

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Accofil 30 MU/0,5 ml injekční/infuzní roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 30 milionů jednotek (MU)/300 mikrogramů (µg) filgrastimu v 0,5 ml (0,6 mg/ml) injekčního nebo infuzního roztoku.

Filgrastim je rekombinantní methionyl faktor stimuluje kolonie lidských granulocytů produkovaný v *Escherichia coli* (BL21) rekombinantní DNA technologií.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml roztoku obsahuje 50 mg sorbitolu (E420).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok v předplněné injekční stříkačce

Koncentrát pro přípravu infuzního roztoku v předplněné injekční stříkačce

Čirý bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Accofil je indikován ke zkrácení doby trvání neutropenie a snížení výskytu febrilní neutropenie u pacientů léčených zavedenou cytotoxickou chemoterapií pro maligní nádorové onemocnění (s výjimkou chronické myeloidní leukémie a myelodysplastických syndromů) a ke zkrácení doby trvání neutropenie u pacientů podstupujících myeloablativní léčbu následovanou transplantací kostní dřeně, u kterých je zvažováno zvýšené riziko těžké prolongované neutropenie. Bezpečnost a účinnost přípravku Accofil jsou podobné u dospělých a dětí léčených cytotoxickou chemoterapií.

Přípravek Accofil je indikován k mobilizaci progenitorových buněk z periferní krve (PBPC).

Dlouhodobé podávání přípravku Accofil je indikováno ke zvýšení počtu neutrofilů a snížení četnosti výskytu a doby trvání infekčních komplikací u dětí nebo dospělých s těžkou kongenitální, cyklickou nebo idiopatickou neutropenií, kteří mají absolutní počet neutrofilů (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ a závažné nebo recidivující infekce v anamnéze.

Přípravek Accofil je určen k léčbě perzistentní neutropenie (ANC $\leq 1,0 \times 10^9/l$) u pacientů s pokročilou formou HIV infekce ke snížení rizika bakteriálních infekcí v případě, kdy nejsou vhodné jiné možnosti léčby neutropenie.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Accofil smí být prováděna pouze ve spolupráci s onkologickým centrem, které má zkušenosti s léčbou faktorem stimuluje kolonie granulocytů (G-CSF), hematologické zkušenosti a

potřebné diagnostické vybavení. Procedury mobilizace a aferézy je třeba provádět ve spolupráci s onkologicko-hematologickým centrem, které má v tomto oboru přijatelné zkušenosti a které umí správně provádět monitorování hemopoetických progenitorových buněk.

Dávkování

Obvykle používaná cytotoxická chemoterapie

Doporučená dávka filgrastimu je 0,5 MU (5 µg)/kg/den. První dávka přípravku Accofil má být podávána nejdříve za 24 hodin po cytotoxické chemoterapii. V randomizovaných klinických hodnoceních byla použita subkutánní dávka 230 µg/m²/den (4,0 až 8,4 µg/kg/den).

Každodenní podávání filgrastimu má pokračovat, dokud není překročena doba očekávaného nejhlubšího poklesu počtu neutrofilů (tzv. nadir) a dokud se počet neutrofilů nevrátí do normálního rozmezí. Po obvykle používané chemoterapii solidních tumorů, lymfomů a lymfoidních leukémií je očekávaná doba trvání léčby, potřebná pro splnění těchto kritérií, až 14 dní. Po indukční a konsolidační léčbě akutní myeloidní leukémie může být trvání léčby podstatně delší (až 38 dní) v závislosti na typu, dávce a schématu podávání použité cytotoxické chemoterapie.

U pacientů léčených cytotoxickou chemoterapií lze v typickém případě pozorovat přechodný vzestup počtu neutrofilů za 1–2 dny po zahájení terapie filgrastimem. Pro setrvalou terapeutickou odpověď se však podávání filgrastimu nemá ukončit dříve, než je překonán očekávaný nadir neutrofilů a než se počet neutrofilů vrátí do normálního rozmezí. Předčasné přerušení terapie filgrastimem před dobou očekávaného nejhlubšího poklesu počtu neutrofilů se nedoporučuje.

Pacienti léčení myeloablativní terapií následovanou transplantací kostní dřeně

Doporučená počáteční dávka filgrastimu je 1,0 MU (10 µg)/kg/den. První dávka filgrastimu má být podávána nejméně 24 hodin po cytotoxické chemoterapii a alespoň 24 hodin po infuzi kostní dřeně.

Po překonání nadiru neutrofilů je třeba vytitrovat denní dávku filgrastimu v závislosti na odpovědi neutrofilů takto:

Počet neutrofilů	Úprava dávky filgrastimu
> 1,0 x 10 ⁹ /l po dobu 3 po sobě následujících dní	Snížit na 0,5 MU (5 µg) /kg/den
Poté, jestliže ANC zůstává > 1 x 10 ⁹ /l po další 3 po sobě následující dni	Ukončit podávání filgrastimu
Jestliže ANC v průběhu léčby poklesne na < 1,0 x 10 ⁹ /l, znovu zvýšte dávku filgrastimu podle výše uvedeného postupu.	

ANC = absolutní počet neutrofilů

K mobilizaci PBPC u pacientů, kteří podstupují myelosupresivní nebo myeloablativní léčbu následovanou autologní transplantací PBPC

Doporučená dávka samostatně podávaného filgrastimu k mobilizaci PBPC je 1,0 MU (10 µg)/kg/den po 5–7 po sobě následujících dní. Načasování leukaferézy: často postačují 1 nebo 2 leukaferézy 5. a 6. den. Někdy mohou být nutné další leukaferézy. Filgrastim má být podáván až do poslední leukaferézy.

Doporučená dávka filgrastimu k mobilizaci PBPC po myelosupresivní chemoterapii je 0,5 MU (5 µg)/kg/den podávaných od prvního dne po ukončení chemoterapie až do doby, kdy již je překročen očekávaný nadir neutrofilů a kdy se počet neutrofilů navrátil do normálního rozmezí. Leukaferézu je třeba provádět v období, kdy se ANC zvyšuje z < 0,5 x 10⁹/l na > 5,0 x 10⁹/l. U pacientů, kteří nepodstoupili extenzivní chemoterapii, často dostačuje jediná leukaferéza. Někdy se doporučují další leukaferézy.

K mobilizaci PBPC u normálních dárců před alogenní transplantací PBPC

K mobilizaci PBPC u normálních dárců se filgrastim podává v dávce 1,0 MU (10 µg/kg/den) po dobu 4 až 5 po sobě následujících dní. Leukaferéza by měla být zahájena 5. den a má pokračovat do 6. dne, pokud je to nutné k odběru 4×10^6 buněk CD34⁺/kg tělesné hmotnosti příjemce.

Pacienti se závažnou chronickou neutropenií (SCN)

Kongenitální neutropenie

Doporučená počáteční dávka je 1,2 MU (12 µg/kg/den) podaných jednorázově nebo rozděleně.

Idiopatická nebo cyklická neutropenie

Doporučená počáteční dávka je 0,5 MU (5 µg/kg/den) podaných jednorázově nebo rozděleně.

Úprava dávkování

Filgrastim by měl být podáván denně ve formě subkutánní injekce, dokud počet neutrofilů nedosáhne hodnoty více než $1,5 \times 10^9/l$ a dokud na těchto hodnotách nemůže být udržen. Po dosažení odpovědi je třeba stanovit nejnižší účinnou dávku k udržení tohoto počtu neutrofilů. Pro udržení přiměřeného počtu neutrofilů je nutné dlouhodobé každodenní podávání. Po jednom až dvou týdnech léčby se počáteční dávka může zdvojnásobit nebo snížit na polovinu v závislosti na pacientově odpovědi. Pak lze dávku individuálně upravovat každé 1 až 2 týdny tak, aby se udržel průměrný počet neutrofilů mezi $1,5 \times 10^9/l$ a $10 \times 10^9/l$. Rychlejší zvyšování dávky lze zvážit u pacientů s těžkými infekcemi. V klinických studiích 97 % pacientů, kteří na léčbu reagovali, dosáhlo kompletní odpovědi při dávkách $\leq 24 \mu\text{g/kg/den}$. Dlouhodobá bezpečnost podávání filgrastimu v dávkách vyšších než $24 \mu\text{g/kg/den}$ u pacientů se závažnou chronickou neutropenií nebyla stanovena.

Pacienti s infekcí HIV

Pro dosažení zvratu neutropenie

Doporučená počáteční dávka filgrastimu je 0,1 MU (1 µg)/kg/den s titrací až do maxima 0,4 MU (4 µg)/kg/den, dokud není dosaženo normálního počtu neutrofilů a dokud nemůže být tento počet udržen ($\text{ANC} > 2,0 \times 10^9/l$). V klinických studiích více než 90 % pacientů odpovídalo na tyto dávky a dosáhlo reverze neutropenie v mediánu 2 dní.

U malého počtu pacientů (< 10 %) byly k dosažení reverze neutropenie nutné dávky až do 1,0 MU (10 µg)/kg/den.

Pro udržení normálních počtů neutrofilů

Po dosažení zvratu neutropenie je třeba stanovit minimální účinnou dávku pro udržení normálního počtu neutrofilů. Doporučuje se úprava počáteční dávky na podávání dávky 30 MU (300 µg)/den obden. V závislosti na pacientově ANC může být nutná další úprava dávky k udržení počtu neutrofilů na úrovni $> 2,0 \times 10^9/l$. V klinických studiích byla nutná dávka 30 MU (300 µg)/den 1–7 dní v týdnu, aby se ANC udržel na $> 2,0 \times 10^9/l$, s mediánem frekvence dávkování 3 dny v týdnu. Pro udržení $\text{ANC} > 2,0 \times 10^9/l$ může být potřebné dlouhodobé podávání.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Klinické studie s filgrastimem se sice zúčastnil menší počet starších pacientů, ale zvláštní studie nebyly v této skupině provedeny, a proto nemohou být stanovena žádná specifická doporučení pro dávkování.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Studie filgrastimu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater ukazují, že filgrastim vykazuje podobný farmakokinetický a farmakodynamický profil jako u normálních jedinců. Za těchto okolností není nutná úprava dávek.

Použití u pediatrických pacientů se závažnou chronickou neutropenií a nádorovým onemocněním

Šedesát pět procent pacientů léčených v programu klinického hodnocení při závažné chronické neutropenii bylo mladších než 18 let. Účinnost léčby pro tuto skupinu, která zahrnovala většinu pacientů s kongenitální neutropenií, byla zřejmá. Nebyly zjištěny žádné rozdíly v bezpečnostních profilech pediatrických pacientů léčených pro těžkou chronickou neutropenií.

Údaje získané z klinických studií u pediatrických pacientů ukazují, že bezpečnost a účinnost filgrastimu jsou podobné jak u dospělých, tak u dětí léčených cytotoxickou chemoterapií.

Doporučené dávkování u pediatrických pacientů je stejné jako u dospělých léčených myelosupresivní cytotoxickou chemoterapií.

Způsob podání

Obvykle používaná cytotoxická chemoterapie

Filgrastim lze podávat denně jako subkutánní injekci nebo denně jako 30minutovou intravenózní infuzi ředěnou roztokem glukózy o koncentraci 5% (viz bod 6.6). Ve většině případů se dává přednost subkutánnímu podání. Studie s podáním jedné dávky naznačuje, že při intravenózním podání se může zkrátit trvání účinku. Klinický význam tohoto nálezu pro podávání více dávek není jasný. Volba způsobu podání má záležet na individuálních klinických okolnostech.

U pacientů léčených myeloablativní terapií následovanou transplantací kostní dřeně

Filgrastim lze podávat ve formě 30minutové nebo 24hodinové intravenózní infuze nebo jako 24hodinovou kontinuální subkutánní infuzi.

Filgrastim je nutné naředit ve 20 ml 5% roztoku glukózy (viz bod 6.6).

Pro mobilizaci PBPC u pacientů podstupujících myelosupresivní nebo myeloablativní terapii s následnou autologní transplantací PBPC

Samostatně podávaný filgrastim k mobilizaci PBPC:

Filgrastim lze podat jako 24hodinovou kontinuální subkutánní infuzi nebo subkutánní injekci. V případě infuzí má být filgrastim naředěn ve 20 ml 5% roztoku glukózy (viz bod 6.6).

Filgrastim podávaný k mobilizaci PBPC po myelosupresivní chemoterapii:

Filgrastim se podává ve formě subkutánní injekce.

K mobilizaci PBPC u normálních dárců před alogenní transplantací PBPC

Filgrastim se podává ve formě subkutánní injekce.

Pacienti se závažnou chronickou neutropenií (SCN)

Kongenitální, idiopatická nebo cyklická neutropenie: filgrastim se podává ve formě subkutánní injekce.

Pacienti s infekcí HIV

Reverze neutropenie a udržování normálního počtu neutrofilů: filgrastim má být podáván subkutánní injekcí.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, je nutno přehledně zaznamenat název a číslo šarže podávaného přípravku.

Zvláštní upozornění a opatření napříč indikacemi

Hypersenzitivita

U pacientů, kterým byl podáván filgrastim, byla v úvodní fázi léčby nebo v jejím průběhu hlášena hypersenzitivita, včetně anafylaktických reakcí. U pacientů s klinicky významnou hypersenzitivitou, je nutné podávání filgrastimu trvale ukončit. Nepodávejte filgrastim pacientům, kteří mají v anamnéze hypersenzitivitu na filgrastim nebo pegfilgrastim.

Plicní nežádoucí účinky

Po podání G-CSF byly hlášeny plicní nežádoucí účinky, zejména intersticiální plicní onemocnění. U pacientů s nedávným výskytem plicních infiltrátů nebo pneumonie v anamnéze může být riziko vyšší. Vznik známek plicního onemocnění, jako jsou kašel, horečka a dyspnoe, spolu s rentgenologickým nálezem plicních infiltrátů a zhoršením plicních funkcí mohou být prvními známkami syndromu dechové tísně dospělých (ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome). Je třeba léčbu filgrastimem přerušit a zahájit vhodnou terapii.

Glomerulonefritida

U pacientů léčených filgrastimem nebo pegfilgrastimem byla hlášena glomerulonefritida. Případy glomerulonefritidy obvykle odezněly po snížení dávky nebo vysazení filgrastimu nebo pegfilgrastimu. Doporučuje se sledovat rozbor moči.

Syndrom kapilárního úniku

Syndrom kapilárního úniku, který může být v případě opožděné léčby život ohrožující, byl pozorován po podání faktoru stimulujícího kolonie granulocytů, a je charakterizován hypotenzí, hypalbuminemií, otokem a hemokoncentrací. Pacienti, u kterých se objeví příznaky syndromu kapilárního úniku, musí být pečlivě sledováni a musí dostat standardní symptomatickou léčbu, která může zahrnovat potřebu intenzivní péče (viz bod 4.8).

Splenomegalie a ruptura sleziny

U pacientů a zdravých dárců byly po podání filgrastimu hlášeny zpravidla asymptomatické případy splenomegalie a případy ruptury sleziny. Některé případy ruptury sleziny byly fatální. Proto je nutné velikost sleziny důkladně sledovat (např. klinickým vyšetřením, ultrazvukem). Diagnózu ruptury sleziny je třeba brát v úvahu u dárců a/nebo pacientů, kteří si stěžují na bolest v levém nadbříšku nebo v horní části ramene. Snížení dávky filgrastimu vedlo ke zpomalení nebo zastavení progresu zvětšování sleziny u pacientů se závažnou chronickou neutropenií. U 3 % pacientů bylo nutné provést splenektomii.

Růst maligních buněk

Faktor stimulující kolonie granulocytů může podporovat růst myeloidních buněk *in vitro* a podobné účinky lze pozorovat i u některých nemyeloidních buněk *in vitro*.

Myelodysplastický syndrom nebo chronická myeloidní leukemie

Bezpečnost a účinnost podávání filgrastimu u pacientů s myelodysplastickým syndromem nebo s chronickou myeloidní leukémií nebyly stanoveny. Použití filgrastimu v těchto případech není indikováno. Zvláštní pozornost je třeba věnovat rozlišení diagnózy blastické transformace chronické myeloidní leukemie od akutní myeloidní leukemie.

Akutní myeloidní leukemie

Protože údaje o bezpečnosti a účinnosti u pacientů se sekundární akutní myeloidní leukémií jsou omezené, je třeba filgrastim těmto pacientům podávat opatrně. Bezpečnost a účinnost podávání filgrastimu u pacientů s de novo akutní myeloidní leukémií ve věku < 55 let s příznivými cytogenetickými parametry [t (8; 21), t (15; 17) a inv (16)] nebyly stanoveny.

Trombocytopenie

U pacientů dostávajících filgrastim byla hlášena trombocytopenie. Je nutné důkladně sledovat počty trombocytů, především během prvních několika týdnů léčby filgrastimem. V úvahu je třeba brát možnost dočasného přerušení podávání filgrastimu nebo snížení jeho dávky u pacientů s těžkou chronickou neutropenií, u nichž dojde k rozvoji trombocytopenie (počet trombocytů $< 100 \times 10^9/l$).

Leukocytóza

Počty leukocytů $100 \times 10^9/l$ nebo vyšší byly pozorovány u méně než 5 % pacientů s nádorovým onemocněním léčených filgrastimem v dávkách vyšších než 0,3 MU/kg/den (3 $\mu g/kg/den$). Nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky, které by bylo možné přímo přičíst tomuto stupni leukocytózy. Se zřetelem k možným rizikům spojeným se závažnou leukocytózou je však třeba v průběhu terapie filgrastimem počet leukocytů v pravidelných intervalech sledovat. Jestliže počty leukocytů převýší hodnotu $50 \times 10^9/l$ po očekávaném nadiru, je nutno léčbu filgrastimem okamžitě přerušit. V období podávání filgrastimu k mobilizaci PBPC je však třeba podávání filgrastimu přerušit nebo snížit dávkování, jestliže počty leukocytů vystoupí nad $> 70 \times 10^9/l$.

Imunogenita

Podobně jako u jiných terapeutických bílkovin může dojít ke vzniku imunogenicity. Rychlost tvorby protilátek proti filgrastimu je obecně nízká. Jako u všech biologických léčivých látek dochází k očekávanému výskytu vázaných protilátek; doposud však jejich výskyt nebyl spojen s neutralizující aktivitou.

Aortitida

Aortitida byla hlášena po podání G-CSF zdravým osobám i pacientům s maligním nádorovým onemocněním. Mezi pozorované symptomy patřily horečka, bolest břicha, malátnost, bolest zad a zvýšené zánětlivé markery (např. C-reaktivní protein a počet leukocytů). Ve většině případů byla aortitida diagnostikována počítačovou tomografií a po vysazení G-CSF obvykle odezněla. Viz také bod 4.8.

