или страдат от много нисък брой бели кръвни клетки (неутропения). Дозировката при деца на химиотерапия е същата като при възрастни.

Инструкции за самостоятелно инжектиране

Този раздел съдържа информацията относно това, как сами да си направите инжекция Асофил. Важно е да не се опитвате да си правите сами инжекция преди да сте получили специално обучение от Вашия лекар или медицинска сестра. Ако не сте сигурни относно самостоятелното инжектиране или имате някакви въпроси, моля поискайте помощ от Вашия лекар или медицинска сестра.

Как да си поставя сам инжекцията Асофил?

Трябва да си поставите инжекцията точно под кожата. Това се нарича подкожна инжекция. Необходимо е поставянето на инжекцията да се извършва приблизително по едно и също време всеки ден.

Това, от което се нуждаете

За да си направите подкожна инжекция се нуждаете от:

- предварително напълнена спринцовка Асофил;
- тампон, напоен със спирт.

Какво трябва да направя преди да си инжектирам подкожно Асофил?

Уверете се, че капачката на иглата остава на спринцовката до момента, в който сте готови да инжектирате.

- а. Извадете предварително напълнената спринцовка Асофил от хладилника.
- б. Проверете срока на годност върху етикета на предварително напълнената спринцовка (Годен до:). Не използвайте, ако датата е след последния ден от посочения месец или ако продуктът е бил държан извън хладилника за повече от 15 дни или е с изтекъл срок.
- в. Проверете външния вид на Асофил. Той трябва да представлява бистра и безцветна течност. Не трябва да го използвате, ако съдържа видими частици.
- г. За да Ви е по-малко неприятно, оставете предварително напълнената спринцовка за 30 минути да достигне стайна температура или я задръжте внимателно в ръка за няколко минути. Не загрявайте Асофил по никакъв друг начин (например не го загрявайте в микровълнова печка или в гореща вода).
- д. *Старателно измийте ръцете си.*
- е. Изберете удобно, добре осветено място и поставете всичко необходимо на достъпно разстояние (предварително напълнената спринцовка Асофил и тампон, напоен със спирт).

Как да подготвя своята инжекция Асофил?

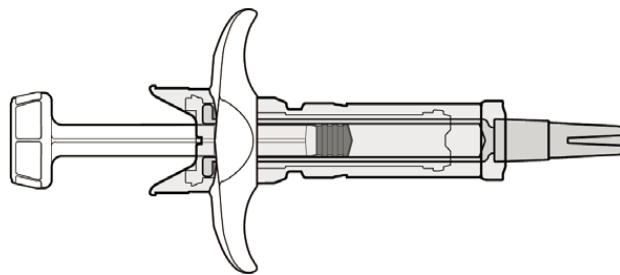
Преди да си инжектирате Асофил, трябва да направите следното:

Не използвайте предварително напълнена спринцовка, ако е била изпусната на твърда повърхност.

Стъпка 1: Проверете целостта на системата

- Уверете се, че системата е със запазена цялост/не е повредена. Не използвайте продукта, ако преди употреба забележите някакви повреди (счупване на спринцовката или предпазителя на иглата) или има липсващи компоненти и ако предпазителят на иглата се намира в позиция, в която обезопасява иглата, както е показано на фигура 9, защото това показва, че системата вече е използвана. Като цяло, продуктът не трябва да се използва, ако не отговаря на фигура 1. Ако е така, изхвърлете продукта в контейнер за биологични (остри) отпадъци.

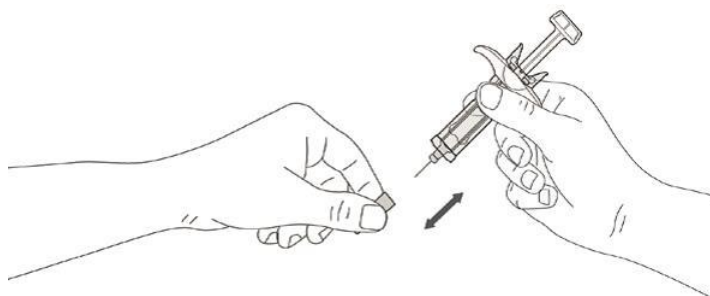
Фигура 1



Стъпка 2: Отстранете капачката на иглата

1. Отстранете защитната капачка, както е показано на фигура 2. Хванете тялото на предпазителя на иглата с едната ръка, като върхът на иглата е насочен далеч от Вас, без да докосвате буталото. Издърпайте капачката на иглата право напред с другата ръка. След отстраняване, изхвърлете капачката на иглата в контейнер за биологични (остри) отпадъци.
2. Може да забележите малко въздушно мехурче в предварително напълнената спринцовка. Не е необходимо да отстранявате мехурчето въздух преди да инжектирате. Инжектирането на разтвора с въздушното мехурче е безвредно.
3. Спринцовката може да съдържа повече течност, отколкото Ви е необходимо. Използвайте скалата върху резервоара на спринцовката, както следва, за да определите правилната доза Асcofil, която е предписал Вашият лекар. Изгласкайте ненужното количество течност като натиснете буталото до цифрата (ml) върху спринцовката, която отговаря на предписаната от Вашия лекар доза.
4. Проверете отново, за да се уверите, че дозата Асcofil в спринцовката е точна.
5. Сега можете да използвате предварително напълнената спринцовка.

Фигура 2

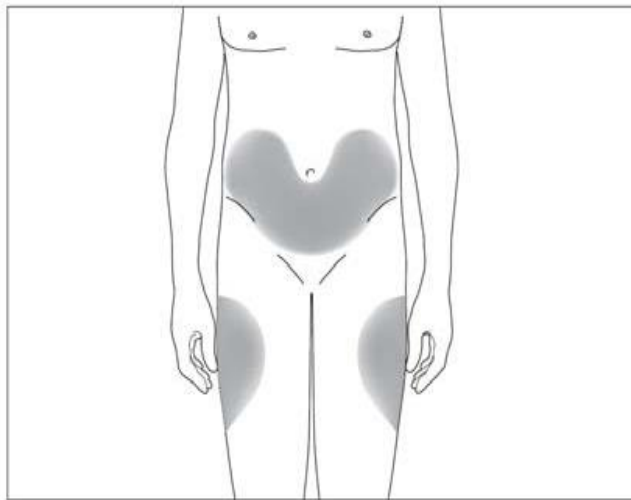


Къде трябва да си поставя инжекцията?

Най-подходящите места за самостоятелно поставяне на инжекцията са:

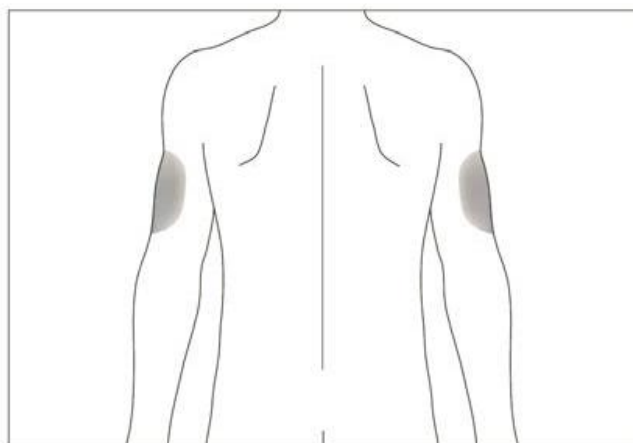
- горната част на бедрата; и
- корема, с изключение на участъка около пъпа (вижте фигура 3)

Фигура 3



Ако някой друг Ви поставя инжекцията, може да използва и задната част на ръцете Ви (вижте фигура 4).

Фигура 4



Добре е да променяте мястото на инжектиране всеки ден, за да избегнете риска от болезненост на местата, където инжектирате.

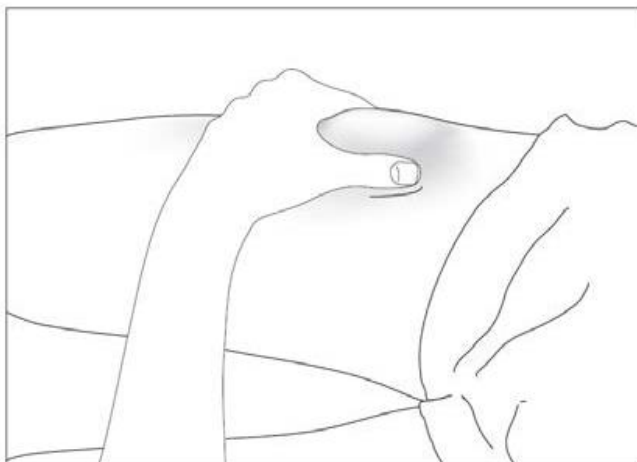
Стъпка 3: Въведете иглата

- Леко захванете кожна гънка на мястото на инжектиране с една ръка;
- С другата ръка вкарайте иглата на мястото на инжектиране, без да докосвате главата на буталото (под ъгъл 45-90 градуса) (вижте фигура 6 и 7).

Как да си поставя инжекцията?

Дезинфектирайте мястото на инжектиране с тампон, напоен със спирт и захванете кожна гънка между палеца и показалеца си, без да притискате (вижте фигура 5).

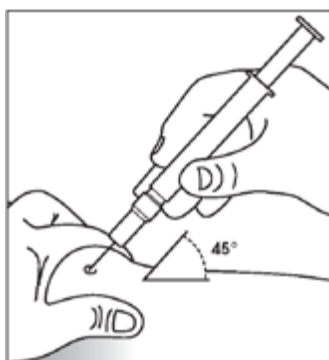
Фигура 5



Предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата

- Въведете иглата изцяло в кожата, както е показано от Вашия лекар или медицинска сестра (вижте фигура 6).
- Издърпайте леко буталото, за да проверите дали няма прободен кръвоносен съд. Ако видите кръв в спринцовката, извадете иглата и я поставете на друго място.
- Като държите кожата захваната през цялото време, натиснете буталото бавно и равномерно до инжектиране на цялата доза и до края на хода на буталото. Не отпускате натиска върху буталото!
- Инжектирайте само дозата, предписана от Вашия лекар.
- След инжектирането на течността, отстранете иглата, като поддържате натиска върху буталото и след това отпуснете кожата си.
- Поставете използваната спринцовка в контейнера за изхвърляне. Използвайте всяка спринцовка само за една инжекция.

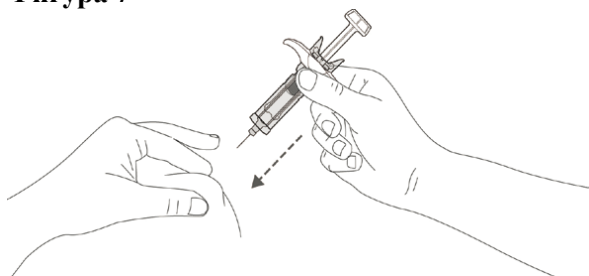
Фигура 6



Предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата

1. Въведете изцяло иглата в кожата, както е показано от Вашия лекар или медицинска сестра.
2. Издърпайте леко буталото, за да се уверите, че не сте прободили кръвоносен съд. Ако забележите кръв в спринцовката, извадете иглата и я въведете в друг участък.
3. Инжектирайте само дозата, предписана от Вашия лекар като следвате инструкциите по-долу.

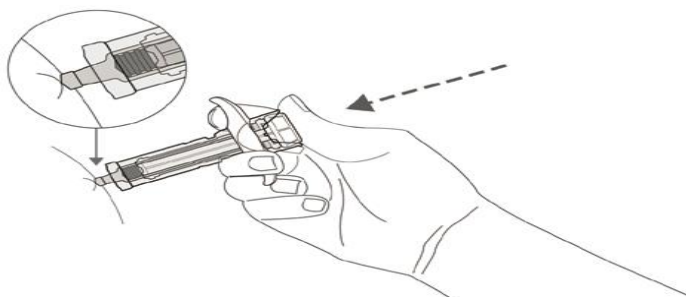
Фигура 7



Стъпка 4: Инжектиране

Поставете палеца върху главата на буталото. Натискайки буталото, **притиснете здраво** към кожата в края на инжектирането, за да е сигурно, че цялото съдържимо на спринцовката е инжектирано (вижте фигура 8). Дръжте кожата здраво, докато инжектирането приключи.

Фигура 8



Стъпка 5: Защита на иглата

Системата за обезопасяване на иглата ще се активира след като буталото е напълно натиснато:

- Дръжте спринцовката неподвижна и бавно повдигнете палеца си от главата на буталото;
- Буталото ще се движи нагоре заедно с палеца Ви, пружината ще се задейства и иглата ще се изтегли от мястото на инжектиране в предпазителя на иглата (вижте фигура 9).

Фигура 9



Запомнете

Ако имате някакви проблеми, моля не се страхувайте да помолите Вашия лекар или медицинската сестра за помощ и съвет.

Изхвърляне на използваните спринцовки

Предпазителят за иглата предпазва от наранявания от убождане след употреба, така че не са необходими специални предпазни мерки при изхвърляне. Изхвърлете спринцовката, както е указано от Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Accofil

Не увеличавайте дозата, която Ви е предписал Вашият лекар. Ако мислите, че сте инжектирали повече отколкото трябва, свържете се с Вашия лекар възможно най-скоро.

Ако сте пропуснали да използвате Accofil

Ако сте пропуснали инжекция или сте инжектирали твърде малко, свържете се с Вашия лекар възможно най-скоро. Не прилагайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Моля, незабавно кажете на Вашия лекар по време на лечението:

- ако получите алергична реакция, включително слабост, спад на кръвното налягане, затруднено дишане, оток на лицето (анафилаксия), кожен обрив, сърбящ обрив (уртикария), оток на лицето, устните, устата, езика или гърлото (ангиоедем) и задух (диспнея). При онкологични пациенти често се наблюдава свръхчувствителност;
- ако имате кашлица, повишена температура и затруднено дишане (диспнея), тъй като това може да бъде признак на остър респираторен дистрес синдром при възрастни (ARDS). ARDS е нечест при онкологични пациенти;
- ако получите увреждане на бъбреците (гломерулонефрит). При пациенти, които са получавали филграстим, е наблюдавано увреждане на бъбреците. Незабавно кажете на Вашия лекар, ако имате подуване на лицето и глезените, кръв в урината или кафяво оцветена урина, или забележите, че отделяте по-малко урина от обикновено;
- ако получите болка в горната лява част на корема (абдоминална болка), болка в лявото подребрие или болка в горната част на рамото, тъй като може да имате проблем със слезката (уголемяване на слезката (спленомегалия) или руптура на слезката);
- ако се лекувате за тежка хронична неутропения и имате кръв в урината (хематурия). Вашият лекар може периодично да изследва урината Ви, ако имате тази нежелана реакция или ако в урината Ви се открие белтък (протеинурия);
- ако имате някой от следните или съчетание от следните странични ефекти: отоци или подпухналост, които може да са свързани с по-рядко уриниране, затруднено дишане, подуване на корема и усещане за пълнота, и общо чувство на умора. По принцип, тези симптоми се развиват скоротечно.

Възможно е това да са симптоми на състояние, наречено „синдром на пропускливост на капилярите“, при който кръвта изтича от малките кръвоносни съдове в организма и се налага спешна медицинска помощ.

- ако имате комбинация от някой от следните симптоми:
 - висока температура, треперене или усещане за много студено, ускорена сърдечна честота, объркване или дезориентация, задух, много силна болка или дискомфорт и лепкава или потна кожа.

Това може да са симптоми на състояние, наречено „сепсис“ (наричано още „отравяне на кръвта“), тежка инфекция с възпалителен отговор на цялото тяло, която може да бъде животозастрашаваща и се нуждае от спешна медицинска помощ.

Честа нежелана лекарствена реакция към Асофил е болката в мускулите или костите Ви (мускуло-скелетна болка), която може да бъде облекчена с прием на стандартни болкоуспокояващи лекарства (аналгетици). При пациенти, подложени на трансплантация на стволови клетки или костномозъчна трансплантация, е възможно да се развие реакция на присадката срещу приемателя (GvHD) – това е реакция на донорските клетки срещу пациента, който получава трансплантата; белезите и симптомите включват обрив по дланите и ходилата и язви и рани в устата, червата, черния дроб, кожата или очите, белите дробове, вагината и ставите.

При здрави донори на стволови клетки може да се наблюдава повишаване на броя на белите кръвни клетки (левкоцитоза) и понижаване на броя на тромбоцитите, което намалява способността на кръвта да се съсирва (тромбоцитопения), и те ще бъдат проследявани от Вашия лекар.

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- повръщане
- гадене
- необичаен косопад или изтъняване на косата (алопеция)
- умора
- болезненост и оток на лигавицата на храносмилателната система от устата до ануса (възпаление на лигавиците)
- намаляване на броя на тромбоцитите, което намалява способността на кръвта да се съсирва (тромбоцитопения)
- нисък брой на червени кръвни клетки (анемия)
- висока температура (пирексия)
- главоболие
- диария

Чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 100 души):

- възпаление на белия дроб (bronхит)
- инфекция на горните дихателни пътища
- инфекция на пикочните пътища
- намален апетит
- проблеми със съня (безсъние)
- замаяност
- понижено чувство на чувствителност, особено по кожата (хипоестезия)
- вкочаненост или изтръпване на ръцете или краката (парестезия)
- ниско кръвно налягане (хипотония)
- високо кръвно налягане (хипертония)
- кашлица
- изкашляне на кръв (хемоптиза)
- болка в устата и гърлото (орофарингеална болка)
- кървене от носа (епистаксис)
- запек
- болка в устата
- уголемяване на черния дроб (хепатомегалия)
- обрив
- зачервяване на кожата (еритема)
- мускулен спазъм
- болка при уриниране (дизурия)
- болка в гръдния кош
- болка
- обща слабост (астения)
- общо неразположение
- подуване на китките на ръцете и ходилата на краката (периферен оток)

- повишаване на някои ензими в кръвта
- промени в химичните показатели на кръвта
- реакция, свързана с трансфузията (преливането)

Нечести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 1 000 души):

- повишаване на броя на белите кръвни клетки (левкоцитоза)
- алергична реакция (свърхчувствителност)
- отхвърляне на трансплантиран костен мозък (реакция на присадката срещу приемателя)
- високо ниво на пикочна киселина в кръвта, което може да причини подагра (хиперурикемия) (повишена пикочна киселина в кръвта)
- увреждане на черния дроб, причинено от запушване на малките вени в черния дроб (вено-оклузивно заболяване)
- белите дробове не функционират както трябва, причинявайки задух (респираторна недостатъчност)
- подуване и/или течност в белите дробове (белодробен оток)
- възпаление на белите дробове (интерстициално белодробно заболяване)
- аномалии, открити при рентгенова снимка на белите дробове (белодробна инфилтрация)
- кървене от белия дроб (белодробен кръвоизлив)
- липса на абсорбция на кислород в белия дроб (хипоксия)
- неравен кожен обрив (макуло-папулозен обрив)
- заболяване, което причинява по-слаба плътност на костите, прави костите по-слаби, по-крехки и е възможно счупване (остеопороза)
- реакция на мястото на инжектиране

Редки нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 000 души):

- възпаление на аортата (големият кръвоносен съд, който пренася кръвта от сърцето към останалата част на тялото), вижте точка 2
- силна болка в костите, гръдния кош, червата или ставите (сърповидно-клетъчна анемия с криза)
- внезапна животозастрашаваща алергична реакция (анафилактична реакция)
- болка и подуване на ставите, подобно на подагра (псевдоподагра)
- промяна в начина, по който се регулират течностите в организма, което може да доведе до подпухване (нарушения в обема на течностите)
- възпаление на кръвоносните съдове в кожата (кожен васкулит)
- лилави надигнати болезнени рани по крайниците и понякога по лицето и шията с повишена температура (Синдром на Sweets)
- влошаване на ревматоидния артрит
- необичайни промени в урината
- намалена костна плътност

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно [чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Accofil

Лекарството да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и предварително напълнената спринцовка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C). Да не се замразява.

Спринцовката може да се извади от хладилника и да се остави на стайна температура (не повече от 25°C) за еднократен период, който завършва в рамките на обозначения срок на годност, в продължение на максимум 15 дни. В края на този период, продуктът не трябва да се поставя обратно в хладилника, а трябва да се изхвърли.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте това лекарство, ако забележите мътнина, промяна в цвета му или частици в него.

Не поставяйте обратно капачето върху използваните игли, тъй като може да се убодете. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Accofil

- Активното вещество е филграстим. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 30 милиона единици (300 микрограма) филграстим в 0,5 ml, съответстващо на 0,6 mg/ml.
- Другите съставки са оцетна киселина, натриев хидроксид, сорбитол (E420), полисорбат 80 и вода за инжекции.

Как изглежда Accofil и какво съдържа опаковката

Accofil представлява бистър, безцветен инжекционен или инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка, градуирана от 0,1 ml до 1 ml с 1/40 деления върху тялото на спринцовката, с инжекционна игла. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,5 ml разтвор.

Accofil се предлага в опаковки, съдържащи 1, 3, 5, 7 и 10 предварително напълнени спринцовки, със или без предварително фиксиран предпазител за иглата, и тампони, напоени със спирт.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Нидерландия

Дата на последно преразглеждане на листовката:

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Ассофил не съдържа консерванти. Поради потенциалната опасност от микробна контаминация, спринцовките Ассофил са предназначени само за еднократна употреба.

Случайното излагане на минусови температури за период до 48 часа не повлиява отрицателно стабилността на Ассофил. Ако излагането е било за период от време повече от 48 часа или съдържанието е замръзвало повече от един път, Ассофил НЕ трябва да се използва.

С цел да се подобри проследяемостта на гранулоцит-колониостимулиращите фактори (G-CSF), името (Ассофил) и партидният номер на приложения продукт трябва да бъдат ясно записани в картоната на пациента.

Ассофил не трябва да се разрежда с разтвор на натриев хлорид. Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените по-долу. Разределеният филграстим може да полепне по стъкло и пластмасови материали, ако не е разреден поначина, указан по-долу.

Ако е необходимо, Ассофил може да се разрежда в 5% глюкоза. Разреждане до крайна концентрация под 0,2 MU (2 µg) на ml не се препоръчва при никакви обстоятелства.

Преди употреба разтворът трябва да се провери визуално. Трябва да се използват само бистри разтвори без наличие на видими частици.

При пациенти, лекувани с филграстим, разреден до концентрации под 1,5 MU (15 µg) на ml, е необходимо добавянето на човешки серумен албумин (HSA) до постигане на крайна концентрация 2 mg/ml. Пример: В крайния инжекционен обем от 20 ml, общи дози филграстим под 30 MU (300 µg) трябва да се прилагат с добавен 0,2 ml разтвор на човешки албумин 200 mg/ml (20%).

Разреден в 5% глюкоза, Ассофил е съвместим със стъкло и редица пластмаси, в това число PVC, полиолефин (съполимер на полипропилен и полиетилен) и полипропилен.

След разреждане

Доказана е химична и физична стабилност на разредения инфузионен разтвор при употреба за период от 30 часа при 25°C ± 2°C. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 30 часа при температура 25°C ± 2°C, освен когато разтварянето е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

Използване на предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата

Предпазителът за иглата покрива иглата след инжектирането, за да се избегне нараняване от убождане. Той не повлиява нормалното функциониране на спринцовката. Натиснете буталото и **упражнете силен натиск** в края на инжектирането, за да сте сигурни, че спринцовката е изпразнена напълно. Задръжте здраво кожата, докато инжектирането приключи. Придържайте спринцовката неподвижна и бавно повдигнете палеца си от буталото. Буталото ще се движи нагоре с палеца Ви и пружината ще прибере иглата от мястото на прилагане в предпазителя на иглата.

Използване на предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата

Приложете дозата според стандартния протокол.

Не използвайте предварително напълнена спринцовка, ако е била изпусната на твърда повърхност.

Изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Асcofil 48 MU/0,5 ml (0,96 mg/ml) инжекционен/инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка филграстим (filgrastim)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Асcofil и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Асcofil
3. Как да използвате Асcofil
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Асcofil
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Асcofil и за какво се използва

Какво представлява Асcofil

Асcofil е растежен фактор за белите кръвни клетки (гранулоцит-колониостимулиращ фактор) и принадлежи към група лекарства, наречени цитокини. Растежните фактори са протеини, които се образуват естествено в организма, но могат да се произведат и с помощта на биотехнологии за употреба като лекарство. Асcofil действа, като стимулира костния мозък да произвежда повече бели кръвни клетки.

Намаляване на броя на белите кръвни клетки (неутропения) може да възникне поради различни причини, при което намалява способността на организма да се бори с инфекцията. Асcofil стимулира костния мозък да произвежда бързо нови бели кръвни клетки.

Асcofil може да се използва:

- за увеличаване на броя на белите кръвни клетки след лечение с химиотерапия, за подпомагане предотвратяването на инфекции;
- за увеличаване на броя на белите кръвни клетки след трансплантация на костен мозък за предотвратяването на инфекции;
- преди химиотерапия с високи дози с цел стимулиране на производството на повече стволови клетки от костния мозък, които могат да бъдат събрани и върнати обратно след лечението. Те могат да бъдат взети от Вас или от донор. Стволовите клетки ще бъдат върнати след това в костния мозък, за да произведат кръвни клетки;
- за увеличаване на броя на белите кръвни клетки, ако страдате от тежка хронична неутропения за предотвратяване на инфекции;
- при пациенти с напреднала ХИВ инфекция, което ще помогне за намаляване на риска от инфекции.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Асофил

Не използвайте Асофил

- ако сте алергични към филграстим или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да използвате Асофил:

Моля, информирайте Вашия лекар преди да започнете лечение, **ако имате:**

- Сърповидноклетъчна анемия, тъй като Асофил може да предизвика сърповидноклетъчна криза.
- Алергия към естествен каучук (латекс). Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа сух естествен каучук (производно на латекс), който може да причини алергична реакция.
- Остеопороза (костно заболяване).

Моля, информирайте незабавно Вашия лекар по време на лечението с Асофил, ако:

- Получите болка в горната лява част на корема, болка под лявата част на гръдния кош или в горната част на лявото рамо (това може да са симптоми на уголемена слезка (спленомегалия) или възможна руптура на слезката).
- Забележите необичайно кървене или посиняване, което може да бъде [(това може да са симптоми на понижен брой тромбоцити (тромбоцитопения)] с намалена способност на кръвта да се съсирва.
- Имате внезапни признаци на алергия, като обрив, сърбеж или уртикария по кожата, подуване на лицето, устните, езика или други части на тялото, задух, хрипове или затруднено дишане, тъй като това може да са признаци на тежка алергична реакция (свръхчувствителност).
- Имате подуване на лицето или глезените, кръв в урината или кафяво оцветяване на урината, или забележите, че уринирате по-малко от обичайното (гломерулонефрит).
- Имате симптоми на възпаление на аортата (големият кръвоносен съд, който пренася кръвта от сърцето към останалата част на тялото), което се съобщава рядко при раково болни пациенти и при здрави донори. Симптомите могат да включват треска, коремна болка, неразположение, болка в гърба и повишени маркери на възпалението. Информирайте Вашия лекар, ако получите тези симптоми.

Загуба на отговор към филграстим

Ако при Вас се получи загуба на отговор или неуспех при поддържане на отговор при лечение с филграстим, Вашият лекар ще изследва причините за това, включително дали сте развили антитела, които неутрализират действието на филграстим.

Вашият лекар може да поиска да Ви наблюдава внимателно, вижте точка 4 от листовката.

Ако сте пациент с тежка хронична неутропения, може да сте изложени на риск от развитие на рак на кръвта (левкемия, миелодиспластичен синдром (MDS)). Трябва да разговаряте с лекаря си за рисковете да развиете злокачествени заболявания на кръвта и какви изследвания трябва да бъдат направени. Ако развиете или има вероятност да развиете злокачествени заболявания на кръвта, не трябва да използвате Асофил, освен ако не получите указания за това от лекаря си. Ако сте донор на стволови клетки, трябва да сте на възраст между 16 и 60 години.

Обърнете специално внимание при употребата на други продукти, които стимулират белите кръвни клетки

Асофил е представител на група продукти, които стимулират производството на бели кръвни клетки. Медицинският специалист, който се грижи за Вас, трябва винаги да записва точния продукт, който използвате.

Други лекарства и Асcofil

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Бременност и кърмене

Асcofil не е проучван при бременни жени и кърмачки.

Асcofil не се препоръчва по време на бременност.

Важно е да кажете на Вашия лекар, ако:

- сте бременна или кърмите;
- мислите, че може би сте бременна или
- планирате да имате бебе.

Ако забременеете по време на лечението с Асcofil, моля, информирайте Вашия лекар.

Ако използвате Асcofil, трябва да спрете да кърмите, освен ако Вашият лекар не Ви посъветва друго.

Шофиране и работа с машини

Асcofil може да повлияе в малка степен способността Ви за шофиране и работа с машини. Това лекарство може да предизвика замаяност. Препоръчително е да изчакате и да видите как се чувствате, след като сте приели Асcofil и преди шофиране или работа с машини.

Асcofil съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Асcofil съдържа сорбитол

Това лекарство съдържа 50 mg сорбитол във всеки ml. Сорбитолът е източник на фруктоза. Ако Вие (или Вашето дете) имате наследствена непоносимост към фруктоза (ННФ), рядко генетично заболяване, не трябва да Ви се прилага това лекарство. Пациентите с ННФ не могат да разграждат фруктоза, което може да причини сериозни нежелани реакции.

Трябва да информирате Вашия лекар, преди да Ви бъде приложено това лекарство, ако Вие (или Вашето дете) имате ННФ или ако Вашето дете вече не може да приема сладки храни или напитки, защото му прилошава, повръща или получава неприятни усещания като подуване на стомаха, коремни спазми или диария.

Алергия към естествен каучук (латекс). Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа сух естествен каучук (производно на латекс), който може да предизвика тежка алергична реакция.

3. Как да използвате Асcofil

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт или медицинска сестра.