Zvláštní upozornění a opatření související s komorbiditami

Zvláštní opatření u přenašečů srpkovité anémie a u pacientů se srpkovitou anémií

U přenašečů srpkovité anémie a u pacientů se srpkovitou anémií byly hlášeny při užívání filgrastimu krize srpkovité anémie, v některých případech fatální. Při zvažování použití předepsání filgrastimu u přenašečů srpkovité anémie a u pacientů se srpkovitou anémií mají lékaři postupovat opatrně a až po pečlivém zhodnocení možných rizik a přínosů.

Osteoporóza

Monitorování kostní denzity může být indikováno u pacientů s osteoporotickými chorobami kostí, kteří jsou kontinuálně léčeni filgrastimem déle než 6 měsíců.

Zvláštní opatření u pacientů s nádorovým onemocněním

Filgrastim nesmí být používán ke zvýšení dávky cytotoxické chemoterapie nad rámec zavedených režimů dávkování.

Rizika spojená se zvýšenými dávkami chemoterapie

Zvláštní opatrnosti je třeba při léčení pacientů vysokými dávkami chemoterapeutik, protože zlepšení výsledků léčby nádorů nebylo prokázáno a zvýšené dávky chemoterapeutik mohou vést ke zvýšeným projevům toxicity, včetně účinků kardiálních, pulmonárních a účinků neurologických a dermatologických (viz informace o předepisování jednotlivých použitých chemoterapeutik).

Vliv chemoterapie na erytrocyty a trombocyty

Léčba samotným filgrastimem nevylučuje vznik trombocytopenie a anémie vyvolané myelosupresivní chemoterapií. V případě možné léčby vyššími dávkami chemoterapeutik (např. plnými dávkami v

předepsaném léčebném schématu) může být u pacienta zvýšeno riziko trombocytopenie a anémie. Doporučuje se pravidelně kontrolovat počet trombocytů a hematokrit. Zvláštní pozornost je třeba věnovat podávání jednoho chemoterapeutika nebo kombinace chemoterapeutik, o nichž je známo, že způsobují těžkou trombocytopenii.

Bylo prokázáno, že použití filgrastimem mobilizovaných PBPC snižuje stupeň a dobu trvání trombocytopenie po myelosupresivní nebo myeloablativní chemoterapii.

Myelodysplastický syndrom a akutní myeloidní leukémie u pacientů s rakovinou prsu a plic

V rámci postmarketingové observační studie byl pegfilgrastim, alternativního léku G-CSF, ve spojení s chemoterapií a/nebo radioterapií spojen s rozvojem myelodysplastického syndromu (MDS) a akutní myeloidní leukémie (AML) u pacientů s rakovinou prsu a plic. Podobná souvislost mezi filgrastimem a MDS/AML nebyla pozorována. Nicméně pacientky s rakovinou prsu a plic mají být sledovány z hlediska známek a příznaků MDS/AML.

Jiná zvláštní opatření

Účinky filgrastimu u pacientů s podstatně sníženými počty myeloidních progenitorových buněk nebyly studovány. Filgrastim primárně působí na prekurzory neutrofilů, takže se jeho účinek projeví zvýšením počtu neutrofilů. Proto u pacientů se sníženým počtem prekurzorů může být odpověď neutrofilů slabší (např. u pacientů léčených extenzivní radioterapií nebo chemoterapií, nebo u pacientů s kostní dřeně infiltrovanou tumorem).

Občas byly u pacientů léčených vysokými dávkami chemoterapeutik následovanými transplantací hlášeny cévní poruchy včetně venookluzivního onemocnění a poruchy objemu tekutin.

U pacientů, kterým byl podáván G-CSF po alogenní transplantaci kostní dřeně, byly hlášeny reakce štepů proti hostiteli (Graft versus Host Disease, GvHD) a případy úmrtí (viz bod 4.8 a 5.1).

Zvýšení hematopoetické aktivity kostní dřeně v odpovědi na léčbu růstovým faktorem bylo spojeno s přechodnými abnormálními nálezy při kostních skenech. To je třeba zvážit při interpretaci výsledků zobrazovacích vyšetření kostí.

Zvláštní opatření u pacientů podstupujících mobilizaci PBPC

Mobilizace

Nejsou k dispozici žádná prospektivně randomizovaná srovnání dvou doporučených metod mobilizace (samotný filgrastim nebo filgrastim v kombinaci s myelosupresivní chemoterapií) u téže populace pacientů. Vzhledem ke stupni proměnlivosti mezi jednotlivými pacienty a laboratorními vyšetřeními buněk CD34⁺ je přímé srovnání mezi různými studiemi obtížné. Proto je obtížné doporučit optimální metodu. O výběru metody mobilizace je nutno uvažovat v souvislosti s celkovými cíli léčby u jednotlivých pacientů.

Předchozí expozice cytotoxickým látkám

U pacientů, kteří podstoupili velmi extenzivní myelosupresivní terapii, nemusí být mobilizace PBPC dostatečná k dosažení doporučeného minimálního výtěžku ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ buněk/kg) ani ke zrychlení obnovy trombocytů na stejnou úroveň.

Některé cytotoxické látky vykazují obzvláštní toxicitu vůči hemopoetickým progenitorovým buňkám a mohou nepříznivě ovlivnit mobilizaci progenitorových buněk. Pokud jsou látky, jako např. melfalan, karmustin (BCNU) a karboplatina, dlouhodobě podávány před pokusy o mobilizaci progenitorových buněk, mohou výtěžek progenitorových buněk snížit. Ukázalo se však, že podávání melfalanu, karboplatiny nebo karmustinu (BCNU) spolu s filgrastimem je efektivní pro mobilizaci progenitorových buněk. Jestliže se předpokládá, že bude provedena transplantace PBPC, doporučuje se naplánovat mobilizaci kmenových buněk v časně fázi léčebného schématu pacienta. Zvláštní pozornost je potřeba věnovat počtu progenitorových buněk mobilizovaných u těchto pacientů před nasazením vysokých dávek chemoterapeutik. Jestliže výtěžky nejsou přiměřené podle kritérií

uvedených výše, je třeba uvažovat o alternativních způsobech léčby nevyžadujících podporu progenitorových buněk.

Hodnocení výtěžků progenitorových buněk

Při hodnocení počtu progenitorových buněk získaných u pacientů léčených filgrastimem je třeba věnovat zvláštní pozornost metodě kvantifikace. Výsledky stanovení počtu buněk CD34⁺ pomocí průtokové cytometrie jsou rozdílné v závislosti na přesnosti použité metodologie, a je třeba interpretovat opatrně doporučení ohledně jejich počtů vycházejících ze studií provedených jinými laboratořemi.

Statistická analýza vztahu mezi počtem reinfundovaných buněk CD34⁺ a rychlostí obnovy krevních destiček po vysokých dávkách chemoterapeutik naznačuje složitý, ale kontinuální vztah.

Doporučení minimálního výtěžku $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ buněk/kg vychází z publikovaných zkušeností o případech, kdy bylo dosaženo přiměřené hematologické úpravy. Zdá se, že výtěžky vyšší než tento, korelují s rychlejší obnovou, nižší výtěžky korelují s pomalejší obnovou.

Zvláštní opatření u normálních dárců podstupujících mobilizaci PBPC

Mobilizace PBPC nepřináší normálním dárcům přímý klinický prospěch a má se o ní uvažovat pouze pro potřebu alogenní transplantace kmenových buněk.

O mobilizaci PBPC se má uvažovat pouze u dárců s normálními klinickými a laboratorními kritérii vhodnosti pro dárcovství kmenových buněk, přičemž zvláštní pozornost je nutno věnovat hematologickým hodnotám a infekčním nemocem.

Bezpečnost a účinnost filgrastimu nebyla stanovena u normálních dárců ve věku do 16 let nebo nad 60 let.

Trombocytopenie

U pacientů, kterým byl podáván filgrastim, byly hlášeny velmi časté případy trombocytopenie. Z tohoto důvodu je nutné pečlivě sledovat počet trombocytů.

Po podávání filgrastimu a po leukaferéze byla u 35 % studovaných osob pozorována přechodná trombocytopenie (počet trombocytů $< 100 \times 10^9/l$). Mezi těmito případy byly dva, kdy byl hlášen počet trombocytů $< 50 \times 10^9/l$, který byl přičítán leukaferéze. Jestliže je zapotřebí více než jedna leukaferéza, je třeba věnovat zvláštní pozornost dárcům s počtem trombocytů před leukaferézou $< 100 \times 10^9/l$. Obecně se aferéza nesmí provádět při počtu trombocytů $< 75 \times 10^9/l$.

Leukaferéza se nesmí provádět u dárců, kteří užívají antikoagulantia, nebo kteří mají poruchy hemostázy. Dárce, kteří dostávají G-CSF k mobilizaci PBPC, je třeba pravidelně sledovat, dokud se hematologické ukazatele nevrátí k normě.

Zvláštní opatření u příjemců alogenních PBPC mobilizovaných filgrastimem

Aktuální údaje naznačují, že imunologické interakce mezi alogenním štěpem PBPC a příjemcem mohou být ve srovnání s transplantací kostní dřeně spojeny se zvýšeným rizikem akutní a chronické reakce štěpu proti hostiteli (GvHD).

Zvláštní opatření u pacientů se závažnou chronickou neutropenií

Filgrastim se nemá podávat pacientům s těžkou kongenitální neutropenií, u kterých se vyvine leukémie nebo u kterých je vývoj leukémie prokázán.

Hodnoty krevního obrazu

Mohou se vyskytovat i jiné změny krevního obrazu, včetně anémie a přechodného zvýšení progenitorů myeloidních buněk, což vyžaduje pečlivé sledování krevního obrazu.

Transformace na leukémii nebo myelodysplastický syndrom

Je třeba věnovat zvláštní pozornost rozlišení diagnózy závažné chronické neutropenie od ostatních poruch krvetvorby, jako je aplastická anémie, myelodysplazie a myeloidní leukémie. Před zahájením léčby je nutno vyšetřit kompletní krevní obraz s diferenciálním krevním obrazem a stanovením počtu trombocytů, vyhodnotit morfolologii kostní dřeně a karyotyp.

V klinickém hodnocení pacientů se závažnou chronickou neutropenií léčených filgrastimem s nízkou četností (přibližně 3%) vyvinuly myelodysplastické syndromy (MDS) nebo leukémie. Tento vývoj byl pozorován pouze u pacientů s kongenitální neutropenií. MDS a leukémie jsou přirozené komplikace tohoto onemocnění a jejich souvislost s terapií filgrastimem je nejistá. U podskupiny přibližně 12 % pacientů, jejichž cytogenetické vyšetření bylo za výchozího stavu normální, byly později při rutinním opakovaném vyšetření nalezeny abnormality včetně monosomie 7. chromozomu. V současné době není jasné, zda dlouhodobá léčba pacientů se závažnou chronickou neutropenií predisponuje pacienty k cytogenetickým abnormalitám, k transformaci v MDS nebo leukémii. Doporučuje se provádět morfologická a cytogenetická vyšetření kostní dřeně u pacientů v pravidelných intervalech (přibližně každých 12 měsíců).

Jiná zvláštní opatření

Je třeba vyloučit příčiny přechodné neutropenie, jako jsou například virové infekce.

Objevily se časté případy hematurie a u malého počtu pacientů se objevila proteinurie. Je třeba sledovat výskyt těchto příhod pomocí pravidelného vyšetření moči.

Bezpečnost a účinnost přípravku u novorozenců a pacientů s autoimunitní neutropenií nebyly stanoveny.

Zvláštní opatření u pacientů s infekcí HIV

Hodnoty krevního obrazu

Absolutní počet neutrofilů (ANC) je třeba pečlivě sledovat, zejména v průběhu několika prvních týdnů léčby filgrastimem. Někteří pacienti mohou na úvodní dávku filgrastimu reagovat velmi rychle a značným zvýšením počtu neutrofilů. Doporučuje se během prvních 2 až 3 dnů podávání filgrastimu měřit ANC denně. Potom se doporučuje měřit ANC minimálně dvakrát týdně po dobu prvních dvou týdnů a poté v průběhu udržovací léčby jednou týdně nebo jednou za dva týdny. V průběhu intermitentního dávkování 30 MU/den (300 µg/den) filgrastimu se mohou u pacientů objevit značné výkyvy v hodnotách ANC. Aby se zjistila minimální hodnota ANC neboli nadir u pacienta, doporučuje se odebírat vzorky krve pro určení ANC bezprostředně před plánovanou dávkou filgrastimu.

Riziko spojené se zvýšenými dávkami myelosupresivních léčivých přípravků

Léčba samotným filgrastimem nevylučuje vznik trombocytopenie a anémie vyvolané myelosupresivními léčivými přípravky. V případě možné léčby vyššími dávkami nebo větším počtem těchto léčivých přípravků spolu s léčbou filgrastimem může být u pacienta zvýšeno riziko vývoje trombocytopenie a anémie. Doporučuje se pravidelné sledování krevního obrazu (viz výše).

Infekce a maligní onemocnění způsobující myelosupresi

Neutropenie může být vyvolána oportunními infekcemi infiltrujícími kostní dřeň, jako je například komplex *Mycobacterium avium*, nebo malignitami infiltrujícími kostní dřeň, například lymfomem. U pacientů se známou infiltrací kostní dřeně infekcemi nebo malignitou je potřeba kromě podávání filgrastimu k léčbě neutropenie zvážit vhodnou léčbu základního onemocnění. Účinky filgrastimu na neutropenii vyvolanou infekcí nebo malignitou infiltrující kostní dřeň nebyly dostatečně stanoveny.

Všichni pacienti

Accofil obsahuje jako pomocnou látku sorbitol (E 420). Pacientům s hereditární intolerancí fruktózy nesmí být tento přípravek podán, pokud to není nezbytně nutné.

U malých dětí (do 2 let) nemusí být hereditární intolerance fruktózy (HIF) ještě diagnostikována. Léčivé přípravky (obsahující sorbitol/fruktózu) podávané intravenózně mohou být život ohrožující a musí být u této populace kontraindikovány, s výjimkou případů, kdy je podání z klinického hlediska naprosto nezbytné a nejsou dostupné žádné alternativy léčby.

U každého pacienta musí být před podáním tohoto léčivého přípravku zjištěna podrobná anamnéza se zaměřením na symptomy HIF.

Accofil obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě "bez sodíku".

Chránič jehly nasazený na předplněné injekční stříkačce obsahuje přírodní kaučuk (derivát latexu), která může způsobovat závažné alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Bezpečnost a účinnost filgrastimu podávaného týž den jako myelosupresivní cytotoxická chemoterapie nebyly definitivně stanoveny. Vzhledem k citlivosti rychle se dělících myeloidních buněk na myelosupresivní cytotoxickou chemoterapii se nedoporučuje použití filgrastimu v době 24 hodin před chemoterapií a 24 hodin po chemoterapii. Předběžné nálezy u malého počtu pacientů léčených současně filgrastimem a fluoruracilem naznačují, že závažnost neutropenie může být zvýšena.

Možné interakce s jinými hemopoetickými růstovými faktory a cytokiny dosud nebyly v klinických hodnoceních studovány.

Protože lithium zvyšuje uvolňování neutrofilů, je pravděpodobné, že lithium zesiluje účinek filgrastimu. Ačkoli tato interakce nebyla dosud formálně studována, není k dispozici důkaz, že by byla škodlivá.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání filgrastimu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. U králíků byla pozorována zvýšená incidence potratů při podání několikanásobku terapeutické dávky a při toxicitě pro matku (viz bod 5.3). V literatuře jsou popsány případy prokázaného transplacentárního přenosu filgrastimu u těhotných žen.

Použití filgrastimu v těhotenství se nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se filgrastim/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Po zvážení přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro ženu je třeba učinit rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo přerušit/nezahájit léčbu.

Fertilita

Filgrastim neměl žádný vliv na reprodukci či fertilitu u samců a samic potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Accofil může mít mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.
Po podání přípravku Accofil se mohou vyskytnout závratě (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

a. Shrnutí profilu bezpečnosti

Mezi nejzávažnější nežádoucí účinky, které se během léčby filgrastimem mohou vyskytnout, patří: anafylaktická reakce, závažné plicní nežádoucí účinky (včetně intersticiální pneumonie a ARDS), syndrom zvýšené permeability kapilár, závažná splenomegalie / ruptura sleziny, transformace na myeloidní syndrom nebo leukemii u pacientů s SCN, GvHD u pacientů podstupujících alogenní transplantaci kostní dřeně nebo transplantaci progenitorových buněk z periferní krve a krize srpkovité anémie u pacientů se srpkovitou anémií.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou pyrexie, muskuloskeletální bolesti (které zahrnují bolest kostí, bolest zad, artralgie, myalgie, bolest končetin, muskuloskeletální bolesti, muskuloskeletální bolesti na hrudi, bolest šíje), anémie, zvracení a nauzea. V klinických hodnoceních onkologických pacientů byly muskuloskeletální bolesti u 10 % pacientů mírné nebo středně závažné a u 3 % závažné.

b. Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Údaje v níže uvedených tabulkách popisují nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích a spontánních hlášení. V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky			
	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10000 až < 1/1000)
Infekce a infestace		Sepse, bronchitida, infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest		
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie Anémie ^e	Splenomegalie ^a Snížená hladina hemoglobinu ^e	Leukocytóza ^a	Ruptura sleziny ^a Srpkovitá anémie s krizí Extramedulární krvetvorba
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita ^a Léková hypersenzitivita Reakce štěpu proti hostiteli ^b	Anafylaktická reakce
Poruchy metabolismu a výživy		Snížená chuť k jídlu ^a	Hyperurikemie	Snížená hladina glukózy v krvi Pseudodna ^b

		Zvýšení hladiny laktátdehydrogenázy v krvi	Zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi	(Pyrofosfátová dna, chondrokalcinóza) Poruchy bilance tekutin
Psychiatrické poruchy		Insomnie		
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy ^a	Závratě Hypestezie Parestezie		
Cévní poruchy		Hypotenze Hypertenze	Venookluzivní onemocnění ^d	Syndrom zvýšené permeability kapilár ^a Aortitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Hemoptýza Dyspnoe Kašel ^a Orofaryngeální bolest ^{a, e} Epistaxe	Syndrom akutní respirační tísně ^a Respirační selhání ^a Plicní edém ^a Intersticiální plicní nemoc ^a Plicní infiltráty ^a Krvácení do plic Hypoxie	
Gastrointestinální poruchy	Průjem ^{a, e} Zvracení ^{a, e} Nauzea ^a	Zácpa ^e Orální bolest		
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšení hladiny alkalické fosfatázy v krvi Hepatomegalie	Zvýšení hladiny gama-glutamyltransferázy v krvi Zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy v krvi	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie ^a	Vyrážka ^a Erytém	Makulopapulární vyrážka	Sweetův syndrom (akutní febrilní)

				neutrofilní dermatóza) Kožní vaskulitida ^a
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Muskuloskeletální bolesti ^c	Svalové křeče	Osteoporóza	Snížená kostní denzita Exacerbace revmatoidní artritidy
Poruchy ledvin a močových cest		Dysurie Hematurie	Proteinurie	Abnormální nálezy v moči Glomerulonefritida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava ^a Mukozitida ^a Pyrexie	Bolesti na hrudi ^a Astenie ^a Bolest ^a Malátnost ^a Periferní edém ^e	Reakce v místě vpichu	
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Transfuzní reakce ^e		

^aViz bod c (Popis vybraných nežádoucích účinků)

^bU pacientů po alogenní transplantaci kostní dřeně byly hlášeny reakce štěpu proti hostiteli (Graft versus Host Disease, GvHD) a případy úmrtí (viz bod c)

^cZahrnuje bolest kostí, bolest zad, bolest kloubů, bolest svalů, bolest v končetinách, muskuloskeletální bolesti, muskuloskeletální bolest hrudníku, bolest šije

^dPo uvedení na trh byly pozorovány případy u pacientů, kteří podstoupili transplantaci kostní dřeně nebo mobilizaci PBPC

^eNežádoucí účinky s vyšší incidencí u pacientů léčených filgrastimem v porovnání s placebem a spojené s následky základní malignity nebo cytotoxické chemoterapie

c. Popis vybraných nežádoucích účinků

GvHD

U pacientů, kterým byl podáván G-CSF po alogenní transplantaci kostní dřeně, byly hlášeny reakce štěpu proti hostiteli (Graft versus Host Disease, GvHD) a případy úmrtí (viz body 4.4 a 5.1).