Количеството на Асcofil, от което имате нужда, ще зависи от заболяването, за което приемате Асcofil и от телесното Ви тегло.

Как се прилага Асcofil и какво количество трябва да използвам?

Асcofil обикновено се прилага като ежедневна инжекция в непосредствено под кожата (наричана подкожна инжекция). Той може да се прилага и като ежедневна бавна инжекция във вената (наричана интравенозна инфузия). Обичайната доза варира в зависимост от заболяването и теглото Ви. Вашият лекар ще Ви каже какво количество Асcofil трябва да използвате.

Пациенти с трансплантация на костен мозък след химиотерапия:

Обикновено първата доза Асcofil ще Ви бъде приложена най-малко 24 часа след химиотерапията и поне 24 часа след като сте били подложени на костномозъчна трансплантация.

Вие или хората, които се грижат за Вас, може да бъдете обучени как да прилагате подкожните инжекции, за да може да продължи лечението в домашни условия. Не трябва обаче да се опитвате да извършвате това, преди първо да сте подходящо обучени от Вашия медицински специалист.

Колко време ще трябва да използвам Асcofil?

Ще трябва да използвате Асcofil, докато броят на белите Ви кръвни клетки се нормализира. Ще се правят редовни кръвни изследвания, за да се следи броят на белите кръвни клетки в организма Ви. Вашият лекар ще Ви каже колко дълго ще трябва да използвате Асcofil.

Употреба при деца

Асcofil се използва за лечение на деца, които са на химиотерапия или страдат от много нисък брой бели кръвни клетки (неутропения). Дозировката при деца на химиотерапия е същата като при възрастни.

Инструкции за самостоятелно инжектиране

Този раздел съдържа информацията относно това, как самида си направите инжекция Асcofil. Важно е да не се опитвате да си правите сами инжекция преди да сте получили специално обучение от Вашия лекар или медицинска сестра. Ако не сте сигурни относно самостоятелното инжектиране или имате някакви въпроси, моля поискайте помощ от Вашия лекар или медицинска сестра.

Как да си поставя сам инжекцията Асcofil?

Трябва да си поставите инжекцията в тъканта точно под кожата. Това се нарича подкожна инжекция. Необходимо е поставянето на инжекцията да се извършва приблизително по едно и също време всеки ден.

Това, от което се нуждаете

За да си направите подкожна инжекция се нуждаете от:

- предварително напълнена спринцовка Асcofil;
- тампон, напоен със спирт.

Какво трябва да направя преди да си инжектирам подкожно Асcofil ?

Уверете се, че капачката на иглата остава на спринцовката до момента, в който сте готови да инжектирате.

- а. Извадете предварително напълнената спринцовка Асcofil от хладилника.
- б. Проверете срока на годност върху етикета на предварително напълнената спринцовка (Годен до:). Не използвайте, ако датата е след последния ден от посочения месец или ако продуктът е бил държан извън хладилника за повече от 15 дни или е с изтекъл срок.
- в. Проверете външния вид на Асcofil. Той трябва да представлява бистра и безцветна течност. Не трябва да го използвате, ако съдържа видими частици.
- г. За да Ви е по-малко неприятно, оставете предварително напълнената спринцовка за 30 минути да достигне стайна температура или я задръжте внимателно в ръка за няколко

минути. Не загревайте Асофил по никакъв друг начин (например **не** го загревайте в микровълнова печка или в гореща вода).

д. **Старателно измийте ръцете си.**

е. Изберете удобно, добре осветено място и поставете всичко необходимо на достъпно разстояние (предварително напълнената спринцовка Асофил и тампон, напоен със спирт).

Как да подготвя своята инжекция Асофил?

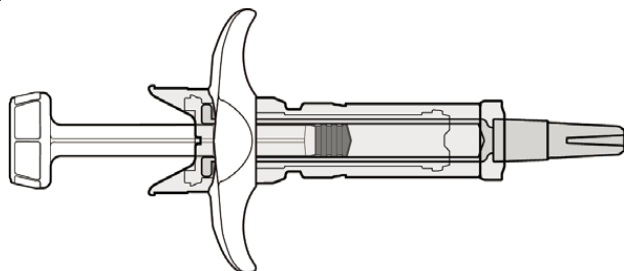
Преди да си инжектирате Асофил, трябва да направите следното:

Не използвайте предварително напълнена спринцовка, ако е била изпусната на твърда повърхност.

Стъпка 1: Проверете целостта на системата

1. Уверете се, че системата е със запазена цялост/не е повредена. Не използвайте продукта, ако преди употреба забележите някакви повреди (счупване на спринцовката или предпазителя на иглата) или има липсващи компоненти и ако предпазителят на иглата се намира в позиция, в която обезопасява иглата, както е показано на фигура 9, защото това показва, че системата вече е използвана. Като цяло, продуктът не трябва да се използва, ако не отговаря на фигура 1. Ако е така, изхвърлете продукта в контейнер за биологични (остри) отпадъци.

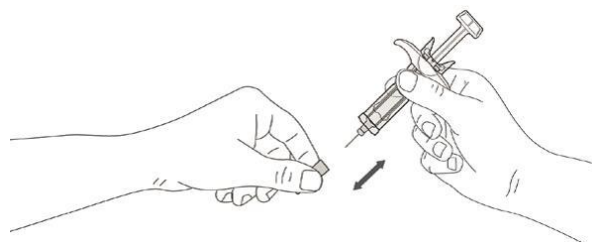
Фигура 1



Стъпка 2: Отстранете капачката на иглата

1. Отстранете защитната капачка, както е показано на фигура 2. Хванете тялото на предпазителя на иглата с едната ръка, като върхът на иглата е насочен далеч от Вас, без да докосвате буталото. Издърпайте капачката на иглата право напред с другата ръка. След отстраняване, изхвърлете капачката на иглата в контейнер за биологични (остри) отпадъци.
2. Може да забележите малко въздушно мехурче в предварително напълнената спринцовка. Не е необходимо да отстранявате мехурчето въздух преди да инжектирате. Инжектирането на разтвора с въздушното мехурче е безвредно.
3. Спринцовката може да съдържа повече течност, отколкото Ви е необходимо. Използвайте скалата върху резервоара на спринцовката, както следва, за да определите правилната доза Асофил, която е предписал Вашият лекар. Изтласкайте ненужното количество течност като натиснете буталото до цифрата (ml) върху спринцовката, която отговаря на предписаната от Вашия лекар доза.
4. Проверете отново, за да се уверите, че дозата Асофил в спринцовката е точна.
5. Сега можете да използвате предварително напълнената спринцовка.

Фигура 2

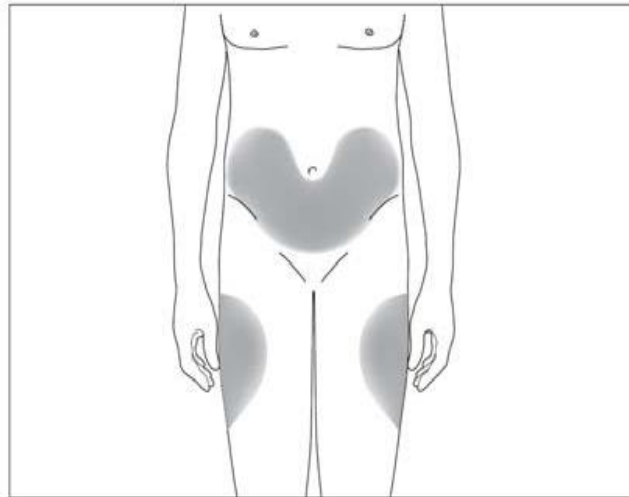


Къде трябва да си поставя инжекцията?

Най-подходящите места за самостоятелно поставяне на инжекцията са:

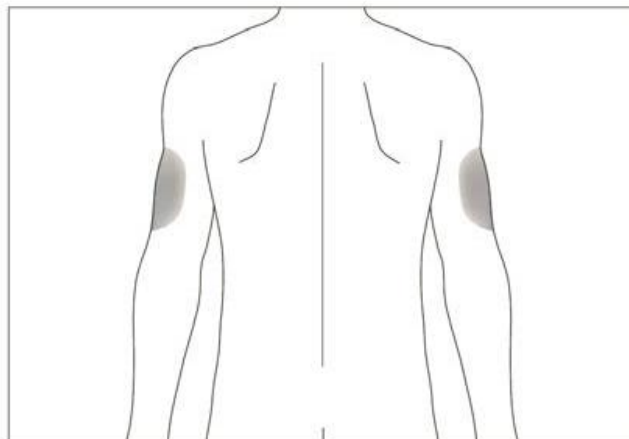
- горната част на бедрата; и
- корема, с изключение на участъка около пъпа (вижте фигура 3)

Фигура 3



Ако някой друг Ви поставя инжекцията, може да използва и задната част на ръцете Ви (вижте фигура 4).

Фигура 4



Добре е да променяте мястото на инжектиране всеки ден, за да избегнете риска от болезненост на местата, където инжектирате.

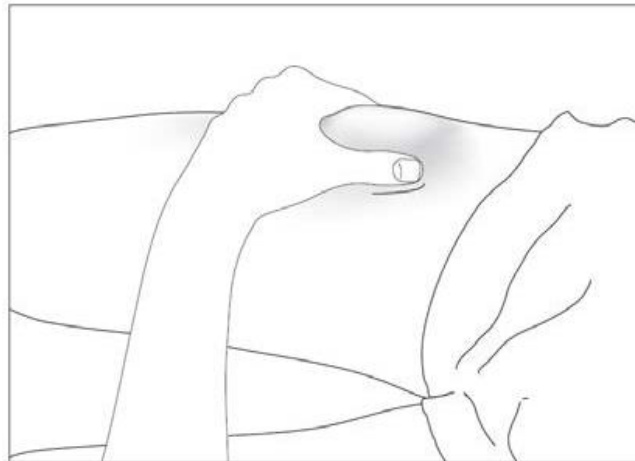
Стъпка 3: Въведете иглата

- Леко захванете кожна гънка на мястото на инжектиране с една ръка;
- С другата ръка вкарайте иглата на мястото на инжектиране, без да докосвате главата на буталото (под ъгъл 45-90 градуса) (вижте фигура 6 и 7).

Как да си поставя инжекцията?

Дезинфектирайте мястото на инжектиране с тампон, напоен със спирт и захванете кожна гънка между палеца и показалеца си, без да притискате (вижте фигура 5).

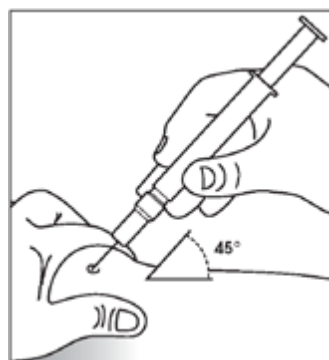
Фигура 5



Предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата

- Въведете иглата изцяло в кожата, както е показано от Вашия лекар или медицинска сестра (вижте фигура 6).
- Издърпайте леко буталото, за да проверите дали няма прободен кръвоносен съд. Ако видите кръв в спринцовката, извадете иглата и я поставете на друго място.
- Като държите кожата захваната през цялото време, натиснете буталото бавно и равномерно, до инжектиране на цялата доза и до края на хода на буталото. Не отпускате натиска върху буталото!
- Инжектирайте само дозата, предписана от Вашия лекар.
- След инжектирането на течността, отстранете иглата, като поддържате натиска върху буталото и след това отпуснете кожата си.
- Поставете използваната спринцовка в контейнера за изхвърляне. Използвайте всяка спринцовка само за една инжекция.

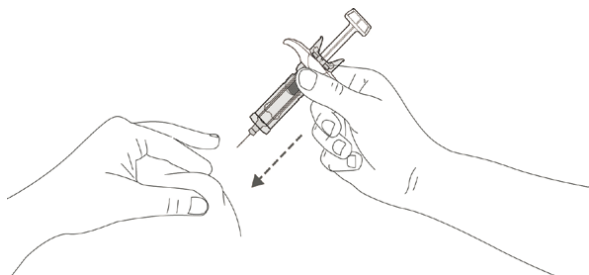
Фигура 6



Предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата

- Въведете изцяло иглата в кожата, както е показано от Вашия лекар или медицинска сестра.
- Издърпайте леко буталото, за да се уверите, че не сте пробили кръвоносен съд. Ако забележите кръв в спринцовката, извадете иглата и я въведете в друг участък.
- Инжектирайте само дозата, предписана от Вашия лекар, като следвате инструкциите по-долу.

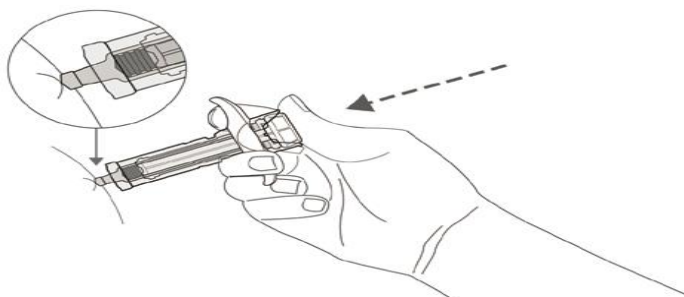
Фигура 7



Стъпка 4: Инжектиране

Поставете палеца върху главата на буталото. Натискайки буталото, **притиснете здраво** към кожата в края на инжектирането, за да е сигурно, че цялото съдържимо на спринцовката е инжектирано (вижте фигура 8). Дръжте кожата здраво, докато инжектирането приключи.

Фигура 8

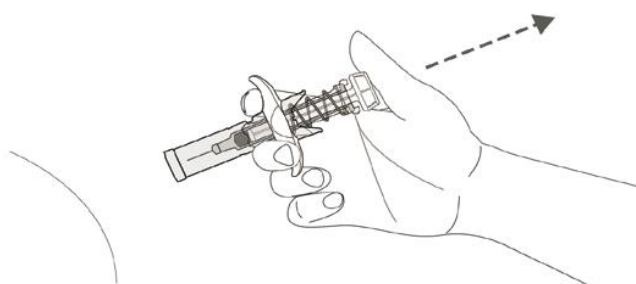


Стъпка 5: Защита на иглата

Системата за обезопасяване на иглата ще се активира след като буталото е напълно натиснато:

- Дръжте спринцовката неподвижна и бавно повдигнете палеца си от главата на буталото;
- Буталото ще се движи нагоре заедно с палеца Ви, пружината ще се задейства и иглата ще се изтегли от мястото на инжектиране в предпазителя на иглата (вижте фигура 9).

Фигура 9



Запомнете

Ако имате някакви проблеми, моля не се страхувайте да помолите Вашия лекар или медицинската сестра за помощ и съвет.

Изхвърляне на използваните спринцовки

Предпазителят за иглата предпазва от наранявания от убождане след употреба, така че не са необходими специални предпазни мерки при изхвърляне. Изхвърлете спринцовката, както е указано от Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Accofil

Не увеличавайте дозата, която Ви е предписал Вашият лекар. Ако мислите, че сте инжектирали повече отколкото трябва, свържете се с Вашия лекар или фармацевт възможно най-скоро.

Ако сте пропуснали да използвате Accofil

Ако сте пропуснали инжекция или сте инжектирали твърде малко, свържете се с Вашия лекар възможно най-скоро. Не прилагайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Моля, незабавно кажете на Вашия лекар по време на лечението:

- ако получите алергична реакция, включително слабост, спад на кръвното налягане, затруднено дишане, оток на лицето (анафилаксия), кожен обрив, сърбящ обрив (уртикария), оток на лицето, устните, устата, езика или гърлото (ангиоедем) и задух (диспнея). При онкологични пациенти често се наблюдава свръхчувствителност;
- ако имате кашлица, повишена температура и затруднено дишане (диспнея), тъй като това може да бъде признак на остър респираторен дистрес синдром при възрастни (ARDS). ARDS е нечест при онкологични пациенти;
- ако получите увреждане на бъбреците (гломерулонефрит). При пациенти, които са получавали филграстим, е наблюдавано увреждане на бъбреците. Незабавно кажете на Вашия лекар, ако имате подуване на лицето и глезените, кръв в урината или кафяво оцветена урина, или забележите, че отделяте по-малко урина от обикновено;
- ако получите болка в горната лява част на корема (абдоминална болка), болка в лявото подребрие или болка в горната част на рамото, тъй като може да имате проблем със слезката Ви (уголемяване на слезката (спленомегалия) или руптура на слезката);
- ако се лекувате за тежка хронична неутропения и имате кръв в урината (хематурия). Вашият лекар може периодично да изследва урината Ви, ако имате тази нежелана реакция или ако в урината Ви се открие белтък (протеинурия);
- ако имате някой от следните или съчетание от следните странични ефекти: отоци или подпухналост, които може да са свързани с по-рядко уриниране, затруднено дишане, подуване на корема и усещане за пълнота, и общо чувство на умора. По принцип, тези симптоми се развиват скоротечно.

Възможно е това да са симптоми на състояние, наречено „синдром на пропускливост на капилярите“, при който кръвта изтича от малките кръвоносни съдове в организма и се налага спешна медицинска помощ.

- ако имате комбинация от някой от следните симптоми:
 - висока температура, треперене или усещане за много студено, ускорена сърдечна честота, объркване или дезориентация, задух, много силна болка или дискомфорт и лепкава или потна кожа

Това може да са симптоми на състояние, наречено „сепсис“ (наричано още „отравяне на кръвта“), тежка инфекция с възпалителен отговор на цялото тяло, която може да бъде животозастрашаваща и се нуждае от спешна медицинска помощ.

Честа нежелана лекарствена реакция към Асофил е болката в мускулите или костите Ви (мускуло-скелетна болка), която може да бъде облекчена с прием на стандартни болкоуспокояващи лекарства (аналгетици). При пациенти, подложени на трансплантация на стволови клетки или костномозъчна трансплантация, е възможно да се развие реакция на присадката срещу приемателя (GvHD) – това е реакция на донорските клетки срещу пациента, който получава трансплантата; белезите и симптомите включват обрив по дланите и ходилата и язви и рани в устата, червата, черния дроб, кожата или очите, белите дробове, вагината и ставите.

При здрави донори на стволови клетки може да се наблюдава повишаване на броя на белите кръвни клетки (левкоцитоза) и понижаване на броя на тромбоцитите, което намалява способността на кръвта да се съсирва (тромбоцитопения), и те ще бъдат проследявани от Вашия лекар.

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- повръщане
- гадене
- необичаен косопад или изтъняване на косата (алопеция)
- умора
- болезненост и оток на лигавицата на храносмилателната система от устата до ануса (възпаление на лигавиците)
- намаляване на броя на тромбоцитите, което намалява способността на кръвта да се съсирва (тромбоцитопения)
- нисък брой на червени кръвни клетки (анемия)
- висока температура (пирексия)
- главоболие
- диария

Чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 100 души):

- възпаление на белия дроб (bronхит)
- инфекция на горните дихателни пътища
- инфекция на пикочните пътища
- намален апетит
- проблеми със съня (безсъние)
- замаяност
- понижено чувство на чувствителност, особено по кожата (хипоестезия)
- вкочаненост или изтръпване на ръцете или краката (парестезия)
- ниско кръвно налягане (хипотония)
- високо кръвно налягане (хипертония)
- кашлица
- изкашляне на кръв (хемоптиза)
- болка в устата и гърлото (орофарингеална болка)
- кървене от носа (епистаксис)
- запек
- болка в устата
- уголемяване на черния дроб (хепатомегалия)
- обрив
- зачервяване на кожата (еритема)
- мускулен спазъм
- болка при уриниране (дисурия)
- болка в гръдния кош
- болка
- обща слабост (астения)
- общо неразположение
- подуване на китките на ръцете и ходилата на краката (периферен оток)

- повишаване на някои ензими в кръвта
- промени в химичните показатели на кръвта
- реакция, свързана с трансфузията (преливането)

Нечести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 1 000 души):

- повишаване на броя на белите кръвни клетки (левкоцитоза)
- алергична реакция (свърхчувствителност)
- отхвърляне на трансплантиран костен мозък (реакция на присадката срещу приемателя)
- високо ниво на пикочна киселина в кръвта, което може да причини подагра (хиперурикемия) (повишена пикочна киселина в кръвта)
- увреждане на черния дроб, причинено от запушване на малките вени в черния дроб (вено-оклузивно заболяване)
- белите дробове не функционират както трябва, причинявайки задух (респираторна недостатъчност)
- подуване и/или течност в белите дробове (белодробен оток)
- възпаление на белите дробове (интерстициално белодробно заболяване)
- аномалии, открити при рентгенова снимка на белите дробове (белодробна инфилтрация)
- кървене от белия дроб (белодробен кръвоизлив)
- липса на абсорбция на кислород в белия дроб (хипоксия)
- неравен кожен обрив (макуло-папулозен обрив)
- заболяване, което причинява по-слаба плътност на костите, прави костите по-слаби, по-крехки и е възможно счупване (остеопороза)
- реакция на мястото на инжектиране

Редки нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 000 души):

- Възпаление на аортата (големият кръвоносен съд, който пренася кръвта от сърцето към останалата част на тялото), вижте точка 2.
- силна болка в костите, гръдния кош, червата или ставите (сърповидно-клетъчна анемия с криза)
- внезапна животозастрашаваща алергична реакция (анафилактична реакция)
- болка и подуване на ставите, подобно на подагра (псевдоподагра)
- промяна в начина, по който се регулират течностите в организма, което може да доведе до подпухване (нарушения в обема на течностите)
- възпаление на кръвоносните съдове в кожата (кожен васкулит)
- лилави надигнати болезнени рани по крайниците и понякога по лицето и шията с повишена температура (Синдром на Sweets)
- влошаване на ревматоидния артрит
- необичайни промени в урината
- намалена костна плътност

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно [чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Accofil

Лекарството да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и предварително напълнената спринцовка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C). Да не се замразява.

Спринцовката може да се извади от хладилника и да се остави на стайна температура (не повече от 25°C) за еднократен период, който завършва в рамките на обозначения срок на годност, в продължение на максимум 15 дни. В края на този период, продуктът не трябва да се поставя обратно в хладилника, а трябва да се изхвърли.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте това лекарство, ако забележите мътнина, промяна в цвета му или частици в него.

Не поставяйте обратно капачето върху използваните игли, тъй като може да се убодете. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Accofil

- Активното вещество е филграстим. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 48 милиона единици (480 микрограма) филграстим в 0,5 ml, съответстващо на 0,96 mg/ml.
- Другите съставки са оцетна киселина, натриев хидроксид, сорбитол (E420), полисорбат 80 и вода за инжекции.

Как изглежда Accofil и какво съдържа опаковката

Accofil представлява бистър, безцветен инжекционен или инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка, градуирана от 0,1 ml до 1 ml с 1/40 деления върху тялото на спринцовката, с инжекционна игла. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,5 ml разтвор.

Accofil се предлага в опаковки, съдържащи 1, 3, 5, 7 и 10 предварително напълнени спринцовки, със или без предварително фиксиран предпазител на иглата, и тампони, напоени със спирт.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Нидерландия

Дата на последно преразглеждане на листовката:

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Ассофил не съдържа консерванти. Поради потенциалната опасност от микробна контаминация, спринцовките Ассофил са предназначени само за еднократна употреба.

Случайното излагане на минусови температури за период до 48 часа не повлиява отрицателно стабилността на Ассофил. Ако излагането е било за период от време повече от 48 часа или съдържанието е замръзвало повече от един път, Ассофил НЕ трябва да се използва.

С цел да се подобри проследяемостта на гранулоцит-колониостимулиращите фактори (G-CSF), името (Ассофил) и партидният номер на приложения продукт трябва да бъдат ясно записани в картоната на пациента.

Ассофил не трябва да се разрежда с разтвор на натриев хлорид. Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените по-долу. Разрежданият филграстим може да полепне по стъкло и пластмасови материали, ако не е разреден по начина, указан по-долу.

Ако е необходимо, Ассофил може да се разрежда в 5% глюкоза. Разреждане до крайна концентрация под 0,2 MU (2 µg) на ml не се препоръчва при никакви обстоятелства.

Преди употреба разтворът трябва да се провери визуално. Трябва да се използват само бистри разтвори без наличие на видими частици.

При пациенти, лекувани с филграстим, разреден до концентрации под 1,5 MU (15 µg) на ml, е необходимо добавянето на човешки серумен албумин (HSA) до постигане на крайна концентрация 2 mg/ml. Пример: В крайния инжекционен обем от 20 ml, общи дози филграстим под 30 MU (300 µg) трябва да се прилагат с добавен 0,2 ml разтвор на човешки албумин 200 mg/ml (20%).

Разреден в 5% глюкоза, Ассофил е съвместим със стъкло и редица пластмаси, в това число PVC, полиолефин (съполимер на полипропилен и полиетилен) и полипропилен.

След разреждане:

Доказана е химична и физична стабилност на разреждения инфузионен разтвор при употреба за период от 30 часа при 25°C ± 2°C. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 30 часа при температура 25°C ± 2°C, освен когато разтварянето е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

Използване на предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата

Предпазителят за иглата покрива иглата след инжектирането, за да се избегне нараняване от убождане. Той не повлиява нормалното функциониране на спринцовката. Натиснете буталото и **упражнете силен натиск** в края на инжектирането, за да сте сигурни, че спринцовката е изпразнена напълно. Задръжте здраво кожата, докато инжектирането приключи. Придържайте спринцовката неподвижна и бавно повдигнете палеца си от главата на буталото. Буталото ще се движи нагоре с палеца Ви и пружината ще прибере иглата от мястото на прилагане, в предпазителя на иглата.

Използване на предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата

Приложете дозата според стандартния протокол.

Не използвайте предварително напълнена спринцовка, ако е била изпусната на твърда повърхност.

Изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Accofil 12 MU/0,2 ml (0,6 mg/ml) инжекционен/инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка филграстим (filgrastim)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Accofil и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Accofil
3. Как да използвате Accofil
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Accofil
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Accofil и за какво се използва

Какво представлява Accofil

Accofil е растежен фактор за белите кръвни клетки (гранулоцит-колониостимулиращ фактор) и принадлежи към група лекарства, наречени цитокини. Растежните фактори са протеини, които се образуват естествено в организма, но могат да се произведат и с помощта на биотехнологии за употреба като лекарство. Accofil действа, като стимулира костния мозък да произвежда повече бели кръвни клетки.

Намаляване на броя на белите кръвни клетки (неутропения) може да възникне поради различни причини, при което намалява способността на организма да се бори с инфекцията. Accofil стимулира костния мозък да произвежда бързо нови бели кръвни клетки.

Accofil може да се използва:

- за увеличаване на броя на белите кръвни клетки след лечение с химиотерапия, за подпомагане предотвратяването на инфекции;
- за увеличаване на броя на белите кръвни клетки след трансплантация на костен мозък за предотвратяването на инфекции;
- преди химиотерапия с високи дози с цел стимулиране на производството на повече стволови клетки от костния мозък, които могат да бъдат събрани и върнати обратно след лечението. Те могат да бъдат взети от Вас или от донор. Стволовите клетки ще бъдат върнати след това в костния мозък, за да произведат кръвни клетки;
- за увеличаване на броя на белите кръвни клетки, ако страдате от тежка хронична неутропения за предотвратяване на инфекции;
- при пациенти с напреднала ХИВ инфекция, което ще помогне за намаляване на риска от инфекции.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Асофил

Не използвайте Асофил

- ако сте алергични към филграстим или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да използвате Асофил:

Моля, информирайте Вашия лекар преди да започнете лечение, **ако имате:**

- Сърповидноклетъчна анемия, тъй като Асофил може да предизвика сърповидноклетъчна криза.
- Алергия към естествен каучук (латекс). Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа сух естествен каучук (производно на латекс), който може да причини алергична реакция.
- Остеопороза (костно заболяване).

Моля, информирайте незабавно Вашия лекар по време на лечението с Асофил, ако:

- Получите болка в горната лява част на корема, болка под лявата част на гръдния кош или в горната част на лявото рамо (това може да са симптоми на уголемена слезка (спленомегалия) или възможна руптура на слезката).
- Забележите необичайно кървене или посиняване, което може да бъде [(това може да са симптоми на понижен брой тромбоцити (тромбоцитопения)] намалена способност на кръвта да се съсирва.
- Имате внезапни признаци на алергия, като обрив, сърбеж или уртикария по кожата, подуване на лицето, устните, езика или други части на тялото, задух, хрипове или затруднено дишане, тъй като това може да са признаци на тежка алергична реакция (свръхчувствителност).
- Имате подуване на лицето или глезените, кръв в урината или кафяво оцветяване на урината, или забележите, че уринирате по-малко от обичайното (гломерулонефрит).
- Имате симптоми на възпаление на аортата (големият кръвоносен съд, който пренася кръвта от сърцето към останалата част на тялото), което се съобщава рядко при ракови болни пациенти и при здрави донори. Симптомите могат да включват треска, коремна болка, неразположение, болка в гърба и повишени маркери на възпалението. Информирайте Вашия лекар, ако получите тези симптоми.

Загуба на отговор към филграстим

Ако при Вас се получи загуба на отговор или неуспех при поддържане на отговор при лечение с филграстим, Вашият лекар ще изследва причините за това, включително дали сте развили антитела, които неутрализират действието на филграстим.

Вашият лекар може да поиска да Ви наблюдава внимателно, вижте точка 4 от листовката.

Ако сте пациент с тежка хронична неутропения, може да сте изложени на риск от развитие на рак на кръвта (левкемия, миелодиспластичен синдром (MDS)). Трябва да разговаряте с лекаря си за рисковете да развиете злокачествени заболявания на кръвта и какви изследвания трябва да бъдат направени. Ако развиете или има вероятност да развиете злокачествени заболявания на кръвта, не трябва да използвате Асофил, освен ако не получите указания за това от лекаря си. Ако сте донор на стволови клетки, трябва да сте на възраст между 16 и 60 години.