Syndrom zvýšené permeability kapilár

Případy syndromu zvýšené permeability kapilár byly hlášeny s použitím faktoru stimulujícího kolonie granulocytů. K tomu došlo obecně u pacientů s pokročilým maligním onemocněním a sepsí, kteří užívali větší množství chemoterapeutických léků nebo prodělávali aferézu (viz bod 4.4).

Sweetův syndrom

U pacientů léčených filgrastimem byly hlášeny případy Sweetova syndromu (akutní febrilní neutrofilní dermatózy).

Plicní nežádoucí účinky

V klinických hodnoceních a po uvedení na trh byly v některých případech hlášeny plicní nežádoucí účinky, jako například intersticiální plicní nemoc, plicní edém a plicní infiltráty, v některých případech s následným respiračním selháním nebo se syndromem akutní dechové tísně (ARDS), které mohou vést k úmrtí (viz bod 4.4).

Splenomegalie a ruptura sleziny

Po podání filgrastimu byly zaznamenány případy splenomegalie a ruptury sleziny. Některé případy ruptury sleziny byly fatální (viz bod 4.4).

Hypersenzitivita

U pacientů byly na začátku léčby filgrastimem nebo v jejím průběhu v klinických hodnoceních a po uvedení na trh hlášeny hypersenzitivní reakce, jako je anafylaxe, vyrážka, kopřivka, angioedém, dyspnoe a hypotenze. Obecně byly hlášeny častěji po i.v. podání. V některých případech se příznaky po opětovném podání objevily znovu, což svědčí pro příčinnou souvislost. Filgrastim má být trvale vysazen u pacientů, u nichž se objevily závažné alergické reakce.

Kožní vaskulitida

U pacientů léčených filgrastimem byla hlášena kožní vaskulitida. Mechanismus vzniku vaskulitidy u pacientů užívajících filgrastim není znám. Během dlouhodobého podávání byla kožní vaskulitida hlášena u 2 % pacientů s SCN.

Pseudodna (pyrofosfátová dna, chondrokalcinóza)

U pacientů se zhoubnými nádory léčených filgrastimem byla zaznamenána pseudodna (chondrokalcinóza).

Leukocytóza

Po podání filgrastimu byla u 41 % normálních dárců pozorována leukocytóza (počet leukocytů $> 50 \times 10^9/l$) a přechodná trombocytopenie (počet trombocytů $< 100 \times 10^9/l$) a leukaferéza byla uváděna u 35 % dárců (viz bod 4.4).

d. Pediatrická populace

Údaje získané z klinických studií s filgrastimem u pediatrických pacientů ukazují, že bezpečnost a účinnost filgrastimu jsou podobné jak u dospělých, tak u dětí léčených cytotoxickou chemoterapií, což nenaznačuje žádné rozdíly ve farmakokinetice filgrastimu související s věkem. Jedinou shodně hlášenou nežádoucí příhodou byla bolest svalů a kostí, která se neliší od zkušenosti u dospělé populace.

K dalšímu hodnocení použití filgrastimu u pediatrických pacientů není k dispozici dostatek údajů.

e. Jiné zvláštní populace

Použití u starších pacientů

Žádné celkové rozdíly v bezpečnosti nebo účinnosti nebyly pozorovány mezi subjekty nad 65 let ve srovnání s mladšími dospělými (> 18 let) léčenými cytotoxickou chemoterapií a v klinické praxi nebyly zjištěny rozdíly v odpovědích mezi staršími a mladšími dospělými pacienty. Nejsou k dispozici dostatečné údaje pro vyhodnocení použití přípravku Accofil u starších pacientů pro jiné schválené indikace přípravku Accofil.

Pediatrickí pacienti se závažnou chronickou neutropenií

Případy snížené denzity kostí a osteoporózy byly hlášeny u pediatrických pacientů se závažnou chronickou neutropenií, kteří podstupovali chronickou léčbu filgrastimem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

Účinky předávkování přípravkem Accofil nebyly stanoveny. Ukončení léčby filgrastimem obvykle vede k poklesu cirkulujících neutrofilů o 50 % během 1 až 2 dní, s návratem k normálním hodnotám během 1 až 7 dní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunostimulancia, faktor stimulující kolonie hematopoetických buněk (CSF), ATC kód: L03AA02

Accofil je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>

Lidský G-CSF je glykoprotein, který reguluje produkci a uvolňování funkčních neutrofilů z kostní dřeně. Přípravek Accofil, který obsahuje r-metHuG-CSF (filgrastim), vyvolává během 24 hodin významné zvýšení počtu neutrofilů v periferní krvi a mírné zvýšení monocytů. U některých pacientů se závažnou chronickou neutropenií může filgrastim také vyvolat mírné zvýšení počtu cirkulujících eosinofilů a bazofilů nad výchozí hodnoty; někteří z těchto pacientů mohou mít eosinofilii nebo bazofilii již před léčením. Zvýšení počtu neutrofilů je při doporučeném dávkování závislé na dávce. Neutrofilie vytvářené v odpovědi na filgrastim mají normální nebo zvýšenou funkci, jak se ukázalo v testech chemotaktických a fagocytárních funkcí. Po ukončení léčby filgrastimem dochází během 1 až 2 dní k poklesu cirkulujících neutrofilů o 50 % s návratem k normálním hodnotám během 1 až 7 dní.

Použití filgrastimu u pacientů léčených cytotoxickou chemoterapií významně snižuje incidenci, závažnost a trvání neutropenie a febrilní neutropenie. Terapie filgrastimem významně zkracuje trvání febrilní neutropenie, podávání antibiotik a hospitalizaci po indukční chemoterapii pro akutní myeloidní leukémii nebo po myeloablativní léčbě s následnou transplantací kostní dřeně. Incidence horečky a zdokumentovaných infekcí nebyla snížena v žádné z těchto skupin pacientů. Trvání horečky u pacientů s myeloablativní terapií s následnou transplantací kostní dřeně nebylo zkráceno.

Použití filgrastimu, buď samotného, anebo po chemoterapii, mobilizuje hemopoetické kmenové buňky do periferní krve. Tyto autologní PBPC lze odebrat a infundovat zpět po terapii vysokými dávkami cytotoxických látek, a to buď namísto transplantace kostní dřeně, anebo jako její doplněk. Infúze PBPC urychluje obnovu krvetvorby snížením trvání rizika krvácivých komplikací a snížením potřeby transfuzí trombocytů. U příjemců alogenních PBPC mobilizovaných filgrastimem docházelo k významně rychlejšímu hematologickému zotavení, což v porovnání s alogenní transplantací kostní dřeně vedlo k významnému zkrácení doby do obnovy hodnot trombocytů bez podpory.

Jedna retrospektivní evropská studie hodnotící používání G-CSF po transplantaci alogenní kostní dřeně u pacientů s akutní leukémií naznačila při podání G-CSF zvýšené riziko reakce štetu proti hostiteli (GvHD), mortality související s léčbou (TRM, treatment related mortality) a mortality. V samostatné mezinárodní retrospektivní studii u pacientů s akutní a chronickou myeloidní leukémií

nebyl prokázán žádný vliv na riziko reakce štěpu proti hostiteli, mortalitu související s léčbou ani na mortalitu. Metaanalýza studií alogenní transplantace, včetně výsledků 9 prospektivních randomizovaných klinických hodnocení, 8 retrospektivních studií a 1 studie s kontrolovanými případy, nezjistila žádný vliv na riziko akutní reakce štěpu proti hostiteli, chronické reakce štěpu proti hostiteli ani na časnou mortalitu související s léčbou.

Relativní riziko (95% interval spolehlivosti) reakce štěpu proti hostiteli (GvHD) a mortality související s léčbou (TRM) po léčbě G-CSF po transplantaci kostní dřeně					
Publikace	Délka trvání studie	n	Akutní GvHD II. – IV. stupně	Chronická GvHD	TRM
Metaanalýza (2003)	1986 – 2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Evropská retrospektivní studie (2004)	1992 – 2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Mezinárodní retrospektivní studie (2006)	1995 – 2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^a Analýza obsahuje studie zahrnující transplantaci kostní dřeně během tohoto období; některé studie použily GM-CSF

^b Analýza zahrnuje pacienty, kteří během tohoto období podstoupili transplantaci kostní dřeně

Použití filgrastimu pro mobilizaci PBPC u normálních dárců před transplantací alogenních PBPC

U normálních dárců dávka 10 µg/kg/den podávaná subkutánně v průběhu 4–5 po sobě následujících dnů umožňuje odběr $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ buněk/kg příjemcovy tělesné hmotnosti od většiny dárců po dvou leukaferézách.

Použití filgrastimu u pacientů, dětí nebo dospělých se závažnou chronickou neutropenií (závažnou kongenitální, cyklickou a idiopatickou neutropenií) vede k setrvalému zvýšení absolutního počtu neutrofilů v periferní krvi a snížení počtu infekcí a souvisejících příhod.

Použití filgrastimu u pacientů s infekcí HIV udržuje normální počty neutrofilů, což umožňuje podávání antivirových a/nebo jiných myelosupresivních léčivých přípravků podle plánovaného rozpisu. Nejsou důkazy o tom, že by u pacientů s infekcí HIV léčených filgrastimem byla zvýšena replikace HIV.

Stejně jako u jiných hematopoetických růstových faktorů vykazoval G-CSF *in vitro* stimulační vlastnosti na lidské endoteliální buňky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po subkutánním podání doporučených dávek se sérové koncentrace po dobu 8 až 16 hodin udržovaly nad 10 ng/ml.

Distribuce

Distribuční objem v krvi je přibližně 150 ml/kg.

Eliminace

Bylo prokázáno, že po intravenózním a subkutánním podání se clearance filgrastimu řídí farmakokinetikou prvního řádu. Poločas eliminace filgrastimu z krevního séra je přibližně 3,5 hodiny,

příčemž clearance je přibližně 0,6 ml/min/kg. Kontinuální infuze přípravku Accofil po dobu až 28 dní u pacientů zotavujících se po autologní transplantaci kostní dřeně nevedla ke známám akumulace léku a poločasy eliminace byly srovnatelné.

Linearita

Mezi dávkou a sérovou koncentrací filgrastimu existuje pozitivní lineární korelace bez ohledu na to, zda je podán intravenózně nebo subkutánně.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Filgrastim byl hodnocen ve studiích toxicity s podáváním opakovaných dávek po dobu až 1 roku, které prokázaly změny v souvislosti s očekávanými farmakologickými účinky, včetně zvýšeného počtu leukocytů, myeloidní hyperplazie v kostní dřeni, extramedulární granulopoézy a zvětšení sleziny. Všechny tyto změny byly reverzibilní po přerušení léčby.

Účinky filgrastimu na prenatální vývoj byly hodnoceny u potkanů a králíků. Filgrastim podávaný intravenózně (80 µg/kg/den) králíkům během organogeneze vykázal toxicitu pro matku a vyšší míru samovolných potratů a postimplantačních ztrát a nižší průměrnou velikost živých mláďat a hmotnost plodu.

Na základě hlášených údajů o jiném přípravku obsahujícím filgrastim, podobném přípravku Accofil byly pozorovány srovnatelné poznatky a zvýšený výskyt malformací plodu při dávce 100 µg/kg/den, tj. dávce toxické pro matku, která odpovídala systémové expozici přibližně 50–90krát vyšší, než je expozice pozorovaná u pacientů léčených terapeutickou dávkou 5 µg/kg/den. Nejvyšší dávka přípravku, při které není pozorována žádná statisticky významná nepříznivá odpověď organismu, z hlediska toxicity embrya/plodu byla v této studii 10 µg/kg/den, což odpovídá systémové expozici přibližně 3–5krát vyšší než expozice, které byly pozorovány u pacientů léčených terapeutickou dávkou.

U březích potkanů nebyla při dávkách až 575 µg/kg/den pozorována žádná toxicita pro matku nebo pro plodu. Mláďata potkanů, kterým byl podáván filgrastim během perinatálního období a období laktace, vykázala opožděnou vnější diferenciaci a opožděný růst (≥ 20 µg/kg/den) a mírně sníženou míru přežití (100 µg/kg/den).

Filgrastim neměl žádný pozorovaný vliv na fertilitu samců a samic potkana.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

kyselina octová
hydroxid sodný
sorbitol (E420)
polysorbát 80
voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Accofil nesmí být ředěn roztoky chloridu sodného.

Naředěný filgrastim se může adsorbovat na sklo a plasty.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Pokud omylem dojde k jednorázovému vystavení teplotám pod bodem mrazu, není stabilita přípravku Accofil nepříznivě ovlivněna. Jestliže expozice trvala déle než 48 hodin nebo přípravek Accofil zmrznul více než jednou, NESMÍ se použít.

Během doby použitelnosti a pro účely ambulantního použití může pacient jednorázově vyndat přípravek z chladničky a uchovávat ho při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období trvající až 15 dnů. Po uplynutí této doby nesmí být přípravek znovu vrácen do chladničky, ale musí být zlikvidován.

Uchovávejte injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím naředěných infuzních roztoků byla prokázána na dobu 30 hodin při teplotě 25 °C ± 2 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 30 hodin při teplotě 25 °C ± 2 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Předplněné injekční stříkačky ze skla třídy I s trvale nasazenou jehlou z nerezové oceli a mají na těle stříkačky vytištěnou stupnici 1/40 od 0,1 ml až do 1 ml. Chránič jehly nasazený na předplněné injekční stříkačce obsahuje přírodní kaučuk (viz bod 4.4). Předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,5 ml roztoku.

Balení obsahuje jednu, tři, pět, sedm nebo deset předplněných injekčních stříkaček, s bezpečnostním krytem jehly nebo bez ní, a alkoholové tampony. Balení bez blistru je určeno pro stříkačky bez bezpečnostního krytu jehly. Blistrové balení je pro jednotlivé injekční stříkačky s předepnutým bezpečnostním krytem jehly.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pokud je třeba, může se Accofil naředit 5% roztokem glukózy. V žádném případě se nedoporučuje ředit na konečnou koncentraci nižší než 0,2 MU/ml (2 µg/ml).

Roztok je třeba před použitím vizuálně zkontrolovat. Použít lze pouze čirý roztok bez částic. Netřepte.

Pacientům léčeným filgrastimem zředěným na koncentrace nižší než 1,5 MU/ml (15 µg/ml) je třeba přidat lidský sérový albumin (HSA, human serum albumin) k dosažení konečné koncentrace 2 mg/ml. Příklad: V konečném injekčním objemu 20 ml mají být celkové dávky filgrastimu nižší než 30 MU (300 µg) podány až po přidání 0,2 ml 20% (200 mg/ml) roztoku lidského albuminu.

Accofil neobsahuje žádné konzervační látky. Vzhledem k možnému riziku mikrobiální kontaminace jsou Accofilem předplněné injekční stříkačky určeny pouze k jednorázovému použití.

Pokud je Accofil naředěn v 5% roztoku glukózy, je kompatibilní se sklem a s různými plasty včetně polyvinylchloridu, polyolefinu (kopolymeru polypropylenu a polyethylenu) a polypropylenu.

Použití předplněné injekční stříkačky s bezpečnostním krytem jehly

Bezpečnostní kryt jehly překrývá jehlu po injekci, aby zabránil zranění píchnutím jehlou. Tím nijak neruší normální zacházení se stříkačkou. Stlačte píst a na konci injekce **silně zatlačte**, aby bylo zajištěno úplné vyprázdnění injekční stříkačky. Kůži pevně držte, dokud není injekce dokončena. Držte injekční stříkačku v klidu a pomalu zvedejte palec z pístu. Píst se spolu s palcem bude posouvat nahoru a pružina zatáhne jehlu z místa vpichu do ochranného krytu jehly.

Použití předplněné injekční stříkačky bez bezpečnostního krytu jehly

Podejte dávku standardním způsobem.

Nepoužívejte předplněnou injekční stříkačku, pokud spadla na tvrdý povrch.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. září 2014
Datum prodloužení registrace: 12. června 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Accofil 48 MU/0,5 ml injekční/infuzní roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 48 milionů jednotek (MU)/480 mikrogramů (µg) filgrastimu v 0,5 ml (0,96 mg/ml) injekčního nebo infuzního roztoku.