Обърнете специално внимание при употребата на други продукти, които стимулират белите кръвни клетки

Асофил е представител на група продукти, които стимулират производството на бели кръвни клетки. Медицинският специалист, който се грижи за Вас, трябва винаги да записва точния продукт, който използвате.

Други лекарства и Асофил

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Бременност и кърмене

Асофил не е проучван при бременни жени и кърмачки.

Асофил не се препоръчва по време на бременност.

Важно е да кажете на Вашия лекар, ако:

- сте бременна или кърмите;
- мислите, че може би сте бременна или
- планирате да имате бебе.

Ако забременеете по време на лечението с Асофил, моля, информирайте Вашия лекар.

Ако използвате Асофил, трябва да спрете да кърмите, освен ако Вашият лекар не Ви посъветва друго.

Шофиране и работа с машини

Асофил може да повлияе в малка степен способността Ви за шофиране и работа с машини. Това лекарство може да предизвика замаяност. Препоръчително е да изчакате и да видите как се чувствате, след като сте приели Асофил преди шофиране или работа с машини.

Асофил съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Асофил съдържа сорбитол

Това лекарство съдържа 50 mg сорбитол във всеки ml. Сорбитолът е източник на фруктоза. Ако Вие (или Вашето дете) имате наследствена непоносимост към фруктоза (ННФ), рядко генетично заболяване, не трябва да Ви се прилага това лекарство. Пациентите с ННФ не могат да разграждат фруктоза, което може да причини сериозни нежелани реакции.

Трябва да информирате Вашия лекар, преди да Ви бъде приложено това лекарство, ако Вие (или Вашето дете) имате ННФ или ако Вашето дете вече не може да приема сладки храни или напитки, защото му прилошава, повръща или получава неприятни усещания като подуване на стомаха, коремни спазми или диария.

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари (фруктоза), свържете се с Вашия лекар, преди да приемете това лекарство.

Алергия към естествен каучук (латекс). Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа сух естествен каучук (производно на латекс), който може да предизвика тежка алергична реакция.

3. Как да използвате Асофил

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Количеството на Асофил, от което имате нужда, ще зависи от заболяването, за което приемате Асофил и от телесното Ви тегло.

Как се прилага Асcofil и какво количество трябва да използвам?

Асcofil обикновено се прилага като ежедневна инжекция в непосредствено под кожата (наричана подкожна инжекция). Той може да се прилага и като ежедневна бавна инжекция във вената (наричана интравенозна инфузия). Обичайната доза варира в зависимост от заболяването и теглото Ви. Вашият лекар ще Ви каже какво количество Асcofil трябва да използвате.

Пациенти с трансплантация на костен мозък след химиотерапия:

Обикновено първата доза Асcofil ще Ви бъде приложена най-малко 24 часа след химиотерапията и поне 24 часа след като сте били подложени на костномозъчна трансплантация.

Вие или хората, които се грижат за Вас, може да бъдете обучени как да прилагате подкожните инжекции, за да може да продължи лечението в домашни условия. Не трябва обаче да се опитвате да извършвате това, преди първо да сте подходящо обучени от Вашия медицински специалист.

Колко време ще трябва да използвам Асcofil?

Ще трябва да използвате Асcofil, докато броят на белите Ви кръвни клетки се нормализира. Ще се правят редовни кръвни изследвания, за да се следи броят на белите кръвни клетки в организма Ви. Вашият лекар ще Ви каже колко дълго ще трябва да използвате Асcofil.

Употреба при деца

Асcofil се използва за лечение на деца, които са на химиотерапия или страдат от много нисък брой бели кръвни клетки (неутропения). Дозировката при деца на химиотерапия е същата като при възрастни.

Инструкции за самостоятелно инжектиране

Този раздел съдържа информацията относно това, как сами да си направите инжекция Асcofil. Важно е да не се опитвате да си правите сами инжекция преди да сте получили специално обучение от Вашия лекар или медицинска сестра. Ако не сте сигурни относно самостоятелното инжектиране или имате някакви въпроси, моля поискайте помощ от Вашия лекар или медицинска сестра.

Как да си поставя сам инжекцията Асcofil?

Трябва да си поставите инжекцията точно под кожата. Това се нарича подкожна инжекция. Необходимо е поставянето на инжекцията да се извършва приблизително по едно и също време всеки ден.

Това, от което се нуждаете

За да си направите подкожна инжекция се нуждаете от:

- предварително напълнена спринцовка Асcofil;
- тампон, напоен със спирт.

Какво трябва да направя преди да си инжектирам подкожно Асcofil?

Уверете се, че капачката на иглата остава на спринцовката до момента, в който сте готови да инжектирате.

- а. Извадете предварително напълнената спринцовка Асcofil от хладилника.
- б. Проверете срока на годност върху етикета на предварително напълнената спринцовка (Годен до:). Не използвайте, ако датата е след последния ден от посочения месец или ако продуктът е бил държан извън хладилника за повече от 15 дни или е с изтекъл срок.
- в. Проверете външния вид на Асcofil. Той трябва да представлява бистра и безцветна течност. Не трябва да го използвате, ако съдържа видими частици.
- г. За да Ви е по-малко неприятно, оставете предварително напълнената спринцовка за 30 минути да достигне стайна температура или я задръжте внимателно в ръка за няколко

минути. Не загревайте Асофил по никакъв друг начин (например не го загревайте в микровълнова печка или в гореща вода).

д. **Старателно измийте ръцете си.**

е. Изберете удобно, добре осветено място и поставете всичко необходимо на достъпно разстояние (предварително напълнената спринцовка Асофил и тампон, напоен със спирт).

Как да подготвя своята инжекция Асофил?

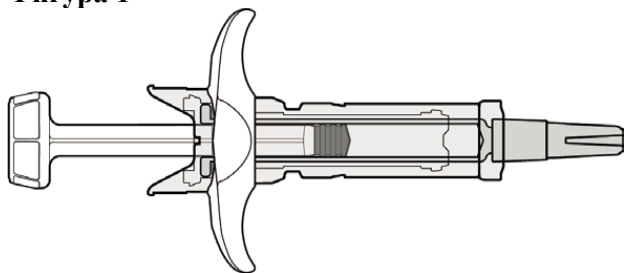
Преди да си инжектирате Асофил, трябва да направите следното:

Не използвайте предварително напълнена спринцовка, ако е била изпусната на твърда повърхност.

Стъпка 1: Проверете целостта на системата

1. Уверете се, че системата е със запазена цялост/не е повредена. Не използвайте продукта, ако преди употреба забележите някакви повреди (счупване на спринцовката или предпазителя на иглата) или има липсващи компоненти и ако предпазителят на иглата се намира в позиция, в която обезопасява иглата, както е показано на фигура 9, защото това показва, че системата вече е използвана. Като цяло, продуктът не трябва да се използва, ако не отговаря на фигура 1. Ако е така, изхвърлете продукта в контейнер за биологични (остри) отпадъци.

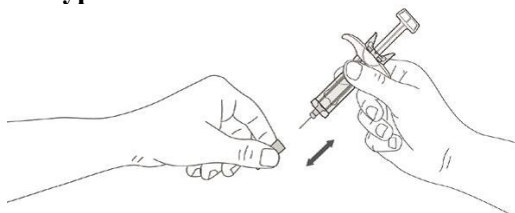
Фигура 1



Стъпка 2: Отстранете капачката на иглата

1. Отстранете защитната капачка, както е показано на фигура 2. Хванете тялото на предпазителя на иглата с едната ръка, като върхът на иглата е насочен далеч от Вас, без да докосвате буталото. Издърпайте капачката на иглата право напред с другата ръка. След отстраняване, изхвърлете капачката на иглата в контейнер за биологични (остри) отпадъци.
2. Може да забележите малко въздушно мехурче в предварително напълнената спринцовка. Не е необходимо да отстранявате мехурчето въздух преди да инжектирате. Инжектирането на разтвора с въздушното мехурче е безвредно.
3. Спринцовката може да съдържа повече течност, отколкото Ви е необходимо. Използвайте градуирането върху тялото на спринцовката, както следва, за да определите правилната доза Асофил, която е предписал Вашият лекар. Изтласкайте ненужното количество течност като натиснете буталото до цифрата (ml) върху спринцовката, която отговаря на предписаната от Вашия лекар доза.
4. Проверете отново, за да се уверите, че дозата Асофил в спринцовката е точна.
5. Сега можете да използвате предварително напълнената спринцовка.

Фигура 2

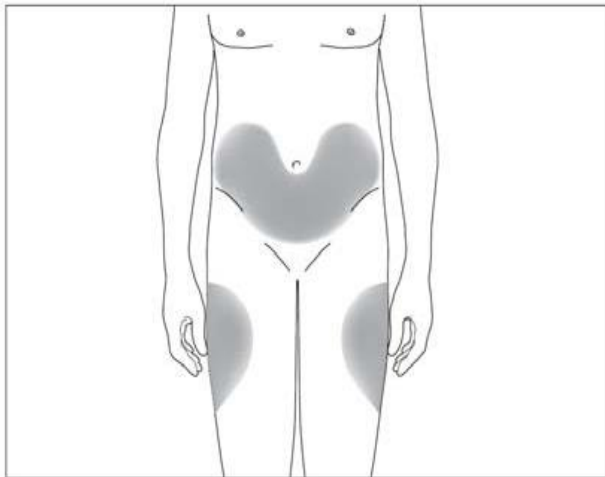


Къде трябва да си поставя инжекцията?

Най-подходящите места за самостоятелно поставяне на инжекцията са:

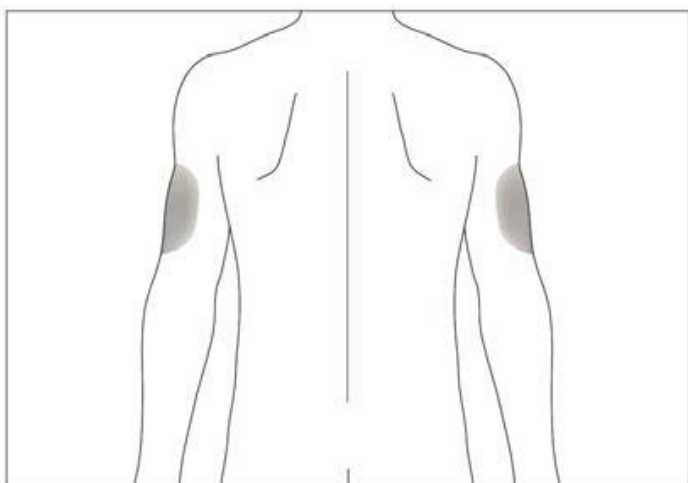
- горната част на бедрата; и
- корема, с изключение на участъка около пъпа (вижте фигура 3)

Фигура 3



Ако някой друг Ви поставя инжекцията, може да използва и задната част на ръцете Ви (вижте фигура 4).

Фигура 4



Добре е да променяте мястото на инжектиране всеки ден, за да избегнете риска от болезненост на местата, където инжектирате.

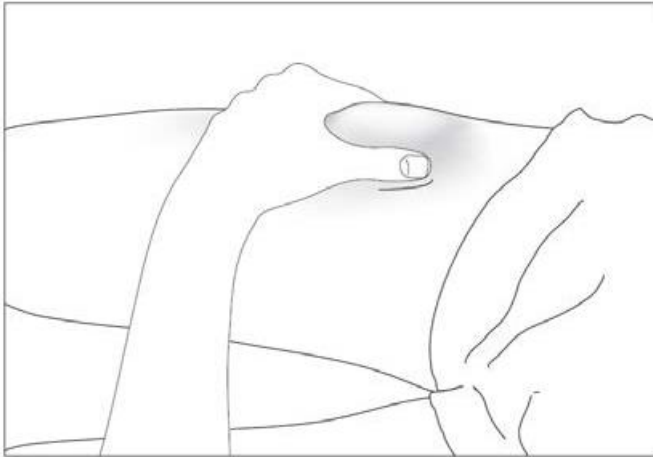
Стъпка 3: Въведете иглата

- Леко захванете кожна гънка на мястото на инжектиране с една ръка;
- С другата ръка вкарайте иглата на мястото на инжектиране, без да докосвате главата на буталото (под ъгъл 45-90 градуса) (вижте фигура 6 и 7).

Как да си поставя инжекцията?

Дезинфектирайте мястото на инжектиране с тампон, напоен със спирт и захванете кожна гънка между палеца и показалеца си, без да притискате (вижте фигура 5).

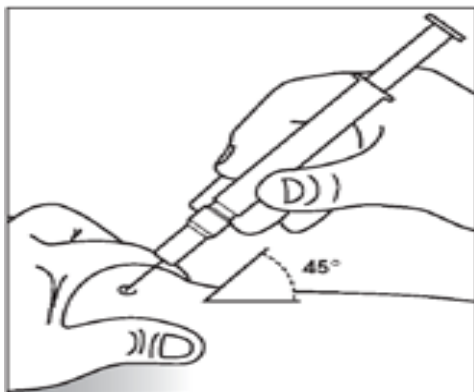
Фигура 5



Предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата

- Въведете иглата изцяло в кожата, както е показано от Вашия лекар или медицинска сестра (вижте фигура 6).
- Издърпайте леко буталото, за да проверите дали няма прободен кръвоносен съд. Ако видите кръв в спринцовката, извадете иглата и я поставете на друго място.
- Като държите кожата захваната през цялото време, натиснете буталото бавно и равномерно до инжектиране на цялата доза и до края на хода на буталото. Не отпускате натиска върху буталото!
- Инжектирайте само дозата, предписана от Вашия лекар.
- След инжектирането на течността, отстранете иглата, като поддържате натиска върху буталото и след това отпуснете кожата си.
- Поставете използваната спринцовка в контейнера за изхвърляне. Използвайте всяка спринцовка само за една инжекция.

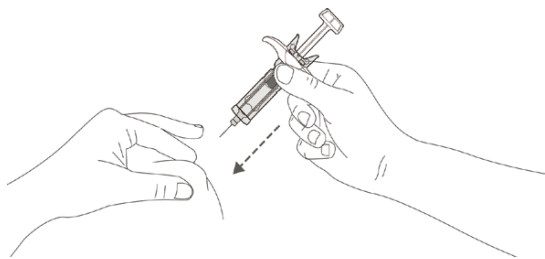
Фигура 6



Предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата

- Въведете изцяло иглата в кожата, както е показано от Вашия лекар или медицинска сестра.
- Издърпайте леко буталото, за да се уверите, че не сте прободили кръвоносен съд. Ако забележите кръв в спринцовката, извадете иглата и я въведете в друг участък.
- Инжектирайте само дозата, предписана от Вашия лекар като следвате инструкциите по-долу.

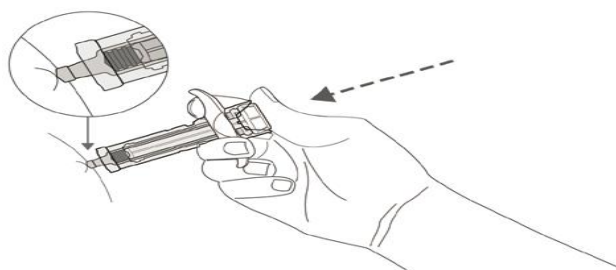
Фигура 7



Стъпка 4: Инжектиране

Поставете палеца върху главата на буталото. Натискайки буталото, **притиснете здраво** към кожата в края на инжектирането, за да е сигурно, че цялото съдържимо на спринцовката е инжектирано (вижте фигура 8). Дръжте кожата здраво, докато инжектирането приключи.