Filgrastim je rekombinantní methionyl faktoru stimulujícího kolonie lidských granulocytů produkovaný v *Escherichia coli* (BL21) rekombinantní DNA technologií.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml roztoku obsahuje 50 mg sorbitolu (E420).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok v předplněné injekční stříkačce

Koncentrát pro přípravu infuzního roztoku v předplněné injekční stříkačce

Čirý bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Accofil je indikován ke zkrácení doby trvání neutropenie a snížení výskytu febrilní neutropenie u pacientů léčených zavedenou cytotoxickou chemoterapií pro maligní nádorové onemocnění (s výjimkou chronické myeloidní leukémie a myelodysplastických syndromů) a ke zkrácení doby trvání neutropenie u pacientů podstupujících myeloablativní léčbu následovanou transplantací kostní dřeně, u kterých je zvažováno zvýšené riziko těžké prolongované neutropenie. Bezpečnost a účinnost přípravku Accofil jsou podobné u dospělých a dětí léčených cytotoxickou chemoterapií.

Přípravek Accofil je indikován k mobilizaci progenitorových buněk z periferní krve (PBPC).

Dlouhodobé podávání přípravku Accofil je indikováno ke zvýšení počtu neutrofilů a snížení četnosti výskytu a doby trvání infekčních komplikací u dětí nebo dospělých s těžkou kongenitální, cyklickou nebo idiopatickou neutropenií, kteří mají absolutní počet neutrofilů (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ a závažné nebo recidivující infekce v anamnéze.

Přípravek Accofil je určen k léčbě perzistentní neutropenie (ANC $\leq 1,0 \times 10^9/l$) u pacientů s pokročilou formou HIV infekce ke snížení rizika bakteriálních infekcí v případě, kdy nejsou vhodné jiné možnosti léčby neutropenie.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Accofil smí být prováděna pouze ve spolupráci s onkologickým centrem, které má zkušenosti s léčbou G-CSF, hematologické zkušenosti a potřebné diagnostické vybavení. Procedury

mobilizace a aferézy je třeba provádět ve spolupráci s onkologicko-hematologickým centrem, které má v tomto oboru přijatelné zkušenosti a které umí správně provádět monitorování hemopoetických progenitorových buněk.

Dávkování

Obvykle používaná cytotoxická chemoterapie

Doporučená dávka filgrastimu je 0,5 MU (5 µg)/kg/den. První dávka přípravku Accofil má být podávána nejdříve za 24 hodin po cytotoxické chemoterapii. V randomizovaných klinických hodnoceních byla použita subkutánní dávka 230 µg/m²/den (4,0 až 8,4 µg/kg/den).

Každodenní podávání filgrastimu má pokračovat, dokud není překročena doba očekávaného nejhlubšího poklesu počtu neutrofilů (tzv. nadir) a dokud se počet neutrofilů nevrátí do normálního rozmezí. Po obvykle používané chemoterapii solidních tumorů, lymfomů a lymfoidních leukémií je očekávaná doba trvání léčby, potřebná pro splnění těchto kritérií, až 14 dní. Po indukční a konsolidační léčbě akutní myeloidní leukémie může být trvání léčby podstatně delší (až 38 dní) v závislosti na typu, dávce a schématu podávání použité cytotoxické chemoterapie.

U pacientů léčených cytotoxickou chemoterapií lze v typickém případě pozorovat přechodný vzestup počtu neutrofilů za 1–2 dny po zahájení terapie filgrastimem. Pro setrvalou terapeutickou odpověď se však podávání filgrastimu nemá ukončit dříve, než je překonán očekávaný nadir neutrofilů a než se počet neutrofilů vrátí do normálního rozmezí. Předčasné přerušení terapie filgrastimem před dobou očekávaného nejhlubšího poklesu počtu neutrofilů se nedoporučuje.

Pacienti léčení myeloablativní terapií následovanou transplantací kostní dřeně

Doporučená počáteční dávka filgrastimu je 1,0 MU (10 µg)/kg/den. První dávka filgrastimu má být podávána nejméně 24 hodin po cytotoxické chemoterapii a alespoň 24 hodin po infuzi kostní dřeně.

Po překonání nadiru neutrofilů je třeba vytitrovat denní dávku filgrastimu v závislosti na odpovědi neutrofilů takto:

Počet neutrofilů	Úprava dávky filgrastimu
> 1,0 x 10 ⁹ /l po dobu 3 po sobě následujících dní	Snížit na 0,5 MU (5 µg) /kg/den
Poté, jestliže ANC zůstává > 1 x 10 ⁹ /l po další 3 po sobě následující dni	Ukončit podávání filgrastimu
Jestliže ANC v průběhu léčby poklesne na < 1,0 x 10 ⁹ /l, znovu zvýšte dávku filgrastimu podle výše uvedeného postupu.	

ANC = absolutní počet neutrofilů

K mobilizaci PBPC u pacientů, kteří podstupují myelosupresivní nebo myeloablativní léčbu, následovanou autologní transplantací PBPC

Doporučená dávka samostatně podávaného filgrastimu k mobilizaci PBPC je 1,0 MU (10 µg)/kg/den po 5–7 po sobě následujících dní. Načasování leukaferézy: často postačují 1 nebo 2 leukaferézy 5. a 6. den. Někdy mohou být nutné další leukaferézy. Filgrastim má být podáván až do poslední leukaferézy.

Doporučená dávka filgrastimu k mobilizaci PBPC po myelosupresivní chemoterapii je 0,5 MU (5 µg)/kg/den podávaných od prvního dne po ukončení chemoterapie až do doby, kdy již je překročen očekávaný nadir neutrofilů a kdy se počet neutrofilů navrátil do normálního rozmezí. Leukaferézu je třeba provádět v období, kdy se ANC zvyšuje z < 0,5 x 10⁹/l na > 5,0 x 10⁹/l. U pacientů, kteří nepodstoupili extenzivní chemoterapii, často dostačuje jediná leukaferéza. Někdy se doporučují další leukaferézy.

K mobilizaci PBPC u normálních dárců před alogenní transplantací PBPC

K mobilizaci PBPC u normálních dárců se filgrastim podává v dávce 1,0 MU (10 µg)/kg/den po dobu 4 až 5 po sobě následujících dní. Leukaferéza má být zahájena 5. den a má pokračovat do 6. dne, pokud je to nutné k odběru 4×10^6 buněk CD34⁺/kg tělesné hmotnosti příjemce.

Pacienti se závažnou chronickou neutropenií (SCN)

Kongenitální neutropenie

Doporučená počáteční dávka je 1,2 MU (12 µg)/kg/den podaných jednorázově nebo rozděleně.

Idiopatická nebo cyklická neutropenie

Doporučená počáteční dávka je 0,5 MU (5 µg)/kg/den podaných jednorázově nebo rozděleně.

Úprava dávkování

Filgrastim má být podáván denně ve formě subkutánní injekce, dokud počet neutrofilů nedosáhne hodnoty více než $1,5 \times 10^9/l$ a dokud na těchto hodnotách nemůže být udržen. Po dosažení odpovědi je třeba stanovit nejnižší účinnou dávku k udržení tohoto počtu neutrofilů. Pro udržení přiměřeného počtu neutrofilů je nutné dlouhodobé každodenní podávání. Po jednom až dvou týdnech léčby se počáteční dávka může zdvojnásobit nebo snížit na polovinu v závislosti na pacientově odpovědi. Pak lze dávku individuálně upravovat každé 1 až 2 týdny tak, aby se udržel průměrný počet neutrofilů mezi $1,5 \times 10^9/l$ a $10 \times 10^9/l$. Rychlejší zvyšování dávky lze zvážit u pacientů s těžkými infekcemi. V klinických studiích 97 % pacientů, kteří na léčbu reagovali, dosáhlo kompletní odpovědi při dávkách $\leq 24 \mu\text{g/kg/den}$. Dlouhodobá bezpečnost podávání filgrastimu v dávkách vyšších než $24 \mu\text{g/kg/den}$ u pacientů se závažnou chronickou neutropenií nebyla stanovena.

Pacienti s infekcí HIV

Pro dosažení zvratu neutropenie

Doporučená počáteční dávka filgrastimu je 0,1 MU (1 µg)/kg/den podávaná denně s titrací až do maxima 0,4 MU (4 µg)/kg/den, dokud není dosaženo normálního počtu neutrofilů a dokud nemůže být tento počet udržen ($\text{ANC} > 2,0 \times 10^9/l$). V klinických studiích, více než 90 % pacientů odpovídalo na tyto dávky a dosáhlo reverze neutropenie v mediánu 2 dní.

U malého počtu pacientů (< 10 %) byly k dosažení reverze neutropenie nutné dávky až do 1,0 MU/ (10 µg)/kg/den.

Pro udržení normálních počtů neutrofilů

Po dosažení zvratu neutropenie je třeba stanovit minimální účinnou dávku pro udržení normálního počtu neutrofilů. Doporučuje se úprava počáteční dávky na podávání dávky 30 MU (300 µg)/den obden. V závislosti na pacientově ANC může být nutná další úprava dávky k udržení počtu neutrofilů na úrovni $> 2,0 \times 10^9/l$. V klinických studiích byla nutná dávka 30 MU (300 µg)/den 1–7 dní v týdnu, aby se ANC udržel na $> 2,0 \times 10^9/l$, s mediánem frekvence dávkování 3 dny v týdnu. Pro udržení $\text{ANC} > 2,0 \times 10^9/l$ může být potřebné dlouhodobé podávání.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Klinické studie s filgrastimem se sice zúčastnil menší počet starších pacientů, ale zvláštní studie nebyly v této skupině provedeny, a proto nemohou být stanovena žádná specifická doporučení pro dávkování.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Studie filgrastimu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater ukazují, že filgrastim vykazuje podobný farmakokinetický a farmakodynamický profil jako u normálních jedinců. Za těchto okolností není nutná úprava dávek.

Použití u pediatrických pacientů se závažnou chronickou neutropenií a nádorovým onemocněním

Šedesát pět procent pacientů léčených v programu klinického hodnocení při závažné chronické neutropenii bylo mladších než 18 let. Účinnost léčby pro tuto skupinu, která zahrnovala většinu pacientů s vrozenou neutropenií, byla zřejmá. Nebyly zjištěny žádné rozdíly v bezpečnostních profilech pediatrických pacientů léčených pro těžkou chronickou neutropenií.

Údaje získané z klinických studií u pediatrických pacientů ukazují, že bezpečnost a účinnost filgrastimu jsou podobné jak u dospělých, tak u dětí léčených cytotoxickou chemoterapií.

Doporučené dávkování u pediatrických pacientů je stejné jako u dospělých léčených myelosupresivní cytotoxickou chemoterapií.

Způsob podání

Obvykle používaná cytotoxická chemoterapie

Filgrastim lze podávat denně jako subkutánní injekci nebo denně jako 30minutovou intravenózní infuzi ředěnou roztokem glukózy o koncentraci 5% (viz bod 6.6). Ve většině případů se dává přednost subkutánnímu podání. Studie s podáním jedné dávky naznačuje, že při intravenózním podání se může zkrátit trvání účinku. Klinický význam tohoto nálezu pro podávání více dávek není jasný. Volba způsobu podání má záležet na individuálních klinických okolnostech.

U pacientů léčených myeloablativní terapií následovanou transplantací kostní dřeně

Filgrastim lze podávat ve formě 30minutové nebo 24hodinové intravenózní infuze nebo jako 24hodinovou kontinuální subkutánní infuzi.

Filgrastim je nutné naředit ve 20 ml 5% roztoku glukózy (viz bod 6.6).

Pro mobilizaci PBPC u pacientů podstupujících myelosupresivní nebo myeloablativní terapii s následnou autologní transplantací PBPC

Samostatně podávaný filgrastim k mobilizaci PBPC

Filgrastim lze podat jako 24hodinovou kontinuální subkutánní infuzi nebo subkutánní injekci. V případě infuzí má být filgrastim naředěn ve 20 ml 5% roztoku glukózy (viz bod 6.6).

Filgrastim podávaný k mobilizaci PBPC po myelosupresivní chemoterapii

Filgrastim by měl být podáván ve formě subkutánní injekce.

K mobilizaci PBPC u normálních dárců před alogenní transplantací PBPC

Filgrastim by měl být podáván ve formě subkutánní injekce.

Pacienti se závažnou chronickou neutropenií (SNC)

Kongenitální, idiopatická nebo cyklická neutropenie: filgrastim se podává ve formě subkutánní injekce.

Pacienti s infekcí HIV

Reverze neutropenie a udržování normálního počtu neutrofilů: filgrastim má být podáván subkutánní injekcí.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, je nutno přehledně zaznamenat název

a číslo šarže podávaného přípravku.

Zvláštní upozornění a opatření napříč indikacemi

Hypersenzitivita

U pacientů, kterým byl podáván filgrastim, byla v úvodní fázi léčby nebo v jejím průběhu hlášena hypersenzitivita, včetně anafylaktických reakcí. U pacientů, kteří zaznamenají klinicky významnou hypersenzitivitu, je nutné podávání filgrastimu trvale ukončit. Nepodávejte filgrastim pacientům, kteří mají v anamnéze hypersenzitivitu na filgrastim nebo pegfilgrastim.

Plicní nežádoucí účinky

Po podání G-CSF byly hlášeny plicní nežádoucí účinky, zejména intersticiální plicní onemocnění. U pacientů s nedávným výskytem plicních infiltrátů nebo pneumonie v anamnéze může být riziko vyšší. Vznik známek plicního onemocnění, jako jsou kašel, horečka a dyspnoe, spolu s rentgenologickým nálezem plicních infiltrátů a zhoršením plicních funkcí mohou být prvními známkami syndromu dechové tísně dospělých (ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome). Je třeba léčbu filgrastimem přerušit a zahájit vhodnou terapii.

Glomerulonefritida

U pacientů léčených filgrastimem nebo pegfilgrastimem byla hlášena glomerulonefritida. Případy glomerulonefritidy obvykle odezněly po snížení dávky nebo vysazení filgrastimu nebo pegfilgrastimu. Doporučuje se sledovat rozbor moči.

Syndrom kapilárního úniku

Syndrom kapilárního úniku, který může být v případě opožděné léčby život ohrožující, byl pozorován po podání faktoru stimulujícího kolonie granulocytů, a je charakterizován hypotenzí, hypalbuminémií, otokem a hemokoncentrací. Pacienti, u kterých se objeví příznaky syndromu kapilárního úniku, musí být pečlivě sledováni a musí dostat standardní symptomatickou léčbu, která může zahrnovat potřebu intenzivní péče (viz bod 4.8).

Splenomegalie a ruptura sleziny

U pacientů a zdravých dárců byly po podání filgrastimu hlášeny zpravidla asymptomatické případy splenomegalie a případy ruptury sleziny. Některé případy ruptury sleziny byly fatální. Proto je nutné velikost sleziny důkladně sledovat (např. klinickým vyšetřením, ultrazvukem). Diagnózu ruptury sleziny je třeba brát v úvahu u dárců a/nebo pacientů, kteří si stěžují na bolest v levém nadbříšku nebo v horní části ramene. Snížení dávky filgrastimu vedlo ke zpomalení nebo zastavení progresu zvětšování sleziny u pacientů se závažnou chronickou neutropenií. U 3 % pacientů bylo nutné provést splenektomii.

Růst maligních buněk

Faktor stimulující kolonie granulocytů může podporovat růst myeloidních buněk *in vitro* a podobné účinky lze pozorovat i u některých nemyeloidních buněk *in vitro*.

Myelodysplastický syndrom nebo chronická myeloidní leukemie

Bezpečnost a účinnost podávání filgrastimu u pacientů s myelodysplastickým syndromem nebo s chronickou myeloidní leukémií nebyly stanoveny. Použití filgrastimu v těchto případech není indikováno. Zvláštní pozornost je třeba věnovat rozlišení diagnózy blastické transformace chronické myeloidní leukemie od akutní myeloidní leukemie.

Akutní myeloidní leukemie

Protože údaje o bezpečnosti a účinnosti u pacientů se sekundární akutní myeloidní leukémií jsou omezené, je třeba filgrastim těmto pacientům podávat opatrně. Bezpečnost a účinnost podávání filgrastimu u pacientů s de novo akutní myeloidní leukémií ve věku < 55 let s příznivými cytogenetickými parametry [t (8; 21), t (15; 17) a inv (16)] nebyly stanoveny.

Trombocytopenie

U pacientů dostávajících filgrastim byla hlášena trombocytopenie. Je nutné důkladně sledovat počty trombocytů, především během prvních několika týdnů léčby filgrastimem. V úvahu je třeba brát možnost dočasného přerušení podávání filgrastimu nebo snížení jeho dávky u pacientů s těžkou chronickou neutropenií, u nichž dojde k rozvoji trombocytopenie (počet trombocytů $< 100 \times 10^9/l$)

Leukocytóza

Počty leukocytů $100 \times 10^9/l$ nebo vyšší byly pozorovány u méně než 5 % pacientů s nádorovým onemocněním léčených filgrastimem v dávkách vyšších než 0,3 MU/kg/den (3 $\mu\text{g/kg/den}$). Nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky, které by bylo možné přímo přičíst tomuto stupni leukocytózy. Se zřetelem k možným rizikům spojeným se závažnou leukocytózou je však třeba v průběhu terapie filgrastimem počet leukocytů v pravidelných intervalech sledovat. Jestliže počty leukocytů převýší hodnotu $50 \times 10^9/l$ po očekávaném nadiru, je nutno léčbu filgrastimem okamžitě přerušit. V období podávání filgrastimu k mobilizaci PBPC je však třeba podávání filgrastimu přerušit nebo snížit dávkování, jestliže počty leukocytů vystoupí nad $> 70 \times 10^9/l$.

Imunogenicita

Podobně jako u jiných terapeutických bílkovin může dojít ke vzniku imunogenicity. Rychlost tvorby protilátek proti filgrastimu je obecně nízká. Jako u všech biologických léčivých látek dochází k očekávanému výskytu vázaných protilátek; doposud však jejich výskyt nebyl spojen s neutralizující aktivitou.

Aortitida

Aortitida byla hlášena po podání G-CSF zdravým osobám i pacientům s maligním nádorovým onemocněním. Mezi pozorované symptomy patřily horečka, bolest břicha, malátnost, bolest zad a zvýšené zánětlivé markery (např. C-reaktivní protein a počet leukocytů). Ve většině případů byla aortitida diagnostikována počítačovou tomografií a po vysazení G-CSF obvykle odezněla. Viz také bod 4.8.

Zvláštní upozornění a opatření související s komorbiditami

Zvláštní opatření u přenašečů srpkovité anémie a u pacientů se srpkovitou anémií

U přenašečů srpkovité anémie a u pacientů se srpkovitou anémií byly hlášeny při užívání filgrastimu krize srpkovité anémie, v některých případech fatální. Při zvažování použití předepsání filgrastimu u přenašečů srpkovité anémie a u pacientů se srpkovitou anémií mají lékaři postupovat opatrně a až po pečlivém zhodnocení možných rizik a přínosů.

Osteoporóza

Monitorování kostní denzity může být indikováno u pacientů s osteoporotickými chorobami kostí, kteří jsou kontinuálně léčeni filgrastimem déle než 6 měsíců.

Zvláštní opatření u pacientů s nádorovým onemocněním

Filgrastim nesmí být používán ke zvýšení dávky cytotoxické chemoterapie nad rámec zavedených režimů dávkování.

Rizika spojená se zvýšenými dávkami chemoterapie

Zvláštní opatrnosti je třeba při léčení pacientů vysokými dávkami chemoterapeutik, protože zlepšení výsledků léčby nádorů nebylo prokázáno a zvýšené dávky chemoterapeutik mohou vést ke zvýšeným projevům toxicity, včetně účinků kardiálních, pulmonárních, neurologických a dermatologických (viz informace o předepisování jednotlivých použitých chemoterapeutik).

Vliv chemoterapie na erytrocyty a trombocyty

Léčba samotným filgrastimem nevylučuje vznik trombocytopenie a anémie vyvolané myelosupresivní chemoterapií. V případě možné léčby vyššími dávkami chemoterapeutik (např. plnými dávkami v předepsaném léčebném schématu) může být u pacienta zvýšeno riziko trombocytopenie a anémie. Doporučuje se pravidelně kontrolovat počet krevních destiček a hematokrit. Zvláštní pozornost je třeba

věnovat podávání jednoho chemoterapeutika nebo kombinace chemoterapeutik, o nichž je známo, že způsobují těžkou trombocytopenii.

Bylo prokázáno, že použití filgrastimem mobilizovaných PBPC snižuje stupeň a dobu trvání trombocytopenie po myelosupresivní nebo myeloablativní chemoterapii.

Myelodysplastický syndrom a akutní myeloidní leukémie u pacientů s rakovinou prsu a plic

V rámci postmarketingové observační studie byl pegfilgrastim, alternativního léku G-CSF, ve spojení s chemoterapií a/nebo radioterapií spojen s rozvojem myelodysplastického syndromu (MDS) a akutní myeloidní leukémie (AML) u pacientů s rakovinou prsu a plic. Podobná souvislost mezi filgrastimem a MDS/AML nebyla pozorována. Nicméně pacientky s rakovinou prsu a plic mají být sledovány z hlediska známek a příznaků MDS/AML.

Jiná zvláštní opatření

Účinky filgrastimu u pacientů s podstatně sníženými počty myeloidních progenitorových buněk nebyly studovány. Filgrastim primárně působí na prekurzory neutrofilů, takže se jeho účinek projeví zvýšením počtu neutrofilů. Proto u pacientů se sníženým počtem prekurzorů může být odpověď neutrofilů slabší (např. u pacientů léčených extenzivní radioterapií nebo chemoterapií, nebo u pacientů s kostní dřeně infiltrovanou tumorem).

Občas byly u pacientů léčených vysokými dávkami chemoterapeutik následovanými transplantací hlášeny cévní poruchy včetně venookluzivního onemocnění a poruchy objemu tekutin.

U pacientů, kterým byl podáván G-CSF po alogenní transplantaci kostní dřeně, byly hlášeny reakce štepů proti hostiteli (Graft versus Host Disease, GvHD) a případy úmrtí (viz bod 4.8 a 5.1).

Zvýšení hematopoetické aktivity kostní dřeně v odpovědi na léčbu růstovým faktorem bylo spojeno s přechodnými abnormálními nálezy při kostních skenech. To je třeba zvážit při interpretaci výsledků zobrazovacích vyšetření kostí.

Zvláštní opatření u pacientů podstupujících mobilizaci PBPC

Mobilizace

Nejsou k dispozici žádná prospektivně randomizovaná srovnání dvou doporučených metod mobilizace (samotný filgrastim nebo filgrastim v kombinaci s myelosupresivní chemoterapií) u téže populace pacientů. Vzhledem ke stupni proměnlivosti mezi jednotlivými pacienty a laboratorními vyšetřeními buněk CD34⁺ je přímé srovnání mezi různými studiemi obtížné. Proto je obtížné doporučit optimální metodu. O výběru metody mobilizace je nutno uvažovat v souvislosti s celkovými cíli léčby u jednotlivých pacientů.

Předchozí expozice cytotoxickým látkám

U pacientů, kteří podstoupili velmi extenzivní myelosupresivní terapii, nemusí být mobilizace PBPC dostatečná k dosažení doporučeného minimálního výtěžku ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ buněk/kg) ani ke zrychlení obnovy trombocytů na stejnou úroveň.

Některé cytotoxické látky vykazují obzvláštní toxicitu vůči hemopoetickým progenitorovým buňkám a mohou nepříznivě ovlivnit mobilizaci progenitorových buněk. Pokud jsou látky, jako např. melfalan, karmustin (BCNU) a karboplatina, dlouhodobě podávány před pokusy o mobilizaci progenitorových buněk, mohou výtěžek progenitorových buněk snížit. Ukázalo se však, že podávání melfalanu, karboplatiny nebo karmustinu (BCNU) spolu s filgrastimem je efektivní pro mobilizaci progenitorových buněk. Jestliže se předpokládá, že bude provedena transplantace PBPC, doporučuje se naplánovat mobilizaci kmenových buněk v časně fázi léčebného schématu pacienta. Zvláštní pozornost je potřeba věnovat počtu progenitorových buněk mobilizovaných u těchto pacientů před nasazením vysokých dávek chemoterapeutik. Jestliže výtěžky nejsou přiměřené podle kritérií uvedených výše, je třeba uvažovat o alternativních způsobech léčby nevyžadujících podporu progenitorových buněk.

Hodnocení výtěžků progenitorových buněk

Při hodnocení počtu progenitorových buněk získaných u pacientů léčených filgrastimem je třeba věnovat zvláštní pozornost metodě kvantifikace. Výsledky stanovení počtu buněk CD34⁺ pomocí průtokové cytometrie jsou rozdílné v závislosti na přesnosti použité metodologie, a je třeba interpretovat opatrně doporučení ohledně jejich počtů, vycházejících ze studií provedených jinými laboratořemi.

Statistická analýza vztahu mezi počtem reinfundovaných buněk CD34⁺ a rychlostí obnovy krevních destiček po vysokých dávkách chemoterapeutik naznačuje složitý, ale kontinuální vztah.

Doporučení minimálního výtěžku $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ buněk/kg vychází z publikovaných zkušeností o případech, kdy bylo dosaženo přiměřené hematologické úpravy. Zdá se, že výtěžky vyšší než tento korelují s rychlejší obnovou, nižší výtěžky korelují s pomalejší obnovou.

Zvláštní opatření u normálních dárců podstupujících mobilizaci PBPC

Mobilizace PBPC nepřináší normálním dárcům přímý klinický prospěch a má se o ní uvažovat pouze pro potřebu alogenní transplantace kmenových buněk.

O mobilizaci PBPC se má uvažovat pouze u dárců s normálními klinickými a laboratorními kritérii vhodnosti pro dárce kmenových buněk, přičemž zvláštní pozornost je nutno věnovat hematologickým hodnotám a infekčním nemocem. Bezpečnost a účinnost filgrastimu nebyla stanovena u normálních dárců ve věku do 16 let nebo nad 60 let.

Trombocytopenie

U pacientů, kterým byl podáván filgrastim, byly hlášeny velmi časté případy trombocytopenie. Z tohoto důvodu je nutné pečlivě sledovat počet trombocytů.

Po podávání filgrastimu a po leukaferéze byla u 35 % studovaných osob pozorována přechodná trombocytopenie (počet trombocytů $< 100 \times 10^9/l$). Mezi těmito případy byly dva, kdy byl hlášen počet trombocytů $< 50 \times 10^9/l$, který byl přičítán leukaferéze. Jestliže je zapotřebí více než jedna leukaferéza, je třeba věnovat zvláštní pozornost dárcům s počtem trombocytů před leukaferézou $< 100 \times 10^9/l$. Obecně se aferéza nesmí provádět při počtu trombocytů $< 75 \times 10^9/l$.

Leukaferéza se nesmí provádět u dárců, kteří užívají antikoagulanty, nebo kteří mají poruchy hemostázy. Dárce, kteří dostávají G-CSF k mobilizaci PBPC, je třeba pravidelně sledovat, dokud se hematologické ukazatele nevrátí k normě.

Zvláštní opatření u příjemců alogenních PBPC mobilizovaných filgrastimem

Aktuální údaje naznačují, že imunologické interakce mezi alogenním štěpem PBPC a příjemcem mohou být ve srovnání s transplantací kostní dřeně spojeny se zvýšeným rizikem akutní a chronické reakce štěpu proti hostiteli (GvHD).

Zvláštní opatření u pacientů se závažnou chronickou neutropenií

Filgrastim se nemá podávat pacientům s těžkou kongenitální neutropenií, u kterých se vyvine leukémie nebo u kterých je vývoj leukémie prokázán.

Hodnoty krevního obrazu

Mohou se vyskytovat i jiné změny krevního obrazu, včetně anémie a přechodného zvýšení progenitorů myeloidních buněk, což vyžaduje pečlivé sledování krevního obrazu.

Transformace na leukémii nebo myelodysplastický syndrom

Je třeba věnovat zvláštní pozornost rozlišení diagnózy závažné chronické neutropenie od ostatních poruch krvetvorby, jako je aplastická anémie, myelodysplazie a myeloidní leukémie. Před zahájením léčby je nutno vyšetřit kompletní krevní obraz s diferenciálním krevním obrazem a stanovením počtu trombocytů, vyhodnotit morfolologii kostní dřeně a karyotyp.

V klinickém hodnocení pacientů se závažnou chronickou neutropenií léčených filgrastimem se s nízkou četností (přibližně 3 %) vyvinuly myelodysplastické syndromy (MDS) nebo leukémie. Tento vývoj byl pozorován pouze u pacientů s kongenitální neutropenií. MDS a leukémie jsou přirozené komplikace tohoto onemocnění a jejich souvislost s terapií filgrastimem je nejistá. U podskupiny přibližně 12 % pacientů, jejichž cytogenetické vyšetření bylo za výchozího stavu normální, byly později při rutinním opakovaném vyšetření nalezeny abnormality včetně monosomie 7. chromozomu. Jestliže se u pacientů se závažnou chronickou neutropenií vyvinou cytogenetické abnormality, je třeba pečlivě zvážit rizika a přínosy dalšího podávání filgrastimu; léčba filgrastimem se musí přerušit, objeví-li se MDS nebo leukémie. Doporučuje se provádět morfologická a cytogenetická vyšetření kostní dřeně u pacientů v pravidelných intervalech (přibližně každých 12 měsíců).

Jiná zvláštní opatření

Je třeba vyloučit příčiny přechodné neutropenie, jako jsou například virové infekce.

Objevily se časté případy hematurie a u malého počtu pacientů se objevila proteinurie. Je třeba sledovat výskyt těchto příhod pomocí pravidelného vyšetření moči.

Bezpečnost a účinnost přípravku u novorozenců a pacientů s autoimunitní neutropenií nebyly stanoveny.

Zvláštní opatření u pacientů s infekcí HIV

Hodnoty krevního obrazu

Absolutní počet neutrofilů (ANC) je třeba pečlivě sledovat, zejména v průběhu několika prvních týdnů léčby filgrastimem. Někteří pacienti mohou na úvodní dávku filgrastimu reagovat velmi rychle a značným zvýšením počtu neutrofilů. Doporučuje se během prvních 2 3 dnů podávání filgrastimu měřit ANC denně. Potom se doporučuje měřit ANC minimálně dvakrát týdně po dobu prvních dvou týdnů a poté v průběhu udržovací léčby jednou týdně nebo jednou za dva týdny. V průběhu intermitentního dávkování 30 MU/den (300 µg/den) filgrastimu se mohou u pacientů objevit značné výkyvy v hodnotách ANC. Aby se zjistila minimální hodnota ANC neboli nadír u pacienta, doporučuje se odebírat vzorky krve pro určení ANC bezprostředně před plánovanou dávkou filgrastimu.

Riziko spojené se zvýšenými dávkami myelosupresivních léčivých přípravků

Léčba samotným filgrastimem nevylučuje vznik trombocytopenie a anémie vyvolané myelosupresivními léčivými přípravky. V případě možné léčby vyššími dávkami nebo větším počtem těchto léčivých přípravků spolu s léčbou filgrastimem může být u pacienta zvýšeno riziko vývoje trombocytopenie a anémie. Doporučuje se pravidelné sledování krevního obrazu (viz výše).

Infekce a maligní onemocnění způsobující myelosupresi

Neutropenie může být vyvolána oportunními infekcemi infiltrujícími kostní dřeň, jako je například komplex *Mycobacterium avium*, nebo malignitami infiltrujícími kostní dřeň, například lymfomem. U pacientů se známou infiltrací kostní dřeně infekcemi nebo malignitou je potřeba kromě podávání filgrastimu k léčbě neutropenie zvážit vhodnou léčbu základního onemocnění. Účinky filgrastimu na neutropenii vyvolanou infekcí nebo malignitou infiltrující kostní dřeň nebyly dostatečně stanoveny.

Všichni pacienti

Accofil obsahuje jako pomocnou látku sorbitol (E 420). Pacientům s hereditární intolerancí fruktózy nesmí být tento léčivý přípravek podán, pokud to není nezbytně nutné.

U malých dětí (do 2 let) nemusí být hereditární intolerance fruktózy (HIF) ještě diagnostikována. Léčivé přípravky (obsahující sorbitol/fruktózu) podávané intravenózně mohou být život ohrožující a musí být u této populace kontraindikovány, s výjimkou případů, kdy je podání z klinického hlediska naprosto nezbytné a nejsou dostupné žádné alternativy léčby.

U každého pacienta musí být před podáním tohoto léčivého přípravku zjištěna podrobná anamnéza se zaměřením na symptomy HIF.

Accofil obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Chránič jehly nasazený na předplněné injekční stříkačce obsahuje přírodní kaučuk (derivát latexu), který může způsobovat závažné alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Bezpečnost a účinnost filgrastimu podávaného týž den jako myelosupresivní cytotoxická chemoterapie nebyly definitivně stanoveny. Vzhledem k citlivosti rychle se dělících myeloidních buněk na myelosupresivní cytotoxickou chemoterapii se nedoporučuje použití filgrastimu v době 24 hodin před chemoterapií a 24 hodin po chemoterapii. Předběžné nálezy u malého počtu pacientů léčených současně filgrastimem a fluoruracilem naznačují, že závažnost neutropenie může být zvýšena.

Možné interakce s jinými hemopoetickými růstovými faktory a cytokiny dosud nebyly v klinických hodnoceních studovány.

Protože lithium zvyšuje uvolňování neutrofilů, je pravděpodobné, že lithium zesiluje účinek filgrastimu. Ačkoli tato interakce nebyla dosud formálně studována, není k dispozici důkaz, že by byla škodlivá.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání filgrastimu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. U králíků byla pozorována zvýšená incidence ztráty embryí při podání několikanásobku terapeutické dávky a při mateřské toxicitě (viz bod 5.3). V literatuře jsou popsány případy prokázaného transplacentárního přenosu filgrastimu u těhotných žen. Použití filgrastimu v těhotenství se nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se filgrastim/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Po zvážení přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro ženu je třeba učinit rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo přerušit/nezahájit léčbu.

Fertilita

Filgrastim neměl žádný vliv na reprodukci či fertilitu u samců a samic potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Accofil může mít mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Po podání přípravku Accofil se mohou vyskytnout závratě (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

a. Shrnutí profilu bezpečnosti

Mezi nejzávažnější nežádoucí účinky, které se během léčby filgrastimem mohou vyskytnout, patří: anafylaktická reakce, závažné plicní nežádoucí účinky (včetně intersticiální pneumonie a ARDS), syndrom kapilárního úniku, závažná splenomegalie / ruptura sleziny, transformace na myeloidní syndrom nebo leukémii u pacientů s SCN, GvHD u pacientů podstupujících alogenní transplantaci kostní dřeně nebo transplantaci progenitorových buněk z periferní krve a krize srpkovité anémie u pacientů se srpkovitou anémií.

Nejčastěji hlášené nežádoucí reakce jsou pyrexie, muskuloskeletální bolesti (které zahrnují bolest kostí, bolest zad, artralgie, myalgie, bolest končetin, muskuloskeletální bolesti, muskuloskeletální bolesti na hrudi, bolest šíje), anémie, zvracení a nauzea. V klinických hodnoceních onkologických pacientů byly muskuloskeletální bolesti u 10 % pacientů mírné nebo středně závažné a u 3 % závažné.

b. Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Údaje v níže uvedených tabulkách popisují nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích a spontánních hlášení. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky			
	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10000 až < 1/1000)
Infekce a infestace		Sepse Bronchitida Infekce horních cest dýchacích Infekce močových cest		
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie Anémie ^e	Splenomegalie ^a Snížená hladina hemoglobinu ^e	Leukocytóza ^a	Ruptura sleziny ^a Srpkovitá anémie s krizí Extramedulární krvetvorba
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita ^a Léková hypersenzitivita Reakce štěpu proti hostiteli ^b	Anafylaktická reakce
Poruchy metabolismu a výživy		Snížená chuť k jídlu ^a	Hyperuricémie Zvýšená kyselina močová v krvi	Snížená hladina glukózy v krvi Pseudodna ^b

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky			
	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10000 až < 1/1000)
		Zvýšená laktátdehydroge náza v krvi		(Pyrofosfátová dna, chondrokalcinóza) Poruchy objemu tekutin
Psychiatrické poruchy		Insomnie		
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy ^a	Závratě Hypoestézie Parestézie		
Cévní poruchy		Hypotenze Hypertenze	Venookluzivní onemocnění ^d	Syndrom kapilárního úniku ^a Aortitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Hemoptýza ^e Dušnost Kašel ^a Orofaryngeální bolest ^{a, e} Epistaxe	Syndrom akutní dechové tísně ^a Respirační selhání ^a Plicní edém ^a Intersticiální plicní nemoc ^a Plicní infiltráty ^a Krvácení do plic Hypoxie	
Gastrointestinál ní poruchy	Průjem ^{a, e} Zvracení ^{a, e} Nauzea ^a	Zácpa ^e Bolest v ústech		
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi Hepatomegalie	Zvýšená gama- glutamyltransferá za v krvi Zvýšená aspartátaminotran sferáza v krvi	

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky			
	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10000 až < 1/1000)
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie ^a	Vyrážka ^a Erytém	Makulopapulární vyrážka	Sweetův syndrom (akutní febrilní neutrofilní dermatóza) Kožní vaskulitida ^a
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Muskuloskeletální bolesti ^c	Svalové křeče	Osteoporóza	Snížená kostní denzita Exacerbace revmatoidní artritidy
Poruchy ledvin a močových cest		Dysurie Hematurie	Proteinurie	Močové abnormality Glomerulonefritida
Celkové poruchy a Reakce v místě aplikace	Únava ^a Zánět sliznic ^a Pyrexie	Bolesti na hrudníku ^a Astenie ^a Bolest ^a Malátnost ^a Periferní edém ^e	Reakce v místě vpichu	
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Transfuzní reakce ^e		

^aViz bod c (Popis vybraných nežádoucích účinků)

^bU pacientů po alogenní transplantaci kostní dřeně byly hlášeny reakce štěpu proti hostiteli (Graft versus Host Disease, GvHD) a případy úmrtí (viz bod c)

^cZahrnuje bolest kostí, bolest zad, bolest kloubů, bolest svalů, bolest v končetinách, muskuloskeletální bolesti, muskuloskeletální bolest hrudníku, bolest šíje

^dPo uvedení na trh byly pozorovány případy u pacientů, kteří podstoupili transplantaci kostní dřeně nebo mobilizaci PBPC

^eNežádoucí příhody s vyšší incidencí u pacientů léčených filgrastimem v porovnání s placebem a spojené s následky základní malignity nebo cytotoxické chemoterapie

c. Popis vybraných nežádoucích účinků

GvHD

U pacientů, kterým byl podáván G-CSF po alogenní transplantaci kostní dřeně, byly hlášeny reakce štěpu proti hostiteli (Graft versus Host Disease, GvHD) a případy úmrtí (viz body 4.4 a 5.1).