Фигура 8

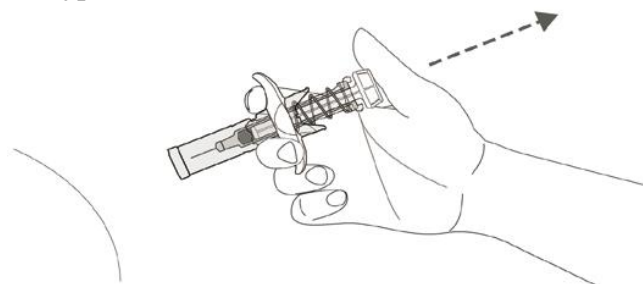


Стъпка 5: Защита на иглата

Системата за обезопасяване на иглата ще се активира след като буталото е напълно натиснато:

- Дръжте спринцовката неподвижна и бавно повдигнете палеца си от главата на буталото;
- Буталото ще се движи нагоре заедно с палеца Ви, пружината ще се задейства и иглата ще се изтегли от мястото на инжектиране в предпазителя на иглата (вижте фигура 9).

Фигура 9



Запомнете

Ако имате някакви проблеми, моля не се страхувайте да помолите Вашия лекар или медицинската сестра за помощ и съвет.

Изхвърляне на използваните спринцовки

Предпазителят за иглата предпазва от наранявания от убождане след употреба, така че не са необходими специални предпазни мерки при изхвърляне. Изхвърлете спринцовката, както е указано от Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Accofil

Не увеличавайте дозата, която Ви е предписал Вашият лекар. Ако мислите, че сте инжектирали повече отколкото трябва, свържете се с Вашия лекар или фармацевт възможно най-скоро.

Ако сте пропуснали да използвате Accofil

Ако сте пропуснали инжекция или сте инжектирали твърде малко, свържете се с Вашия лекар възможно най-скоро. Не прилагайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Моля, незабавно кажете на Вашия лекар по време на лечението:

- ако получите алергична реакция, включително слабост, спад на кръвното налягане, затруднено дишане, оток на лицето (анафилаксия), кожен обрив, сърбящ обрив (уртикария), оток на лицето, устните, устата, езика или гърлото (ангиоедем) и задух (диспнея). При онкологични пациенти често се наблюдава свръхчувствителност;
- ако имате кашлица, повишена температура и затруднено дишане (диспнея), тъй като това може да бъде признак на остър респираторен дистрес синдром при възрастни (ARDS). ARDS е нечест при онкологични пациенти;
- ако получите увреждане на бъбреците (гломерулонефрит). При пациенти, които са получавали филграстим, е наблюдавано увреждане на бъбреците. Незабавно кажете на Вашия лекар, ако имате подуване на лицето и глезените, кръв в урината или кафяво оцветена урина, или забележите, че отделяте по-малко урина от обикновено;
- ако получите болка в горната лява част на корема (абдоминална болка), болка в лявото подребрие или болка в горната част на рамото, тъй като може да имате проблем със слезката Ви (уголемяване на слезката (спленомегалия) или руптура на слезката);
- ако се лекувате за тежка хронична неутропения и имате кръв в урината (хематурия). Вашият лекар може периодично да изследва урината Ви, ако имате тази нежелана реакция или ако в урината Ви се открие белтък (протеинурия);
- ако имате някой от следните или съчетание от следните странични ефекти: отоци или подпухналост, които може да са свързани с по-рядко уриниране, затруднено дишане, подуване на корема и усещане за пълнота, и общо чувство на умора. По принцип, тези симптоми се развиват скоротечно.

Възможно е това да са симптоми на състояние, наречено „синдром на пропускливост на капилярите“, при който кръвта изтича от малките кръвоносни съдове в организма и се налага спешна медицинска помощ.

- ако имате комбинация от някой от следните симптоми:
 - висока температура, треперене или усещане за много студено, ускорена сърдечна честота, объркване или дезориентация, задух, много силна болка или дискомфорт и лепкава или потна кожа.

Това може да са симптоми на състояние, наречено „сепсис“ (наричано още „отравяне на кръвта“), тежка инфекция с възпалителен отговор на цялото тяло, която може да бъде животозастрашаваща и се нуждае от спешна медицинска помощ.

Честа нежелана лекарствена реакция към Асофил е болката в мускулите или костите Ви (мускуло-скелетна болка), която може да бъде облекчена с прием на стандартни болкоуспокояващи лекарства (аналгетици). При пациенти, подложени на трансплантация на стволови клетки или костномозъчна трансплантация, е възможно да се развие реакция на присадката срещу приемателя (GvHD) – това е реакция на донорските клетки срещу пациента, който получава трансплантата; белезите и симптомите включват обрив по дланите и ходилата и язви и рани в устата, червата, черния дроб, кожата или очите, белите дробове, вагината и ставите.

При здрави донори на стволови клетки може да се наблюдава повишаване на броя на белите кръвни клетки (левкоцитоза) и понижаване на броя на тромбоцитите, което намалява способността на кръвта да се съсирва (тромбоцитопения), и те ще бъдат проследявани от Вашия лекар.

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- повръщане
- гадене
- необичаен косопад или изтъняване на косата (алопеция)
- умора
- болезненост и оток на лигавицата на храносмилателната система от устата до ануса (възпаление на лигавиците)
- намаляване на броя на тромбоцитите, което намалява способността на кръвта да се съсирва (тромбоцитопения)
- нисък брой на червени кръвни клетки (анемия)
- висока температура (пирексия)
- главоболие
- диария

Чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 100 души):

- възпаление на белия дроб (bronхит)
- инфекция на горните дихателни пътища
- инфекция на пикочните пътища
- намален апетит
- проблеми със съня (безсъние)
- замаяност
- понижено чувство на чувствителност, особено по кожата (хипоестезия)
- вкочаненост или изтръпване на ръцете или краката (парестезия)
- ниско кръвно налягане (хипотония)
- високо кръвно налягане (хипертония)
- кашлица
- изкашляне на кръв (хемоптиза)
- болка в устата и гърлото (орофарингеална болка)
- кръвене от носа (епистаксис)
- запек
- болка в устата
- уголемяване на черния дроб (хепатомегалия)
- обрив
- зачервяване на кожата (еритема)
- мускулен спазъм
- болка при уриниране (дизурия)
- болка в гръдния кош
- болка
- обща слабост (астения)
- общо неразположение
- подуване на китките на ръцете и ходилата на краката (периферен оток)

- повишаване на някои ензими в кръвта
- промени в химичните показатели на кръвта
- реакция, свързана с трансфузията (преливането)

Нечести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 1 000 души):

- повишаване на броя на белите кръвни клетки (левкоцитоза)
- алергична реакция (свърхчувствителност)
- отхвърляне на трансплантиран костен мозък (реакция на присадката срещу приемателя)
- високо ниво на пикочна киселина в кръвта, което може да причини подагра (хиперурикемия) (повишена пикочна киселина в кръвта)
- увреждане на черния дроб, причинено от запушване на малките вени в черния дроб (вено-оклузивно заболяване)
- белите дробове не функционират както трябва, причинявайки задух (респираторна недостатъчност)
- подуване и/или течност в белите дробове (белодробен оток)
- възпаление на белите дробове (интерстициално белодробно заболяване)
- аномалии, открити при рентгенова снимка на белите дробове (белодробна инфилтрация)
- кървене от белия дроб (белодробен кръвоизлив)
- липса на абсорбция на кислород в белия дроб (хипоксия)
- неравен кожен обрив (макуло-папулозен обрив)
- заболяване, което причинява по-слаба плътност на костите, прави костите по-слаби, по-крехки и е възможно счупване (остеопороза)
- реакция на мястото на инжектиране

Редки нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 000 души):

- възпаление на аортата (големият кръвоносен съд, който пренася кръвта от сърцето към останалата част на тялото), вижте точка 2
- силна болка в костите, гръдния кош, червата или ставите (сърповидно-клетъчна анемия с криза)
- внезапна животозастрашаваща алергична реакция (анафилактична реакция)
- болка и подуване на ставите, подобно на подагра (псевдоподагра)
- промяна в начина, по който се регулират течностите в организма, което може да доведе до подпухване (нарушения в обема на течностите)
- възпаление на кръвоносните съдове в кожата (кожен васкулит)
- лилави надигнати болезнени рани по крайниците и понякога по лицето и шията с повишена температура (Синдром на Sweets)
- влошаване на ревматоидния артрит
- необичайни промени в урината
- намалена костна плътност

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно [чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Accofil

Лекарството да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и предварително напълнената спринцовка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C). Да не се замразява.

Спринцовката може да се извади от хладилника и да се остави на стайна температура (не повече от 25°C) за еднократен период, който завършва в рамките на обозначения срок на годност, в продължение на максимум 15 дни. В края на този период, продуктът не трябва да се поставя обратно в хладилника, а трябва да се изхвърли.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че е мътно, има промяна в цвета му или има частици в него.

Не поставяйте обратно капачето върху използваните игли, тъй като може да се убодете. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Accofil

- Активното вещество е филграстим. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 12 милиона единици (120 микрограма) филграстим в 0,2 ml, съответстващо на 0,6 mg/ml.
- Другите съставки са оцетна киселина, натриев хидроксид, сорбитол (E420), полисорбат 80 и вода за инжекции.

Как изглежда Accofil и какво съдържа опаковката

Accofil представлява бистър, безцветен инжекционен или инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка, градуирана от 0,1 ml до 1 ml с 1/40 деления върху тялото на спринцовката, с инжекционна игла. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,2 ml разтвор.

Accofil се предлага в опаковки, съдържащи 1, 3, 5, 7 и 10 предварително напълнени спринцовки, със или без предварително фиксиран предпазител за иглата, и тампони, напоени със спирт.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Нидерландия

Дата на последно преразглеждана листовката:

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Ассофил не съдържа консерванти. Поради потенциалната опасност от микробна контаминация, спринцовките Ассофил са предназначени само за еднократна употреба.

Случайното излагане на минусови температури за период до 48 часа не повлиява отрицателно стабилността на Ассофил. Ако излагането е било за период от време повече от 48 часа или съдържанието е замръзвало повече от един път, Ассофил НЕ трябва да се използва.

С цел да се подобри проследяемостта на гранулоцит-колониостимулиращите фактори (G-CSF), името (Ассофил) и партидният номер на приложения продукт трябва да бъдат ясно записани в картоната на пациента.

Ассофил не трябва да се разрежда с разтвор на натриев хлорид. Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените по-долу. Разрежданият филграстим може да полепне по стъкло и пластмасови материали, ако не е разреден поначина, указан по-долу.

Ако е необходимо, Ассофил може да се разрежда в 5% глюкоза. Разреждане до крайна концентрация под 0,2 MU (2 µg) на ml не се препоръчва при никакви обстоятелства.

Преди употреба разтворът трябва да се провери визуално. Трябва да се използват само бистри разтвори без наличие на видими частици.

При пациенти, лекувани с филграстим, разреден до концентрации под 1,5 MU (15 µg) на ml, е необходимо добавянето на човешки серумен албумин (HSA) до постигане на крайна концентрация 2 mg/ml. Пример: В крайния инжекционен обем от 20 ml, общи дози филграстим под 30 MU (300 µg) трябва да се прилагат с добавен 0,2 ml разтвор на човешки албумин 200 mg/ml (20%).

Разреден в 5% глюкоза, Ассофил е съвместим със стъкло и редица пластмаси, в това число PVC, полиолефин (съполимер на полипропилен и полиетилен) и полипропилен.

След разреждане

Доказана е химична и физична стабилност на разреждения инфузионен разтвор при употреба за период от 30 часа при $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 30 часа при температура $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, освен когато разтварянето е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

Използване на предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата

Предпазителят за иглата покрива иглата след инжектирането, за да се избегне нараняване от убождане. Той не повлиява нормалното функциониране на спринцовката. Натиснете буталото и **упражнете силен натиск** в края на инжектирането, за да сте сигурни, че спринцовката е изпразнена напълно. Задръжте здраво кожата, докато инжектирането приключи. Придържайте спринцовката неподвижна и бавно повдигнете палеца си от главата на буталото. Буталото ще се движи нагоре с палеца Ви и пружината ще прибере иглата от мястото на прилагане, в предпазителя на иглата.

Използване на предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата

Приложете дозата според стандартния протокол.

Не използвайте предварително напълнена спринцовка, ако е била изпусната на твърда повърхност.

Изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

**Асcofil 70 MU/0,73 ml (0,96 mg/ml) инжекционен/инфузионен разтвор в предварително
напълнена спринцовка
филграстим (filgrastim)**

**Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство,
тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Асcofil и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Асcofil
3. Как да използвате Асcofil
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Асcofil
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Асcofil и за какво се използва

Какво представлява Асcofil

Асcofil е растежен фактор за белите кръвни клетки (гранулоцит-колониостимулиращ фактор) и принадлежи към група лекарства, наречени цитокини. Растежните фактори са протеини, които се образуват естествено в организма, но могат да се произведат и с помощта на биотехнологии за употреба като лекарство. Асcofil действа, като стимулира костния мозък да произвежда повече бели кръвни клетки.

Намаляване на броя на белите кръвни клетки (неутропения) може да възникне поради различни причини, при което намалява способността на организма да се бори с инфекцията. Асcofil стимулира костния мозък да произвежда бързо нови бели кръвни клетки.

Асcofil може да се използва:

- за увеличаване на броя на белите кръвни клетки след лечение с химиотерапия, за подпомагане предотвратяването на инфекции;
- за увеличаване на броя на белите кръвни клетки след трансплантация на костен мозък за предотвратяването на инфекции;
- преди химиотерапия с високи дози с цел стимулиране на производството на повече стволови клетки от костния мозък, които могат да бъдат събрани и върнати обратно след лечението. Те могат да бъдат взети от Вас или от донор. Стволовите клетки ще бъдат върнати след това в костния мозък, за да произведат кръвни клетки;
- за увеличаване на броя на белите кръвни клетки, ако страдате от тежка хронична неутропения за предотвратяване на инфекции;
- при пациенти с напреднала ХИВ инфекция, което ще помогне за намаляване на риска от инфекции.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Асофил

Не използвайте Асофил

- ако сте алергични към филграстим или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да използвате Асофил.

Моля, информирайте Вашия лекар преди да започнете лечение, **ако имате:**

- Сърповидноклетъчна анемия, тъй като Асофил може да предизвика сърповидноклетъчна криза.
- Алергия към естествен каучук (латекс). Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа сух естествен каучук (производно на латекс), който може да причини алергична реакция.
- Остеопороза (костно заболяване).