Syndrom kapilárního úniku

Případy syndromu kapilárního úniku byly hlášeny s použitím faktoru stimulujícího kolonie granulocytů. K tomu došlo obecně u pacientů s pokročilým maligním onemocněním a sepsí, kteří užívali větší množství chemoterapeutických léků nebo podstupovali aferézu (viz bod 4.4).

Sweetův syndrom

U pacientů léčených filgrastimem byly hlášeny případy Sweetova syndromu (akutní febrilní neutrofilní dermatózy).

Plicní nežádoucí účinky

V klinických hodnoceních a po uvedení na trh byly v některých případech hlášeny plicní nežádoucí účinky, jako například intersticiální plicní nemoc, plicní edém a plicní infiltráty, v některých případech s následným respiračním selháním nebo se syndromem akutní dechové tísně (ARDS), které mohou vést k úmrtí (viz bod 4.4).

Splenomegalie a ruptury sleziny

Po podání filgrastimu byly zaznamenány případy splenomegalie a ruptury sleziny. Některé případy ruptury sleziny byly fatální (viz bod 4.4).

Hypersenzitivita

U pacientů byly na začátku léčby filgrastimem nebo v jejím průběhu v klinických hodnoceních a po uvedení na trh hlášeny hypersenzitivní reakce, jako je anafylaxe, vyrážka, kopřivka, angioedém, dyspnoe a hypotenze. Obecně byly hlášeny častěji po i.v. podání. V některých případech se příznaky po opětovném podání objevily znovu, což svědčí pro příčinnou souvislost. Filgrastim má být trvale vysazen u pacientů, u nichž se objevily závažné alergické reakce.

Kožní vaskulitida

U pacientů léčených filgrastimem byla hlášena kožní vaskulitida. Mechanismus vzniku vaskulitidy u pacientů užívajících filgrastim není znám. Během dlouhodobého podávání byla kožní vaskulitida hlášena u 2 % pacientů s SCN.

Pseudodna (pyrofosfátová dna, chondrokalcinóza)

U pacientů se zhoubnými nádory léčených filgrastimem byla zaznamenána pseudodna (chondrokalcinóza).

Leukocytóza

Po podání filgrastimu byla u 41 % normálních dárců pozorována leukocytóza (počet leukocytů $> 50 \times 10^9/l$) a přechodná trombocytopenie (počet trombocytů $< 100 \times 10^9/l$) a leukaferéza byla uváděna u 35 % dárců (viz bod 4.4).

d. Pediatrická populace

Údaje získané z klinických studií s filgrastimem u pediatrických pacientů ukazují, že bezpečnost a účinnost filgrastimu jsou podobné jak u dospělých, tak u dětí léčených cytotoxickou chemoterapií, což nenaznačuje žádné rozdíly ve farmakokinetice filgrastimu související s věkem. Jedinou shodně hlášenou nežádoucí příhodou byla bolest svalů a kostí, která se neliší od zkušenosti u dospělé populace.

K dalšímu hodnocení použití filgrastimu u pediatrických pacientů není k dispozici dostatek údajů.

e. Jiné zvláštní populace

Použití u geriatrických pacientů

Žádné celkové rozdíly v bezpečnosti nebo účinnosti nebyly pozorovány mezi subjekty nad 65 let ve srovnání s mladšími dospělými (> 18 let) léčenými cytotoxickou chemoterapií a v klinické praxi nebyly zjištěny rozdíly v odpovědích mezi staršími a mladšími dospělými pacienty. Nejsou k dispozici dostatečné údaje pro vyhodnocení použití přípravku Accofil u geriatrických pacientů pro jiné schválené indikace přípravku Accofil.

Dětsí pacienti se závažnou chronickou neutropenií

Případy snížené denzity kostí a osteoporózy byly hlášeny u pediatrických pacientů se závažnou chronickou neutropenií, kteří podstupovali chronickou léčbu filgrastimem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

Účinky předávkování přípravkem Accofil nebyly stanoveny. Ukončení léčby filgrastimem obvykle vede k poklesu cirkulujících neutrofilů o 50 % během 1 až 2 dní, s návratem k normálním hodnotám během 1 až 7 dní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunostimulancia, faktor stimulující kolonie hematopoetických buněk (CSF), ATC kód: L03AA02

Accofil je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>

Lidský G-CSF je glykoprotein, který reguluje produkci a uvolňování funkčních neutrofilů z kostní dřeně. Přípravek Accofil, který obsahuje r-metHuG-CSF (filgrastim), vyvolává během 24 hodin významné zvýšení počtu neutrofilů v periferní krvi a mírné zvýšení monocytů. U některých pacientů se závažnou chronickou neutropenií může filgrastim také vyvolat mírné zvýšení počtu cirkulujících 35ozinofilů a bazofilů nad výchozí hodnoty; někteří z těchto pacientů mohou mít eosinofilii nebo bazofilii již před léčením. Zvýšení počtu neutrofilů je při doporučeném dávkování závislé na dávce. Neutrofily vytvářené v odpovědi na filgrastim mají normální nebo zvýšenou funkci, jak se ukázalo v testech chemotaktických a fagocytárních funkcí. Po ukončení léčby filgrastimem dochází během 1 až 2 dní k poklesu cirkulujících neutrofilů o 50 % s návratem k normálním hodnotám během 1 až 7 dní.

Použití filgrastimu u pacientů léčených cytotoxickou chemoterapií významně snižuje incidenci, závažnost a trvání neutropenie a febrilní neutropenie. Terapie filgrastimem významně zkracuje trvání febrilní neutropenie, podávání antibiotik a hospitalizaci po indukční chemoterapii pro akutní myeloidní leukémii nebo po myeloablativní léčbě s následnou transplantací kostní dřeně. Incidence horečky a zdokumentovaných infekcí nebyla snížena v žádné z těchto skupin pacientů. Trvání horečky u pacientů s myeloablativní terapií s následnou transplantací kostní dřeně nebylo zkráceno.

Použití filgrastimu, buď samotného, anebo po chemoterapii, mobilizuje hemopoetické kmenové buňky do periferní krve. Tyto autologní PBPC lze odebrat a infundovat zpět po terapii vysokými dávkami cytotoxických látek, a to buď namísto transplantace kostní dřeně, anebo jako její doplněk. Infúze PBPC urychluje obnovu krvetvorby snížením trvání rizika krvácivých komplikací a snížením potřeby transfuzí trombocytů. U příjemců alogenních PBPC mobilizovaných filgrastimem docházelo k významně rychlejšímu hematologickému zotavení, což v porovnání s alogenní transplantací kostní dřeně vedlo k významnému zkrácení doby do obnovy hodnot trombocytů bez podpory.

Jedna retrospektivní evropská studie hodnotící používání G-CSF po transplantaci alogenní kostní dřeně u pacientů s akutní leukémií naznačila při podání G-CSF zvýšené riziko reakce štetu proti hostiteli (GvHD), mortality související s léčbou (TRM, treatment related mortality) a mortality.

V samostatné mezinárodní retrospektivní studii u pacientů s akutní a chronickou myeloidní leukémií nebyl prokázán žádný vliv na riziko reakce štěpu proti hostiteli, mortalitu související s léčbou ani na mortalitu. Metaanalýza studií alogenní transplantace, včetně výsledků 9 prospektivních randomizovaných klinických hodnocení, 8 retrospektivních studií a 1 studie s kontrolovanými případy, nezjistila žádný vliv na riziko akutní reakce štěpu proti hostiteli, chronické reakce štěpu proti hostiteli ani na časnou mortalitu související s léčbou.

Relativní riziko (95% interval spolehlivosti) reakce štěpu proti hostiteli (GvHD) a mortality související s léčbou (TRM) po léčbě G-CSF po transplantaci kostní dřeně					
Publikace	Délka trvání studie	n	Akutní GvHD II. – IV. Stupně	Chronická GvHD	TRM
Metaanalýza (2003)	1986 – 2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Evropská retrospektivní studie (2004)	1992 – 2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Mezinárodní retrospektivní studie (2006)	1995 – 2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^a Analýza obsahuje studie zahrnující transplantaci kostní dřeně během tohoto období; některé studie použily GM-CSF

^b Analýza zahrnuje pacienty, kteří během tohoto období podstoupili transplantaci kostní dřeně

Použití filgrastimu pro mobilizaci PBPC u normálních dárců před transplantací alogenních PBPC

U normálních dárců dávka 10 µg/kg/den podávaná subkutánně v průběhu 4–5 po sobě následujících dnů umožňuje odběr $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ buněk/kg příjemcovy tělesné hmotnosti od většiny dárců po dvou leukaferézách.

Použití filgrastimu u pacientů, dětí nebo dospělých se závažnou chronickou neutropenií (závažnou kongenitální, cyklickou a idiopatickou neutropenií) vede k setrvalému zvýšení absolutního počtu neutrofilů v periferní krvi a snížení počtu infekcí a souvisejících příhod.

Použití filgrastimu u pacientů s infekcí HIV udržuje normální počty neutrofilů, což umožňuje podávání antivirových a/nebo jiných myelosupresivních léčivých přípravků podle plánovaného rozpisu. Nejsou důkazy o tom, že by u pacientů s infekcí HIV léčených filgrastimem byla zvýšena replikace HIV.

Stejně jako u jiných hematopoetických růstových faktorů vykazoval G-CSF *in vitro* stimulační vlastnosti na lidské endoteliální buňky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po subkutánním podání doporučených dávek se sérové koncentrace po dobu 8 až 16 hodin udržovaly nad 10 ng/ml.

Distribuce

Distribuční objem v krvi je přibližně 150 ml/kg.

Eliminace

Bylo prokázáno, že po intravenózním a subkutánním podání se clearance filgrastimu řídí farmakokinetikou prvního řádu. Poločas eliminace filgrastimu z krevního séra je přibližně 3,5 hodiny, přičemž clearance je přibližně 0,6 ml/min/kg. Kontinuální infuze přípravku Accofil po dobu až 28 dní u pacientů zotavujících se po autologní transplantaci kostní dřeně nevedla ke známkám akumulace léku a poločasy eliminace byly srovnatelné.

Linearita

Mezi dávkou a sérovou koncentrací filgrastimu existuje pozitivní lineární korelace, bez ohledu na to, zda je podán intravenózně nebo subkutánně.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Filgrastim byl hodnocen ve studiích toxicity s opakovanými dávkami po dobu až 1 roku, které prokázaly změny v souvislosti s očekávanými farmakologickými účinky, včetně zvýšeného počtu leukocytů, myeloidní hyperplazie v kostní dřeni, extramedulární granulopoézy a zvětšení sleziny. Všechny tyto změny byly reverzibilní po přerušení léčby.

Účinky filgrastimu na prenatální vývoj byly hodnoceny u potkanů a králíků. Filgrastim podávaný intravenózně (80 µg/kg/den) králíkům během organogeneze vykázal mateřskou toxicitu a vyšší míru samovolných potratů a postimplantačních ztrát a nižší průměrnou velikost živých mláďat a hmotnost plodu.

Na základě hlášených údajů o jiném přípravku obsahujícím filgrastim, podobném přípravku Accofil byly pozorovány srovnatelné poznatky a zvýšený výskyt malformací plodu při dávce 100 µg/kg/den, tj. dávce vyvolávající mateřskou toxicitu, která odpovídala systémové expozici přibližně 50–90krát vyšší, než je expozice pozorovaná u pacientů léčených terapeutickou dávkou 5 µg/kg/den. Nejvyšší dávka přípravku, při které není pozorována žádná statisticky významná nepříznivá odpověď organismu, z hlediska toxicity embrya/plodu byla v této studii 10 µg/kg/den, což odpovídá systémové expozici přibližně 3–5krát vyšší než expozice, které byly pozorovány u pacientů léčených terapeutickou dávkou.

U březích potkanů nebyla při dávkách až 575 µg/kg/den pozorována žádná mateřská toxicita nebo toxicita plodu. Mláďata potkanů, kterým byl podáván filgrastim během perinatálního období a období laktace, vykázala opožděnou vnější diferenciaci a opožděný růst (≥ 20 µg/kg/den) a mírně sníženou míru přežití (100 µg/kg/den).

Filgrastim neměl žádný pozorovaný vliv na fertilitu samců a samic potkana.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

kyselina octová
hydroxid sodný
sorbitol (E 420)
polysorbát 80
voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Accofil nesmí být ředěn roztoky chloridu sodného.

Naředěný filgrastim se může adsorbovat na sklo a plasty.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Pokud omylem dojde k jednorázovému vystavení teplotám pod bodem mrazu, není stabilita přípravku Accofil nepříznivě ovlivněna. Jestliže expozice trvala déle než 48 hodin nebo přípravek Accofil zmrzl více než jednou, NESMÍ se použít.

Během doby použitelnosti a pro účely ambulantního použití může pacient jednorázově vyndat přípravek z chladničky a uchovávat ho při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období až 15 dní. Po uplynutí této doby nesmí být přípravek znovu vrácen do chladničky, ale musí být zlikvidován.

Uchovávejte injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím naředěných infuzních roztoků byla prokázána na dobu 30 hodin při teplotě 25 °C ± 2 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 30 hodin při teplotě 25 °C ± 2 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Předplněné injekční stříkačky ze skla třídy I s trvale nasazenou jehlou z nerezové oceli a mají na těle stříkačky vytištěnou stupnici 1/40 od 0,1 ml až do 1 ml. Chráníč jehly nasazený na předplněné injekční stříkačce obsahuje přírodní kaučuk (viz bod 4.4). Předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,5 ml roztoku.

Balení obsahuje jednu, tři, pět, sedm nebo deset předplněných injekčních stříkaček, s bezpečnostním krytem jehly nebo bez něj, a alkoholové tampony. Balení bez blistru je určeno pro stříkačky bez bezpečnostního krytu jehly. Blistrové balení je pro jednotlivé injekční stříkačky s předepnutým bezpečnostním krytem jehly.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pokud je třeba, může se Accofil naředit 5% roztokem glukózy. V žádném případě se nedoporučuje ředit na konečnou koncentraci nižší než 0,2 MU/ml (2 µg/ml).

Roztok je třeba před použitím vizuálně zkontrolovat. Použít lze pouze čirý roztok bez částic. Netřepte.

Pacientům léčeným filgrastimem zředěným na koncentrace nižší než 1,5 MU/ml (15 µg/ml) je třeba přidat lidský sérový albumin (HSA, human serum albumin) k dosažení konečné koncentrace 2 mg/ml. Příklad: V konečném objemu 20 ml mají být celkové dávky filgrastimu nižší než 30 MU (300 µg) podány až po přidání 0,2 ml 20% (200 mg/ml) roztoku lidského albuminu.

Accofil neobsahuje žádné konzervační látky. Vzhledem k možnému riziku mikrobiální kontaminace jsou Accofilem předplněné injekční stříkačky určeny pouze k jednorázovému použití.

Pokud je Accofil naředěn 5% roztokem glukózy, je kompatibilní se sklem a s různými plasty včetně polyvinylchloridu, polyolefinu (kopolymeru polypropylenu a polyethylenu) a polypropylenu.

Použití předplněné injekční stříkačky s bezpečnostním krytem jehly

Bezpečnostní kryt jehly překrývá jehlu po injekci, aby zabránil zranění píchnutím jehlou. Tím nijak neruší normální zacházení se stříkačkou. Stiskněte píst a na konci stříkačky **silně zatlačte**, aby bylo zajištěno dokončení vyprázdnění injekční stříkačky. Kůži pevně držte, dokud není injekce dokončena. Udržujte injekční stříkačku v klidu a pomalu zvedněte palec z hlavy pístu. Píst se posune nahoru a pružina zatáhne jehlu z místa do ochranného krytu jehly.

Použití předplněné injekční stříkačky bez bezpečnostního krytu jehly

Podejte dávku standardním způsobem.

Nepoužívejte předplněnou injekční stříkačku, pokud spadla na tvrdý povrch.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLO

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. září 2014
Datum prodloužení registrace: 12. června 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Accofil 12 MU/0,2 ml injekční/infuzní roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 12 milionů jednotek (MU)/120 mikrogramů (μg) filgrastimu v 0,2 ml (0,6 mg/ml) injekčního/infuzního roztoku.

Filgrastim je rekombinantní methionyl faktoru stimulujícího kolonie lidských granulocytů produkovaný v *Escherichia coli* (BL21) rekombinantní DNA technologií.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml roztoku obsahuje 50 mg sorbitolu (E420).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok v předplněné injekční stříkačce

Koncentrát pro přípravu infuzního roztoku v předplněné injekční stříkačce

Čirý bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Accofil je indikován ke zkrácení doby trvání neutropenie a snížení výskytu febrilní neutropenie u pacientů léčených zavedenou cytotoxickou chemoterapií pro maligní nádorové onemocnění (s výjimkou chronické myeloidní leukémie a myelodysplastických syndromů) a ke zkrácení doby trvání neutropenie u pacientů podstupujících myeloablativní léčbu následovanou transplantací kostní dřeně, u kterých je zvažováno zvýšené riziko těžké prodloužené neutropenie. Bezpečnost a účinnost přípravku Accofil jsou podobné u dospělých a dětí léčených cytotoxickou chemoterapií.