Моля, информирайте незабавно Вашия лекар по време на лечението с Асофил, ако:

- Получите болка в горната лява част на корема, болка под лявата част на гръдния кош или в горната част на лявото рамо (това може да са симптоми на уголемена слезка (спленомегалия) или възможна руптура на слезката).
- Забележите необичайно кървене или посиняване, което може да бъде [(това може да са симптоми на понижен брой тромбоцити (тромбоцитопения)] с намалена способност на кръвта да се съсирва.
- Имате внезапни признаци на алергия, като обрив, сърбеж или уртикария по кожата, подуване на лицето, устните, езика или други части на тялото, задух, хрипове или затруднено дишане, тъй като това може да са признаци на тежка алергична реакция (свръхчувствителност).
- Имате подуване на лицето или глезените, кръв в урината или кафяво оцветяване на урината, или забележите, че уринирате по-малко от обичайното (гломерулонефрит).
- Имате симптоми на възпаление на аортата (големият кръвоносен съд, който пренася кръвта от сърцето към останалата част на тялото), което се съобщава рядко при раково болни пациенти и при здрави донори. Симптомите могат да включват треска, коремна болка, неразположение, болка в гърба и повишени маркери на възпалението. Информирайте Вашия лекар, ако получите тези симптоми.

Загуба на отговор към филграстим

Ако при Вас се получи загуба на отговор или неуспех при поддържане на отговор при лечение с филграстим, Вашият лекар ще изследва причините за това, включително дали сте развили антитела, които неутрализират действието на филграстим.

Вашият лекар може да поиска да Ви наблюдава внимателно, вижте точка 4 от листовката.

Ако сте пациент с тежка хронична неутропения, може да сте изложени на риск от развитие на рак на кръвта (левкемия, миелодиспластичен синдром (MDS)). Трябва да разговаряте с лекаря си за рисковете да развиете злокачествени заболявания на кръвта и какви изследвания трябва да бъдат направени. Ако развиете или има вероятност да развиете злокачествени заболявания на кръвта, не трябва да използвате Асофил, освен ако не получите указания за това от лекаря си. Ако сте донор на стволови клетки, трябва да сте на възраст между 16 и 60 години.

Обърнете специално внимание при употребата на други продукти, които стимулират белите кръвни клетки

Асофил е представител на група продукти, които стимулират производството на бели кръвни клетки. Медицинският специалист, който се грижи за Вас, трябва винаги да записва точния продукт, който използвате.

Други лекарства и Асcofil

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Бременност и кърмене

Асcofil не е проучван при бременни жени и кърмачки.

Асcofil не се препоръчва по време на бременност.

Важно е да кажете на Вашия лекар, ако:

- сте бременна или кърмите;
- мислите, че може би сте бременна или
- планирате да имате бебе.

Ако забременеете по време на лечението с Асcofil, моля, информирайте Вашия лекар.

Ако използвате Асcofil, трябва да спрете да кърмите, освен ако Вашият лекар не Ви посъветва друго.

Шофиране и работа с машини

Асcofil може да повлияе в малка степен способността Ви за шофиране и работа с машини. Това лекарство може да предизвика замаяност. Препоръчително е да изчакате и да видите как се чувствате, след като сте приели Асcofil и преди шофиране или работа с машини.

Асcofil съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Асcofil съдържа сорбитол

Това лекарство съдържа 50 mg сорбитол във всеки ml. Сорбитолът е източник на фруктоза. Ако Вие (или Вашето дете) имате наследствена непоносимост към фруктоза (ННФ), рядко генетично заболяване, не трябва да Ви се прилага това лекарство. Пациентите с ННФ не могат да разграждат фруктоза, което може да причини сериозни нежелани реакции.

Трябва да информирате Вашия лекар, преди да Ви бъде приложено това лекарство, ако Вие (или Вашето дете) имате ННФ или ако Вашето дете вече не може да приема сладки храни или напитки, защото му прилошава, повръща или получава неприятни усещания като подуване на стомаха, коремни спазми или диария.

Алергия към естествен каучук (латекс). Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа сух естествен каучук (производно на латекс), който може да предизвика тежка алергична реакция.

3. Как да използвате Асcofil

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Как се прилага Асcofil и какво количество трябва да използвам?

Асcofil обикновено се прилага като ежедневна инжекция в непосредствено под кожата (наричана подкожна инжекция). Той може да се прилага и като ежедневна бавна инжекция във

вената (наричана интравенозна инфузия). Обичайната доза варира в зависимост от заболяването и теглото Ви. Вашият лекар ще Ви каже какво количество Асcofil трябва да използвате.

Пациенти с трансплантация на костен мозък след химиотерапия:

Обикновено първата доза Асcofil ще Ви бъде приложена най-малко 24 часа след химиотерапията и поне 24 часа след като сте били подложени на костномозъчна трансплантация.

Вие или хората, които се грижат за Вас, може да бъдете обучени как да прилагате подкожните инжекции, за да може да продължи лечението в домашни условия. Не трябва обаче да се опитвате да извършвате това, преди първо да сте подходящо обучени от Вашия медицински специалист.

Колко време ще трябва да използвам Асcofil?

Ще трябва да използвате Асcofil, докато броят на белите Ви кръвни клетки се нормализира. Ще се правят редовни кръвни изследвания, за да се следи броят на белите кръвни клетки в организма Ви. Вашият лекар ще Ви каже колко дълго ще трябва да използвате Асcofil.

Употреба при деца

Асcofil се използва за лечение на деца, които са на химиотерапия или страдат от много нисък брой бели кръвни клетки (неутропения). Дозировката при деца на химиотерапия е същата като при възрастни.

Инструкции за самостоятелно инжектиране

Този раздел съдържа информацията относно това, как сами да си направите инжекция Асcofil. Важно е да не се опитвате да си правите сами инжекция преди да сте получили специално обучение от Вашия лекар или медицинска сестра. Ако не сте сигурни относно самостоятелното инжектиране или имате някакви въпроси, моля поискайте помощ от Вашия лекар или медицинска сестра.

Как да си поставя сам инжекцията Асcofil?

Трябва да си поставите инжекцията в тъканта точно под кожата. Това се нарича подкожна инжекция. Необходимо е поставянето на инжекцията да се извършва приблизително по едно и също време всеки ден.

Това, от което се нуждаете

За да си направите подкожна инжекция се нуждаете от:

- предварително напълнена спринцовка Асcofil;
- тампон, напоен със спирт.

Какво трябва да направя преди да си инжектирам подкожно Асcofil ?

Уверете се, че капачката на иглата остава на спринцовката до момента, в който сте готови да инжектирате.

- а. Извадете предварително напълнената спринцовка Асcofil от хладилника.
- б. Проверете срока на годност върху етикета на предварително напълнената спринцовка (Годен до:). Не използвайте, ако датата е след последния ден от посочения месец или ако продуктът е бил държан извън хладилника за повече от 15 дни или е с изтекъл срок.
- в. Проверете външния вид на Асcofil. Той трябва да представлява бистра и безцветна течност. Не трябва да го използвате, ако съдържа видими частици.
- г. За да Ви е по-малко неприятно, оставете предварително напълнената спринцовка за 30 минути да достигне стайна температура или я задръжте внимателно в ръка за няколко минути. Не загрявайте Асcofil по никакъв друг начин (например *не* го загрявайте в микровълнова печка или в гореща вода).
- д. **Старателно измийте ръцете си.**
- е. Изберете удобно, добре осветено място и поставете всичко необходимо на достъпно разстояние (предварително напълнената спринцовка Асcofil и тампон, напоен със спирт).

Как да подготвя своята инжекция Асофил?

Преди да си инжектирате Асофил, трябва да направите следното:

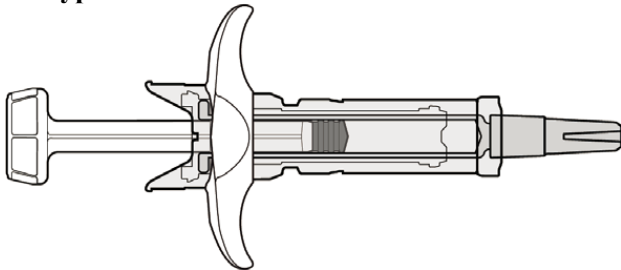
Не използвайте предварително напълнена спринцовка, ако е била изпусната на твърда повърхност.

1. Хванете спринцовката и внимателно махнете капачката на иглата без въртене. Издърпайте направо, както е показано на фигури 1 и 2. Не докосвайте иглата и не натискайте буталото.

Стъпка 1: Проверете целостта на системата

1. Уверете се, че системата е със запазена цялост/не е повредена. Не използвайте продукта, ако преди употреба забележите някакви повреди (счупване на спринцовката или предпазителя на иглата) или има липсващи компоненти и ако предпазителят на иглата се намира в позиция, в която обезопасява иглата, както е показано на фигура 9, защото това показва, че системата вече е използвана. Като цяло, продуктът не трябва да се използва, ако не отговаря на фигура 1. Ако е така, изхвърлете продукта в контейнер за биологични (остри) отпадъци.

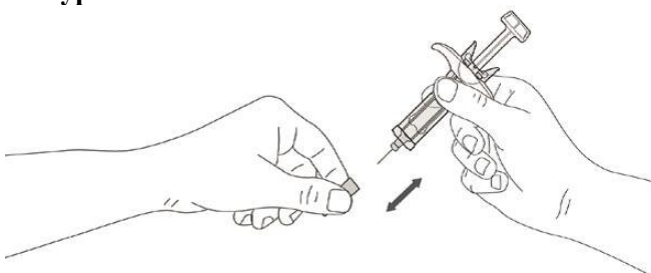
Фигура 1



Стъпка 2: Отстранете капачката на иглата

1. Отстранете защитната капачка, както е показано на фигура 2. Хванете тялото на предпазителя на иглата с едната ръка, като върхът на иглата е насочен далеч от Вас, без да докосвате буталото. Издърпайте капачката на иглата право напред с другата ръка. След отстраняване, изхвърлете капачката на иглата в контейнер за биологични (остри) отпадъци.
2. Може да забележите малко въздушно мехурче в предварително напълнената спринцовка. Не е необходимо да отстранявате мехурчето въздух преди да инжектирате. Инжектирането на разтвора с въздушното мехурче е безвредно.
3. Спринцовката може да съдържа повече течност, отколкото Ви е необходимо. Използвайте градуирането върху тялото на спринцовката, както следва, за да определите правилната доза Асофил, която е предписал Вашият лекар. Изтласкайте ненужното количество течност като натиснете буталото до цифрата (ml) върху спринцовката, която отговаря на предписаната от Вашия лекар доза.
4. Проверете отново, за да се уверите, че дозата Асофил в спринцовката е точна.
5. Сега можете да използвате предварително напълнената спринцовка.

Фигура 2



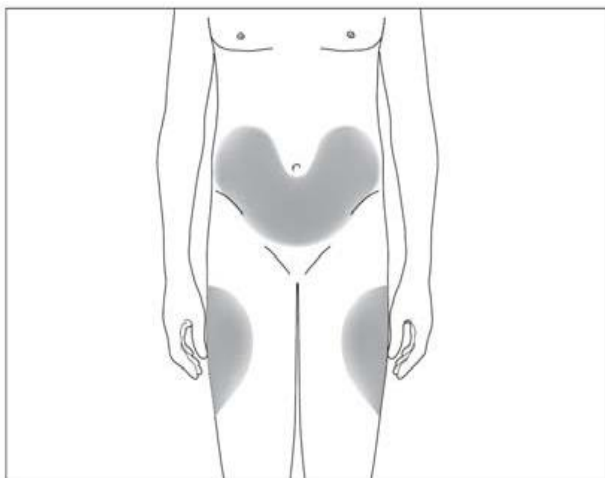
Къде трябва да си поставя инжекцията?

Най-подходящите места за самостоятелно поставяне на инжекцията са:

- горната част на бедрата; и

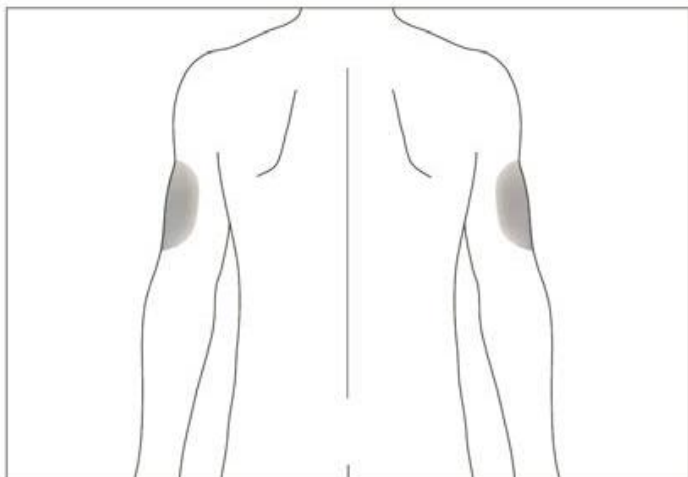
- корема, с изключение на участъка около пъпа (вижте фигура 3)

Фигура 3



Ако някой друг Ви поставя инжекцията, може да използва и задната част на ръцете Ви (вижте фигура 4).

Фигура 4



Добре е да променяте мястото на инжектиране всеки ден, за да избегнете риска от болезненост на местата, където инжектирате.

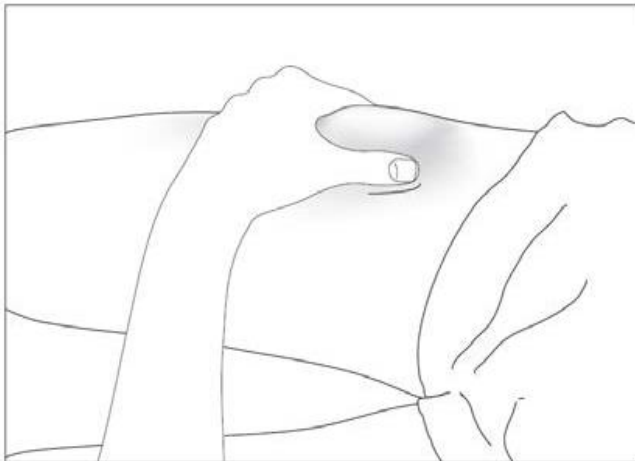
Стъпка 3: Въведете иглата

- Леко захванете кожна гънка на мястото на инжектиране с една ръка;
- С другата ръка вкарайте иглата на мястото на инжектиране, без да докосвате главата на буталото (под ъгъл 45-90 градуса) (вижте фигура 6 и 7).

Как да си поставя инжекцията?

Дезинфектирайте мястото на инжектиране с тампон, напоен със спирт и захванете кожна гънка между палеца и показалеца си, без да притискате (вижте фигура 5).