Přípravek Accofil je indikován k mobilizaci progenitorových buněk z periferní krve (PBPC).

Dlouhodobé podávání přípravku Accofil je indikováno ke zvýšení počtu neutrofilů a snížení četnosti výskytu a doby trvání infekčních komplikací u dětí nebo dospělých s těžkou kongenitální, cyklickou nebo idiopatickou neutropenií, kteří mají absolutní počet neutrofilů (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/\text{l}$ a závažné nebo recidivující infekce v anamnéze.

Přípravek Accofil je určen k léčbě perzistentní neutropenie ($\text{ANC} \leq 1,0 \times 10^9/\text{l}$) u pacientů s pokročilou formou HIV infekce ke snížení rizika bakteriálních infekcí v případech, kdy nejsou vhodné jiné možnosti léčby neutropenie.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Accofil smí být prováděna pouze ve spolupráci s onkologickým centrem, které má zkušenosti s léčbou G-CSF, hematologické zkušenosti a potřebné diagnostické vybavení. Procedury mobilizace a aferézy je třeba provádět ve spolupráci s onkologicko-hematologickým centrem, které má v tomto oboru přijatelné zkušenosti a které umí správně provádět monitorování hemopoetických progenitorových buněk.

Předplněná injekční stříkačka s přípravkem Accofil 12 MU/0,2 ml je speciálně navržena tak, aby u pediatrických pacientů umožňovala podání dávek rovných nebo nižších než 12 MU. Injekční stříkačka je opatřena objemovou stupnicí (dělenou po 0,1 ml a po 0,025 ml až 1,0 ml), která je nezbytná pro přesné odměření dávek přípravku Accofil rovných nebo nižších než 12 MU, aby byly splněny individuální požadavky na dávkování u pediatrických pacientů.

Dávkování

Obvykle používaná cytotoxická chemoterapie

Doporučená dávka filgrastimu je 0,5 MU (5 µg)/kg/den. První dávka přípravku Accofil má být podávána nejdříve za 24 hodin po cytotoxické chemoterapii. V randomizovaných klinických hodnoceních byla použita subkutánní dávka 230 µg/m²/den (4,0 až 8,4 µg/kg/den).

Každodenní podávání filgrastimu má pokračovat, dokud není překročena doba očekávaného nejhlubšího poklesu počtu neutrofilů (tzv. nadir) a dokud se počet neutrofilů nevrátí do normálního rozmezí. Po obvykle používané chemoterapii solidních tumorů, lymfomů a lymfoidních leukémií je očekávaná doba trvání léčby, potřebná pro splnění těchto kritérií, až 14 dní. Po indukční a konsolidační léčbě akutní myeloidní leukémie může být trvání léčby podstatně delší (až 38 dní) v závislosti na typu, dávce a schématu podávání použité cytotoxické chemoterapie.

U pacientů léčených cytotoxickou chemoterapií lze v typickém případě pozorovat přechodný vzestup počtu neutrofilů za 1–2 dny po zahájení terapie filgrastimem. Pro setrvalou terapeutickou odpověď se však podávání filgrastimu nemá ukončit dříve, než je překonán očekávaný nadir neutrofilů a než se počet neutrofilů vrátí do normálního rozmezí. Předčasné přerušení terapie filgrastimem před dobou očekávaného nejhlubšího poklesu počtu neutrofilů se nedoporučuje.

Pacienti léčení myeloablativní terapií následovanou transplantací kostní dřeně

Doporučená počáteční dávka filgrastimu je 1,0 MU (10 µg)/kg/den. První dávka filgrastimu má být podávána nejméně 24 hodin po cytotoxické chemoterapii a alespoň 24 hodin po infuzi kostní dřeně.

Po překonání nadiru neutrofilů je třeba vytitrovat denní dávku filgrastimu v závislosti na odpovědi neutrofilů takto:

Počet neutrofilů	Úprava dávky filgrastimu
> 1,0 x 10 ⁹ /l po dobu 3 po sobě následujících dní	Snížit na 0,5 MU (5 µg) /kg/den
Poté, jestliže ANC zůstává > 1 x 10 ⁹ /l po další 3 po sobě následující dni	Ukončit podávání filgrastimu
Jestliže ANC v průběhu léčby poklesne na < 1,0 x 10 ⁹ /l, znovu zvýšte dávku filgrastimu podle výše uvedeného postupu.	

ANC = absolutní počet neutrofilů

K mobilizaci PBPC u pacientů, kteří podstupují myelosupresivní nebo myeloablativní léčbu následovanou autologní transplantací PBPC

Doporučená dávka samostatně podávaného filgrastimu k mobilizaci PBPC je 1,0 MU (10 µg)/kg/den po 5–7 po sobě následujících dní. Načasování leukaferézy: často postačují 1 nebo 2 leukaferézy 5. a

6. den. Někdy mohou být nutné další leukaferézy. Filgrastim má být podáván až do poslední leukaferézy.

Doporučená dávka filgrastimu k mobilizaci PBPC po myelosupresivní chemoterapii je 0,5 MU (5 µg)/kg/den podávaných od prvního dne po ukončení chemoterapie až do doby, kdy již je překročen očekávaný nadir neutrofilů a kdy se počet neutrofilů navrátil do normálního rozmezí. Leukaferéza je třeba provádět v období, kdy se ANC zvyšuje z $< 0,5 \times 10^9/l$ na $> 5,0 \times 10^9/l$. U pacientů, kteří nepodstoupili extenzivní chemoterapii, často dostačuje jediná leukaferéza. Někdy se doporučují další leukaferézy.

K mobilizaci PBPC u normálních dárců před alogenní transplantací PBPC

K mobilizaci PBPC u normálních dárců se filgrastim podává v dávce 1,0 MU (10 µg/kg/den) po dobu 4 až 5 po sobě následujících dní. Leukaferéza by měla být zahájena 5. den a má pokračovat do 6. dne, pokud je to nutné k odběru 4×10^6 buněk CD34⁺/kg tělesné hmotnosti příjemce.

Pacienti se závažnou chronickou neutropenií (SCN)

Kongenitální neutropenie

Doporučená počáteční dávka je 1,2 MU (12 µg/kg/den) podaných jednorázově nebo rozděleně.

Idiopatická nebo cyklická neutropenie

Doporučená počáteční dávka je 0,5 MU (5 µg/kg/den) podaných jednorázově nebo rozděleně.

Úprava dávkování

Filgrastim má být podáván denně ve formě subkutánní injekce, dokud počet neutrofilů nedosáhne hodnoty více než $1,5 \times 10^9/l$ a dokud na těchto hodnotách nemůže být udržen. Po dosažení odpovědi je třeba stanovit nejnižší účinnou dávku k udržení tohoto počtu neutrofilů. Pro udržení přiměřeného počtu neutrofilů je nutné dlouhodobé každodenní podávání. Po jednom až dvou týdnech léčby se počáteční dávka může zdvojnásobit nebo snížit na polovinu v závislosti na pacientově odpovědi. Pak lze dávku individuálně upravovat každé 1 až 2 týdny tak, aby se udržel průměrný počet neutrofilů mezi $1,5 \times 10^9/l$ a $10 \times 10^9/l$. Rychlejší zvyšování dávky lze zvážit u pacientů s těžkými infekcemi. V klinických studiích 97 % pacientů, kteří na léčbu reagovali, dosáhlo kompletní odpovědi při dávkách $\leq 24 \mu\text{g/kg/den}$. Dlouhodobá bezpečnost podávání filgrastimu v dávkách vyšších než $24 \mu\text{g/kg/den}$ u pacientů se závažnou chronickou neutropenií nebyla stanovena.

Pacienti s infekcí HIV

Pro dosažení zvratu neutropenie

Doporučená počáteční dávka filgrastimu je 0,1 MU (1 µg)/kg/den s titrací až do maxima 0,4 MU (4 µg)/kg/den, dokud není dosaženo normálního počtu neutrofilů a dokud nemůže být tento počet udržen ($\text{ANC} > 2,0 \times 10^9/l$). V klinických studiích více než 90 % pacientů odpovídalo na tyto dávky a dosáhlo reverze neutropenie v mediánu 2 dní.

U malého počtu pacientů ($< 10 \%$) byly k dosažení reverze neutropenie nutné dávky až do 1,0 MU (10 µg)/kg/den.

Pro udržení normálních počtů neutrofilů

Po dosažení zvratu neutropenie je třeba stanovit minimální účinnou dávku pro udržení normálního počtu neutrofilů. Doporučuje se úprava počáteční dávky na podávání dávky 30 MU (300 µg)/den obden. V závislosti na pacientově ANC může být nutná další úprava dávky k udržení počtu neutrofilů na úrovni $> 2,0 \times 10^9/l$. V klinických studiích byla nutná dávka 30 MU (300 µg)/den 1–7 dní v týdnu, aby se ANC udržel na $> 2,0 \times 10^9/l$, s mediánem frekvence dávkování 3 dny v týdnu. Pro udržení $\text{ANC} > 2,0 \times 10^9/l$ může být potřebné dlouhodobé podávání.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Klinické studie s filgrastimem se sice zúčastnil menší počet starších pacientů, ale zvláštní studie nebyly v této skupině provedeny, a proto nemohou být stanovena žádná specifická doporučení pro dávkování.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Studie filgrastimu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater ukazují, že filgrastim vykazuje podobný farmakokinetický a farmakodynamický profil jako u normálních jedinců. Za těchto okolností není nutná úprava dávek.

Použití u pediatrických pacientů se závažnou chronickou neutropenií a nádorovým onemocněním

Sedesát pět procent pacientů léčených v programu klinického hodnocení při závažné chronické neutropenii bylo mladších než 18 let. Účinnost léčby pro tuto skupinu, která zahrnovala většinu pacientů s kongenitální neutropenií, byla zřejmá. Nebyly zjištěny žádné rozdíly v bezpečnostních profilech pediatrických pacientů léčených pro těžkou chronickou neutropenií.

Údaje získané z klinických studií u pediatrických pacientů ukazují, že bezpečnost a účinnost filgrastimu jsou podobné jak u dospělých, tak u dětí léčených cytotoxickou chemoterapií.

Doporučené dávkování u pediatrických pacientů je stejné jako u dospělých léčených myelosupresivní cytotoxickou chemoterapií.

Způsob podání

Obvykle používaná cytotoxická chemoterapie

Filgrastim lze podávat denně jako subkutánní injekci nebo denně jako 30minutovou intravenózní infuzi ředěnou roztokem glukózy o koncentraci 5%. Další pokyny k ředění před infuzí viz bod 6.6. Ve většině případů se dává přednost subkutánnímu podání. Studie s podáním jedné dávky naznačuje, že při intravenózním podání se může zkrátit trvání účinku. Klinický význam tohoto nálezu pro podávání více dávek není jasný. Volba způsobu podání má záležet na individuálních klinických okolnostech.

Pacienti léčení myeloablativní terapií následovanou transplantací kostní dřeně

Filgrastim lze podávat ve formě 30minutové nebo 24hodinové intravenózní infuze nebo jako 24hodinovou kontinuální subkutánní infuzi.

Filgrastim je nutné naředit ve 20 ml 5% roztoku glukózy (viz bod 6.6).

Pro mobilizaci PBPC u pacientů podstupujících myelosupresivní nebo myeloablativní terapii s následnou autologní transplantací PBPC

Samostatně podávaný filgrastim k mobilizaci PBPC

Filgrastim lze podat jako 24hodinovou kontinuální subkutánní infuzi nebo subkutánní injekci. V případě infuzí má být filgrastim naředěn ve 20 ml 5% roztoku glukózy (viz bod 6.6).

Filgrastim podávaný k mobilizaci PBPC po myelosupresivní chemoterapii

Filgrastim se podává ve formě subkutánní injekce.

K mobilizaci PBPC u normálních dárců před alogenní transplantací PBPC

Filgrastim se podává ve formě subkutánní injekce.

Pacienti se závažnou chronickou neutropenií (SCN)

Kongenitální, idiopatická nebo cyklická neutropenie: filgrastim se podává ve formě subkutánní injekce.

Pacienti s infekcí HIV

Revezre neutropenie a udržování normálního počtu neutrofilů: filgrastim má být podáván subkutánní injekcí.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, je nutno přehledně zaznamenat název a číslo šarže podávaného přípravku.

Zvláštní upozornění a opatření napříč indikacemi

Hypersenzitivita

U pacientů, kterým byl podáván filgrastim, byla v úvodní fázi léčby nebo v jejím průběhu hlášena hypersenzitivita, včetně anafylaktických reakcí. U pacientů s klinicky významnou hypersenzitivitou je nutné podávání filgrastimu trvale ukončit. Nepodávejte filgrastim pacientům, kteří mají v anamnéze hypersenzitivitu na filgrastim nebo pegfilgrastim.

Plicní nežádoucí účinky

Po podání G-CSF byly hlášeny plicní nežádoucí účinky, zejména intersticiální plicní onemocnění. U pacientů s nedávným výskytem plicních infiltrátů nebo pneumonie v anamnéze může být riziko vyšší. Vznik známek plicního onemocnění, jako jsou kašel, horečka a dyspnoe, spolu s rentgenologickým nálezem plicních infiltrátů a zhoršením plicních funkcí mohou být prvními známkami syndromu dechové tísně dospělých (ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome). Je třeba léčbu filgrastimem přerušit a zahájit vhodnou terapii.

Glomerulonefritida

U pacientů léčených filgrastimem nebo pegfilgrastimem byla hlášena glomerulonefritida. Případy glomerulonefritidy obvykle odezněly po snížení dávky nebo vysazení filgrastimu nebo pegfilgrastimu. Doporučuje se sledovat rozbor moči.

Syndrom kapilárního úniku

Syndrom kapilárního úniku, který může být v případě opožděné léčby život ohrožující, byl pozorován po podání faktoru stimulujícího kolonie granulocytů, a je charakterizován hypotenzí, hypalbuminémií, otokem a hemokoncentrací. Pacienti, u kterých se objeví příznaky syndromu kapilárního úniku, musí být pečlivě sledováni a musí dostat standardní symptomatickou léčbu, která může zahrnovat potřebu intenzivní péče (viz bod 4.8).

Splenomegalie a ruptura sleziny

U pacientů a zdravých dárců byly po podání filgrastimu hlášeny zpravidla asymptomatické případy splenomegalie a případy ruptury sleziny. Některé případy ruptury sleziny byly fatální. Proto je nutné velikost sleziny důkladně sledovat (např. klinickým vyšetřením, ultrazvukem). Diagnózu ruptury sleziny je třeba brát v úvahu u dárců a/nebo pacientů, kteří si stěžují na bolest v levém nadbřišku nebo v horní části ramene. Snížení dávky filgrastimu vedlo ke zpomalení nebo zastavení progresu zvětšování sleziny u pacientů se závažnou chronickou neutropenií. U 3 % pacientů bylo nutné provést splenektomii.

Růst maligních buněk

Faktor stimulující kolonie granulocytů může podporovat růst myeloidních buněk *in vitro* a podobné účinky lze pozorovat i u některých nemyeloidních buněk *in vitro*.

Myelodysplastický syndrom nebo chronická myeloidní leukemie

Bezpečnost a účinnost podávání filgrastimu u pacientů s myelodysplastickým syndromem nebo s chronickou myeloidní leukémií nebyly stanoveny. Použití filgrastimu v těchto případech není indikováno. Zvláštní pozornost je třeba věnovat rozlišení diagnózy blastické transformace chronické myeloidní leukemie od akutní myeloidní leukemie.

Akutní myeloidní leukemie

Protože údaje o bezpečnosti a účinnosti u pacientů se sekundární akutní myeloidní leukémií jsou omezené, je třeba filgrastim těmto pacientům podávat opatrně. Bezpečnost a účinnost podávání filgrastimu u pacientů s de novo akutní myeloidní leukémií ve věku < 55 let s příznivými cytogenetickými parametry [t (8; 21), t (15; 17) a inv (16)] nebyly stanoveny.

Trombocytopenie

U pacientů dostávajících filgrastim byla hlášena trombocytopenie. Je nutné důkladně sledovat počty trombocytů, především během prvních několika týdnů léčby filgrastimem. V úvahu je třeba brát možnost dočasného přerušování podávání filgrastimu nebo snížení jeho dávky u pacientů s těžkou chronickou neutropenií, u nichž dojde k rozvoji trombocytopenie (počet trombocytů < 100 x 10⁹ /l)

Leukocytóza

Počty leukocytů 100 x 10⁹/l nebo vyšší byly pozorovány u méně než 5 % pacientů s nádorovým onemocněním léčených filgrastimem v dávkách vyšších než 0,3 MU/kg/den (3 µg/kg/den). Nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky, které by bylo možné přímo přičíst tomuto stupni leukocytózy. Se zřetelem k možným rizikům spojeným se závažnou leukocytózou je však třeba v průběhu terapie filgrastimem počet leukocytů v pravidelných intervalech sledovat. Jestliže počty leukocytů převýší hodnotu 50 x 10⁹/l po očekávaném nadíru, je nutno léčbu filgrastimem okamžitě přerušit. V období podávání filgrastimu k mobilizaci PBPC je však třeba podávání filgrastimu přerušit nebo snížit dávkování, jestliže počty leukocytů vystoupí nad > 70 x 10⁹/l.

Imunogenicita

Podobně jako u jiných terapeutických bílkovin může dojít ke vzniku imunogenicity. Rychlost tvorby protilátek proti filgrastimu je obecně nízká. Jako u všech biologických léčivých látek dochází k očekávanému výskytu vázaných protilátek; doposud však jejich výskyt nebyl spojen s neutralizující aktivitou.

Aortitida

Aortitida byla hlášena po podání G-CSF zdravým osobám i pacientům s maligním nádorovým onemocněním. Mezi pozorované symptomy patřily horečka, bolest břicha, malátnost, bolest zad a zvýšené zánětlivé markery (např. C-reaktivní protein a počet leukocytů). Ve většině případů byla aortitida diagnostikována počítačovou tomografií a po vysazení G-CSF obvykle odezněla. Viz také bod 4.8.

Jiná zvláštní opatření

Zvláštní upozornění a opatření související s komorbiditami

Zvláštní opatření u přenašečů srpkovité anémie a u pacientů se srpkovitou anémií

U přenašečů srpkovité anémie a u pacientů se srpkovitou anémií byly hlášeny při užívání filgrastimu krize srpkovité anémie, v některých případech fatální. Při zvažování použití předepsání filgrastimu u přenašečů srpkovité anémie a u pacientů se srpkovitou anémií mají lékaři postupovat opatrně a až po pečlivém zhodnocení možných rizik a přínosů.