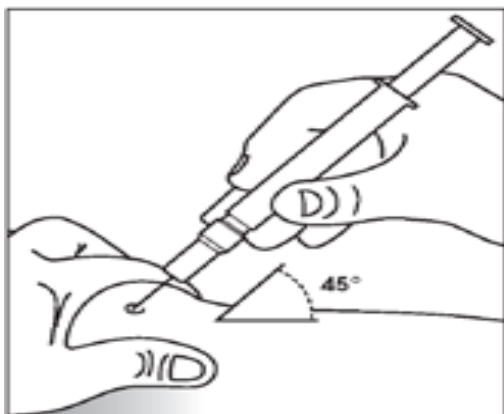
Фигура 5



Предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата

- Въведете иглата изцяло в кожата, както е показано от Вашия лекар или медицинска сестра (вижте фигура 6).
- Издърпайте леко буталото, за да проверите дали няма прободен кръвоносен съд. Ако видите кръв в спринцовката, извадете иглата и я поставете на друго място.
- Като държите кожата захваната през цялото време, натиснете буталото бавно и равномерно, до инжектиране на цялата доза и до края на хода на буталото. Не отпускате натиска върху буталото!
- Инжектирайте само дозата, предписана от Вашия лекар.
- След инжектирането на течността, отстранете иглата, като поддържате натиска върху буталото и след това отпуснете кожата си.
- Поставете използваната спринцовка в контейнера за изхвърляне. Използвайте всяка спринцовка само за една инжекция.

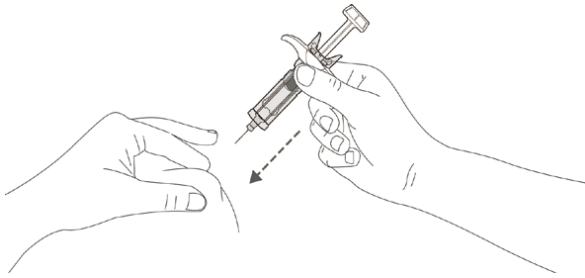
Фигура 6



Предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата

- Въведете изцяло иглата в кожата, както е показано от Вашия лекар или медицинска сестра.
- Издърпайте леко буталото, за да се уверите, че не сте пробили кръвоносен съд. Ако забележите кръв в спринцовката, извадете иглата и я въведете в друг участък.
- Инжектирайте само дозата, предписана от Вашия лекар като следвате инструкциите по-долу.

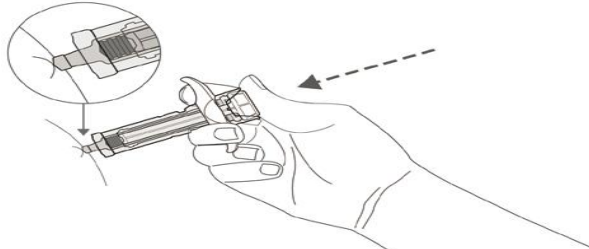
Фигура 7



Стъпка 4: Инжектиране

Поставете палеца върху главата на буталото. Натискайки буталото, **притиснете здраво** към кожата в края на инжектирането, за да е сигурно, че цялото съдържимо на спринцовката е инжектирано (вижте фигура 8). Дръжте кожата здраво, докато инжектирането приключи.

Фигура 8

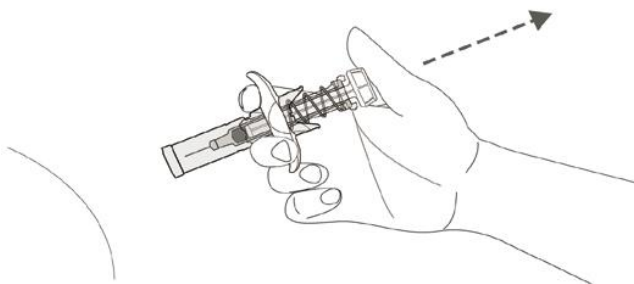


Стъпка 5: Защита на иглата

Системата за обезопасяване на иглата ще се активира след като буталото е напълно натиснато:

- Дръжте спринцовката неподвижна и бавно повдигнете палеца си от главата на буталото;
- Буталото ще се движи нагоре заедно с палеца Ви, пружината ще се задейства и иглата ще се изтегли от мястото на инжектиране в предпазителя на иглата (вижте фигура 9).

Фигура 9



Запомнете

Ако имате някакви проблеми, моля не се страхувайте да помолите Вашия лекар или медицинската сестра за помощ и съвет.

Изхвърляне на използваните спринцовки

- Предпазителят за иглата предпазва от наранявания от убождане след употреба, така че не са необходими специални предпазни мерки при изхвърляне. Изхвърлете спринцовката, както е указано от Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Accofil

Не увеличавайте дозата, която Ви е предписал Вашият лекар. Ако мислите, че сте инжектирали повече отколкото трябва, свържете се с Вашия лекар или фармацевт възможно най-скоро.

Ако сте пропуснали да използвате Асcofil

Ако сте пропуснали инжекция или сте инжектирали твърде малко, свържете се с Вашия лекар, за да обсъдите кога да инжектирате следващата доза. Не прилагайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата инжекция.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Моля, незабавно кажете на Вашия лекар по време на лечението:

- ако получите алергична реакция, включително слабост, спад на кръвното налягане, затруднено дишане, оток на лицето (анафилаксия), кожен обрив, сърбящ обрив (уртикария), оток на лицето, устните, устата, езика или гърлото (ангиоедем) и задух (диспнея). При онкологични пациенти често се наблюдава свръхчувствителност;
- ако имате кашлица, повишена температура и затруднено дишане (диспнея), тъй като това може да бъде признак на остър респираторен дистрес синдром при възрастни (ARDS). ARDS е нечест при онкологични пациенти;
- ако получите увреждане на бъбреците (гломерулонефрит). При пациенти, които са получавали филграстим, е наблюдавано увреждане на бъбреците. Незабавно кажете на Вашия лекар, ако имате подуване на лицето и глезените, кръв в урината или кафяво оцветена урина, или забележите, че отделяте по-малко урина от обикновено;
- ако получите болка в горната лява част на корема (абдоминална болка), болка в лявото подребрие или болка в горната част на рамото, тъй като може да имате проблем със слезката Ви (уголемяване на слезката (спленомегалия) или руптура на слезката);
- ако се лекувате за тежка хронична неутропения и имате кръв в урината (хематурия). Вашият лекар може периодично да изследва урината Ви, ако имате тази нежелана реакция или ако в урината Ви се открие белтък (протеинурия);
- ако имате някой от следните или съчетание от следните странични ефекти: отоци или подпухналост, които може да са свързани с по-рядко уриниране, затруднено дишане, подуване на корема и усещане за пълнота, и общо чувство на умора. По принцип, тези симптоми се развиват скоротечно.

Възможно е това да са симптоми на необичайно състояние (може да засегне до 1 на 100 души), наречено синдром на пропускливост на капилярите, при който кръвта изтича от малките кръвоносни съдове в организма и се налага спешна медицинска помощ.

- ако имате комбинация от някой от следните симптоми:
 - висока температура, треперене или усещане за много студено, ускорена сърдечна честота, объркване или дезориентация, задух, много силна болка или дискомфорт и лепкава или потна кожа

Това може да са симптоми на състояние, наречено „сепсис“ (наричано още „отравяне на кръвта“), тежка инфекция с възпалителен отговор на цялото тяло, която може да бъде животозастрашаваща и се нуждае от спешна медицинска помощ.

Честа нежелана лекарствена реакция към Асcofil е болката в мускулите или костите Ви (мускуло-скелетна болка), която може да бъде облекчена с прием на стандартни болкоуспокояващи лекарства (аналгетици). При пациенти, подложени на трансплантация на стволови клетки или костномозъчна трансплантация, е възможно да се развие реакция на присадката срещу приемателя (GvHD) – това е реакция на донорските клетки срещу пациента, който получава трансплантата; белезите и симптомите включват обрив по дланите и ходилата и

язви и рани в устата, червата, черния дроб, кожата или очите, белите дробове, вагината и ставите.

При здрави донори на стволови клетки може да се наблюдава повишаване на броя на белите кръвни клетки (левкоцитоза) и понижаване на броя на тромбоцитите, което намалява способността на кръвта да се съсирва (тромбоцитопения), и те ще бъдат проследявани от Вашия лекар.

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- повръщане
- гадене
- необичаен косопад или изтъняване на косата (алопеция)
- умора
- болестеност и оток на лигавицата на храносмилателната система от устата до ануса (възпаление на лигавиците)
- намаляване на броя на тромбоцитите, което намалява способността на кръвта да се съсирва (тромбоцитопения)
- нисък брой на червени кръвни клетки (анемия)
- висока температура (пирексия)
- главоболие
- диария

Чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 100 души):

- възпаление на белия дроб (бронхит)
- инфекция на горните дихателни пътища
- инфекция на пикочните пътища
- намален апетит
- проблеми със съня (безсъние)
- замаяност
- понижено чувство на чувствителност, особено по кожата (хипоестезия)
- вкочаненост или изтръпване на ръцете или краката (парестезия)
- ниско кръвно налягане (хипотония)
- високо кръвно налягане (хипертония)
- кашлица
- изкашляне на кръв (хемоптиза)
- болка в устата и гърлото (орофарингеална болка)
- кръвене от носа (епистаксис)
- запек
- болка в устата
- уголемяване на черния дроб (хепатомегалия)
- обрив
- зачервяване на кожата (еритема)
- мускулен спазъм
- болка при уриниране (дисурия)
- болка в гръдния кош
- болка
- обща слабост (астения)
- общо неразположение
- подуване на китките на ръцете и ходилата на краката (периферен оток)
- повишаване на някои ензими в кръвта
- промени в химичните показатели на кръвта
- реакция, свързана с трансфузията (преливането)

Нечести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 1 000 души):

- повишаване на броя на белите кръвни клетки (левкоцитоза)
- алергична реакция (свръхчувствителност)
- отхвърляне на трансплантиран костен мозък (реакция на присадката срещу приемателя)
- високо ниво на пикочна киселина в кръвта, което може да причини подагра (хиперурикемия) (повишена пикочна киселина в кръвта)
- увреждане на черния дроб, причинено от запушване на малките вени в черния дроб (вено-оклузивно заболяване)
- белите дробове не функционират както трябва, причинявайки задух (респираторна недостатъчност)
- подуване и/или течност в белите дробове (белодробен оток)
- възпаление на белите дробове (интерстициално белодробно заболяване)
- аномалии, открити при рентгенова снимка на белите дробове (белодробна инфилтрация)
- кървене от белия дроб (белодробен кръвоизлив)
- липса на абсорбция на кислород в белия дроб (хипоксия)
- неравен кожен обрив (макуло-папулозен обрив)
- заболяване, което причинява по-слаба плътност на костите, прави костите по-слаби, по-крехки и е възможно счупване (остеопороза)
- реакция на мястото на инжектиране

Редки нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 000 души):

- Възпаление на аортата (големият кръвоносен съд, който пренася кръвта от сърцето към останалата част на тялото), вижте точка 2.
- силна болка в костите, гръдния кош, червата или ставите (сърповидно-клетъчна анемия с криза)
- внезапна животозастрашаваща алергична реакция (анафилактична реакция)
- болка и подуване на ставите, подобно на подагра (псевдоподагра)
- промяна в начина, по който се регулират течностите в организма, което може да доведе до подпухване (нарушения в обема на течностите)
- възпаление на кръвоносните съдове в кожата (кожен васкулит)
- лилави надигнати болезнени рани по крайниците и понякога по лицето и шията с повишена температура (Синдром на Sweets)
- влошаване на ревматоидния артрит
- необичайни промени в урината
- намалена костна плътност

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно **чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Accofil

Лекарството да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и предварително напълнената спринцовка след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C). Да не се замразява.

Спринцовката може да се извади от хладилника и да се остави на стайна температура (не повече от 25°C) за еднократен период, който завършва в рамките на обозначения срок на годност, в продължение на максимум 15 дни. В края на този период, продуктът не трябва да се поставя обратно в хладилника, а трябва да се изхвърли.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че е мътно, има промяна в цвета му или частици в него.

Не поставяйте обратно капачето върху използваните игли, тъй като може да се убодете. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Accofil

- Активното вещество е филграстим. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 70 милиона единици (700 микрограма) филграстим в 0,73 ml, съответстващо на 0,96 mg/ml.
- Другите съставки са оцетна киселина, натриев хидроксид, сорбитол (E420), полисорбат 80 и вода за инжекции.

Как изглежда Accofil и какво съдържа опаковката

Accofil представлява бистър, безцветен инжекционен или инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка, градуирана от 0,1 ml до 1 ml с 1/40 деления върху тялото на спринцовката, с инжекционна игла. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,73 ml разтвор.

Accofil се предлага в опаковки, съдържащи 1, 3, 5, 7 и 10 предварително напълнени спринцовки, със или без предварително фиксиран предпазител на иглата, и тампони, напоени със спирт.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Нидерландия

Дата на последно преразглеждане на листовката:

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Ассофил не съдържа консерванти. Поради потенциалната опасност от микробна контаминация, спринцовките Ассофил са предназначени само за еднократна употреба.

Случайното излагане на минусови температури за период до 48 часа не повлиява отрицателно стабилността на Ассофил. Ако излагането е било за период от време повече от 48 часа или съдържанието е замръзвало повече от един път, Ассофил НЕ трябва да се използва.

С цел да се подобри проследяемостта на гранулоцит-колониостимулиращите фактори (G-CSF), името (Ассофил) и партидният номер на приложения продукт трябва да бъдат ясно записани в картоната на пациента.

Ассофил не трябва да се разрежда с разтвор на натриев хлорид. Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените по-долу. Разрежданият филграстим може да полепне по стъкло и пластмасови материали, ако не е разреден по начина, указан по-долу.

Ако е необходимо, Ассофил може да се разрежда в 5% глюкоза. Разреждане до крайна концентрация под 0,2 MU (2 µg) на ml не се препоръчва при никакви обстоятелства.

Преди употреба разтворът трябва да се провери визуално. Трябва да се използват само бистри разтвори без наличие на видими частици.

При пациенти, лекувани с филграстим, разреден до концентрации под 1,5 MU (15 µg) на ml, е необходимо добавянето на човешки серумен албумин (HSA) до постигане на крайна концентрация 2 mg/ml. Пример: В крайния инжекционен обем от 20 ml, общи дози филграстим под 30 MU (300 µg) трябва да се прилагат с добавен 0,2 ml разтвор на човешки албумин 200 mg/ml (20%).

Разреден в 5% глюкоза, Ассофил е съвместим със стъкло и редица пластмаси, в това число PVC, полиолефин (съполимер на полипропилен и полиетилен) и полипропилен.

След разреждане:

Доказана е химична и физична стабилност на разреждения инфузионен разтвор при употреба за период от 30 часа при 25°C ± 2°C. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 30 часа при температура 25°C ± 2°C, освен когато разтварянето е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

Използване на предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата

Предпазителят за иглата покрива иглата след инжектирането, за да се избегне нараняване от убождане. Той не повлиява нормалното функциониране на спринцовката. Натиснете буталото и **упражнете силен натиск** в края на инжектирането, за да сте сигурни, че спринцовката е изпразнена напълно. Задръжте здраво кожата, докато инжектирането приключи. Придържайте спринцовката неподвижна и бавно повдигнете палеца си от главата на буталото. Буталото ще се движи нагоре с палеца Ви и пружината ще прибере иглата от мястото на прилагане, в предпазителя на иглата.

Използване на предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата

Приложете дозата според стандартния протокол.

Не използвайте предварително напълнена спринцовка, ако е била изпусната на твърда повърхност.

Изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.