Osteoporóza

Monitorování kostní denzity může být indikováno u pacientů s osteoporotickými chorobami kostí, kteří jsou kontinuálně léčeni filgrastimem déle než 6 měsíců.

Zvláštní opatření u pacientů s nádorovým onemocněním

Filgrastim nesmí být používán ke zvýšení dávky cytotoxické chemoterapie nad rámec zavedených režimů dávkování.

Rizika spojená se zvýšenými dávkami chemoterapie

Zvláštní opatrnosti je třeba při léčení pacientů vysokými dávkami chemoterapeutik, protože zlepšení výsledků léčby nádorů nebylo prokázáno a zvýšené dávky chemoterapeutik mohou vést ke zvýšeným projevům toxicity, včetně účinků kardiálních, pulmonárních, neurologických a dermatologických (viz informace o předepisování jednotlivých použitých chemoterapeutik).

Vliv chemoterapie na erytrocyty a trombocyty

Léčba samotným filgrastimem nevylučuje vznik trombocytopenie a anémie vyvolané myelosupresivní chemoterapií. V případě možné léčby vyššími dávkami chemoterapeutik (např. plnými dávkami v předepsaném léčebném schématu) může být u pacienta zvýšeno riziko trombocytopenie a anémie. Doporučuje se pravidelně kontrolovat počet trombocytů a hematokrit. Zvláštní pozornost je třeba věnovat podávání jednoho chemoterapeutika nebo kombinace chemoterapeutik, o nichž je známo, že způsobují těžkou trombocytopenii.

Bylo prokázáno, že použití filgrastimem mobilizovaných PBPC snižuje stupeň a dobu trvání trombocytopenie po myelosupresivní nebo myeloablativní chemoterapii.

Myelodysplastický syndrom a akutní myeloidní leukémie u pacientů s rakovinou prsu a plic

V rámci postmarketingové observační studie byl pegfilgrastim, alternativního léku G-CSF, ve spojení s chemoterapií a/nebo radioterapií spojen s rozvojem myelodysplastického syndromu (MDS) a akutní myeloidní leukémie (AML) u pacientů s rakovinou prsu a plic. Podobná souvislost mezi filgrastimem a MDS/AML nebyla pozorována. Nicméně pacientky s rakovinou prsu a plic mají být sledovány z hlediska známek a příznaků MDS/AML.

Jiná zvláštní opatření

Účinky filgrastimu u pacientů s podstatně sníženými počty myeloidních progenitorových buněk nebyly studovány. Filgrastim primárně působí na prekursorů neutrofilů, takže se jeho účinek projeví zvýšením počtu neutrofilů. Proto u pacientů se sníženým počtem prekursorů může být odpověď neutrofilů slabší (např. u pacientů léčených extenzivní radioterapií nebo chemoterapií, nebo u pacientů s kostní dřeně infiltrovanou tumorem).

Občas byly u pacientů léčených vysokými dávkami chemoterapeutik následovanými transplantací hlášeny cévní poruchy včetně venookluzivního onemocnění a poruchy objemu tekutin.

U pacientů, kterým byl podáván G-CSF po alogenní transplantaci kostní dřeně, byly hlášeny reakce štěpu proti hostiteli (Graft versus Host Disease, GvHD) a případy úmrtí (viz bod 4.8 a 5.1).

Zvýšení hematopoetické aktivity kostní dřeně v odpovědi na léčbu růstovým faktorem bylo spojeno s přechodnými abnormálními nálezy při kostních skenech. To je třeba zvážit při interpretaci výsledků zobrazovacích vyšetření kostí.

Zvláštní opatření u pacientů podstupujících mobilizaci PBPC

Mobilizace

Nejsou k dispozici žádná prospektivně randomizovaná srovnání dvou doporučených metod mobilizace (samotný filgrastim nebo filgrastim v kombinaci s myelosupresivní chemoterapií) u této populace pacientů. Vzhledem ke stupni proměnlivosti mezi jednotlivými pacienty a laboratorními vyšetřeními buněk CD34⁺ je přímé srovnání mezi různými studiemi obtížné. Proto je obtížné doporučit optimální metodu. O výběru metody mobilizace je nutno uvažovat v souvislosti s celkovými cíli léčby u jednotlivých pacientů.

Předchozí expozice cytotoxickým látkám

U pacientů, kteří podstoupili velmi extenzivní myelosupresivní terapii, nemusí být mobilizace PBPC dostatečná k dosažení doporučeného minimálního výtěžku ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ buněk/kg) ani ke zrychlení obnovy trombocytů na stejnou úroveň.

Některé cytotoxické látky vykazují obzvláštní toxicitu vůči hemopoetickým progenitorovým buňkám a mohou nepříznivě ovlivnit mobilizaci progenitorových buněk. Pokud jsou látky, jako např. melfalan, karmustin (BCNU) a karboplatina, dlouhodobě podávány před pokusy o mobilizaci progenitorových buněk, mohou výtěžek progenitorových buněk snížit. Ukázalo se však, že podávání melfalanu, karboplatiny nebo karmustinu (BCNU) spolu s filgrastimem je efektivní pro mobilizaci progenitorových buněk. Jestliže se předpokládá, že bude provedena transplantace PBPC, doporučuje se naplánovat mobilizaci kmenových buněk v časně fázi léčebného schématu pacienta. Zvláštní pozornost je potřeba věnovat počtu progenitorových buněk mobilizovaných u těchto pacientů před nasazením vysokých dávek chemoterapeutik. Jestliže výtěžky nejsou přiměřené podle kritérií uvedených výše, je třeba uvažovat o alternativních způsobech léčby nevyžadujících podporu progenitorových buněk.

Hodnocení výtěžků progenitorových buněk

Při hodnocení počtu progenitorových buněk získaných u pacientů léčených filgrastimem je třeba věnovat zvláštní pozornost metodě kvantifikace. Výsledky stanovení počtu buněk CD34⁺ pomocí průtokové cytometrie jsou rozdílné v závislosti na přesnosti použité metodologie, a je třeba interpretovat opatrně doporučení ohledně jejich počtů vycházejících ze studií provedených jinými laboratořemi.

Statistická analýza vztahu mezi počtem reinfundovaných buněk CD34⁺ a rychlostí obnovy krevních destiček po vysokých dávkách chemoterapeutik naznačuje složitý, ale kontinuální vztah.

Doporučení minimálního výtěžku $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ buněk/kg vychází z publikovaných zkušeností o případech, kdy bylo dosaženo přiměřené hematologické úpravy. Zdá se, že výtěžky vyšší než tento korelují s rychlejší obnovou, nižší výtěžky korelují s pomalejší obnovou.

Zvláštní opatření u normálních dárců podstupujících mobilizaci PBPC

Mobilizace PBPC nepřináší normálním dárcům přímý klinický prospěch a má se o ní uvažovat pouze pro potřebu alogenní transplantace kmenových buněk.

O mobilizaci PBPC se má uvažovat pouze u dárců s normálními klinickými a laboratorními kritérii vhodnosti pro dárce kmenových buněk, přičemž zvláštní pozornost je nutno věnovat hematologickým hodnotám a infekčním nemocem. Bezpečnost a účinnost filgrastimu nebyla stanovena u normálních dárců ve věku do 16 let nebo nad 60 let.

Trombocytopenie

U pacientů, kterým byl podáván filgrastim, byly hlášeny velmi časté případy trombocytopenie. Z tohoto důvodu je nutné pečlivě sledovat počet trombocytů Po podávání filgrastimu a po leukaferéze byla u 35 % studovaných osob pozorována přechodná trombocytopenie (počet trombocytů $< 100 \times 10^9/l$). Mezi těmito případy byly dva, kdy byl hlášen počet trombocytů $< 50 \times 10^9/l$, který byl přičítán leukaferéze. Jestliže je zapotřebí více než jedna leukaferéza, je třeba věnovat zvláštní pozornost dárcům s počtem trombocytů před leukaferézou $< 100 \times 10^9/l$. Obecně se aferéza nesmí provádět při počtu trombocytů $< 75 \times 10^9/l$.

Leukaferéza se nesmí provádět u dárců, kteří užívají antikoagulanty, nebo kteří mají poruchy hemostázy. Dárce, kteří dostávají G-CSF k mobilizaci PBPC, je třeba pravidelně sledovat, dokud se hematologické ukazatele nevrátí k normě.

Zvláštní opatření u příjemců alogenních PBPC mobilizovaných filgrastimem

Aktuální údaje naznačují, že imunologické interakce mezi alogenním štěpem PBPC a příjemcem mohou být ve srovnání s transplantací kostní dřeně spojeny se zvýšeným rizikem akutní a chronické reakce štěpu proti hostiteli (GvHD).

Zvláštní opatření u pacientů se závažnou chronickou neutropenií

Filgrastim se nemá podávat pacientům s těžkou kongenitální neutropenií, u kterých se vyvine leukémie nebo u kterých je vývoj leukémie prokázán.

Hodnoty krevního obrazu

Mohou se vyskytovat i jiné změny krevního obrazu, včetně anémie a přechodného zvýšení progenitorů myeloidních buněk, což vyžaduje pečlivé sledování krevního obrazu.

Transformace na leukémii nebo myelodysplastický syndrom

Je třeba věnovat zvláštní pozornost rozlišení diagnózy závažné chronické neutropenie od ostatních poruch krvetvorby, jako je aplastická anémie, myelodysplazie a myeloidní leukémie. Před zahájením léčby je nutno vyšetřit kompletní krevní obraz s diferenciálním krevním obrazem a stanovením počtu trombocytů, vyhodnotit morfolologii kostní dřeně a karyotyp.

V klinickém hodnocení pacientů se závažnou chronickou neutropenií léčených filgrastimem s nízkou četností (přibližně 3%) vyvinuly myelodysplastické syndromy (MDS) nebo leukémie. Tento vývoj byl pozorován pouze u pacientů s kongenitální neutropenií. MDS a leukémie jsou přirozené komplikace tohoto onemocnění a jejich souvislost s terapií filgrastimem je nejistá. U podskupiny přibližně 12 % pacientů, jejichž cytogenetické vyšetření bylo za výchozího stavu normální, byly později při rutinním opakovaném vyšetření nalezeny abnormality včetně monosomie 7. chromozomu. V současné době není jasné, zda dlouhodobá léčba pacientů se závažnou chronickou neutropenií predisponuje pacienty k cytogenetickým abnormalitám, k transformaci v MDS nebo leukémii. Doporučuje se provádět morfologická a cytogenetická vyšetření kostní dřeně u pacientů v pravidelných intervalech (přibližně každých 12 měsíců).

Jiná zvláštní opatření

Je třeba vyloučit příčiny přechodné neutropenie, jako jsou například virové infekce.

Objevily se časté případy hematurie a u malého počtu pacientů se objevila proteinurie. Je třeba sledovat výskyt těchto příhod pomocí pravidelného vyšetření moči.

Bezpečnost a účinnost přípravku u novorozenců a pacientů s autoimunitní neutropenií nebyly stanoveny.

Zvláštní opatření u pacientů s infekcí HIV

Hodnoty krevního obrazu

Absolutní počet neutrofilů (ANC) je třeba pečlivě sledovat, zejména v průběhu několika prvních týdnů léčby filgrastimem. Někteří pacienti mohou na úvodní dávku filgrastimu reagovat velmi rychle a značným zvýšením počtu neutrofilů. Doporučuje se během prvních 2 až 3 dnů podávání filgrastimu měřit ANC denně. Potom se doporučuje měřit ANC minimálně dvakrát týdně po dobu prvních dvou týdnů a poté v průběhu udržovací léčby jednou týdně nebo jednou za dva týdny. V průběhu intermitentního dávkování 30 MU/den (300 µg/den) filgrastimu se mohou u pacientů objevit značné výkyvy v hodnotách ANC. Aby se zjistila minimální hodnota ANC neboli nadir u pacienta, doporučuje se odebírat vzorky krve pro určení ANC bezprostředně před plánovanou dávkou filgrastimu.

Riziko spojené se zvýšenými dávkami myelosupresivních léčivých přípravků

Léčba samotným filgrastimem nevylučuje vznik trombocytopenie a anémie vyvolané

myelosupresivními léčivými přípravky. V případě možné léčby vyššími dávkami nebo větším počtem těchto léčivých přípravků spolu s léčbou filgrastimem může být u pacienta zvýšeno riziko vývoje trombocytopenie a anémie. Doporučuje se pravidelné sledování krevního obrazu (viz výše).

Infekce a maligní onemocnění způsobující myelosupresi

Neutropenie může být vyvolána oportunními infekcemi infiltrujícími kostní dřeň, jako je například komplex *Mycobacterium avium*, nebo malignitami infiltrujícími kostní dřeň, například lymfomem. U pacientů se známou infiltrací kostní dřeně infekcemi nebo malignitou je potřeba kromě podávání filgrastimu k léčbě neutropenie zvážit vhodnou léčbu základního onemocnění. Účinky filgrastimu na neutropenii vyvolanou infekcí nebo malignitou infiltrující kostní dřeň nebyly dostatečně stanoveny.

Zvláštní upozornění a opatření související s komorbiditami

Všichni pacienti

Accofil obsahuje jako pomocnou látku sorbitol (E 420). Pacientům s hereditární intolerancí fruktózy nesmí být tento přípravek podán, pokud to není nezbytně nutné.

U malých dětí (do 2 let) nemusí být hereditární intolerance fruktózy (HIF) ještě diagnostikována. Léčivé přípravky (obsahující sorbitol/fruktózu) podávané intravenózně mohou být život ohrožující a musí být u této populace kontraindikovány, s výjimkou případů, kdy je podání z klinického hlediska naprosto nezbytné a nejsou dostupné žádné alternativy léčby.

U každého pacienta musí být před podáním tohoto léčivého přípravku zjištěna podrobná anamnéza se zaměřením na symptomy HIF.

Accofil obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Chránič jehly nasazený na předplněné injekční stříkačce obsahuje přírodní kaučuk (derivát latexu), který může způsobovat závažné alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Bezpečnost a účinnost filgrastimu podávaného týž den jako myelosupresivní cytotoxická chemoterapie nebyly definitivně stanoveny. Vzhledem k citlivosti rychle se dělících myeloidních buněk na myelosupresivní cytotoxickou chemoterapii se nedoporučuje použití filgrastimu v době 24 hodin před chemoterapií a 24 hodin po chemoterapii. Předběžné nálezy u malého počtu pacientů léčených současně filgrastimem a fluoruracilem naznačují, že závažnost neutropenie může být zvýšena.

Možné interakce s jinými hemopoetickými růstovými faktory a cytokiny dosud nebyly v klinických hodnoceních studovány.

Protože lithium zvyšuje uvolňování neutrofilů, je pravděpodobné, že lithium zesiluje účinek filgrastimu. Ačkoli tato interakce nebyla dosud formálně studována, není k dispozici důkaz, že by byla škodlivá.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání filgrastimu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. U králíků byla pozorována zvýšená incidence potratů při podání několikanásobku terapeutické dávky a při toxicitě pro matku (viz bod 5.3). V literatuře jsou popsány případy prokázaného transplacentárního přenosu filgrastimu u těhotných žen.

Použití filgrastimu v těhotenství se nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se filgrastim/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Po zvážení přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro ženu je třeba učinit rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo přerušit/nezahájit léčbu.

Fertilita

Filgrastim neměl žádný vliv na reprodukci či fertilitu u samců a samic potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Accofil může mít mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po podání přípravku Accofil se mohou vyskytnout závratě (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

a. Shrnutí profilu bezpečnosti

Mezi nejzávažnější nežádoucí účinky, které se během léčby filgrastimem mohou vyskytnout, patří: anafylaktická reakce, závažné plicní nežádoucí účinky (včetně intersticiální pneumonie a ARDS), syndrom zvýšené permeability kapilár, závažná splenomegalie/ruptura sleziny, transformace na myeloidní syndrom nebo leukemii u pacientů s SCN, GvHD u pacientů podstupujících alogenní transplantaci kostní dřeně nebo transplantaci progenitorových buněk z periferní krve a krize srpkovité anémie u pacientů se srpkovitou anémií.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou pyrexie, muskuloskeletální bolesti (které zahrnují bolest kostí, bolest zad, artralgie, myalgie, bolest končetin, muskuloskeletální bolest, muskuloskeletální bolest na hrudi, bolest šíje), anémie, zvracení a nauzea. V klinických hodnoceních onkologických pacientů byly muskuloskeletální bolesti u 10 % pacientů mírné nebo středně závažné a u 3 % závažné.

b. Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Údaje v níže uvedených tabulkách popisují nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích a ze spontánních hlášení. V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky			
	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10000 až < 1/1000)
Infekce a infestace		Sepse, bronchitida, infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest		
Poruchy krve a 50ozinofilů50o systému	Trombocytopenie Anémie ^e	Splenomegalie ^a	Leukocytóza ^a	Ruptura sleziny ^a Srpkovitá anémie s krizí

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky			
	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10000 až < 1/1000)
		Snížená hladina hemoglobinu ^e		
Poruchy imunitního systému			Reakce štěpu proti hostiteli ^b Hypersenzitivita ^a Léková hypersenzitivita	Anafylaktická reakce
Poruchy metabolismu a výživy		Snížená chuť k jídlu ^a Zvýšení hladiny laktátdehydrogenázy v krvi	Hyperurikemie Zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi	Snížená hladina glukózy v krvi Pseudodna ^b (Pyrofosfátová dna, chondrokalcinóza) Poruchy bilance tekutin
Psychiatrické poruchy		Insomnie		
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy ^a	Závratě Hypestezie Parestezie		
Cévní poruchy		Hypotenze Hypertenze	Venookluzivní onemocnění ^d	Syndrom zvýšené permeability kapilár ^a Aortitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Hemoptýza Dyspnoe Kašel ^a Orofaryngeální bolest ^{a, e} Epistaxe	Syndrom akutní respirační tísně ^a Respirační selhání ^a Plicní edém ^a Intersticiální plicní nemoc ^a Plicní infiltráty ^a Krvácení do plic	

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky			
	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10000 až < 1/1000)
			Hypoxie	
Gastrointestinální poruchy	Průjem ^{a, e} Zvracení ^{a, e} Nauzea ^a	Zácpa ^e Orální bolest		
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšení hladiny alkalické fosfatázy v krvi Hepatomegalie	Zvýšení hladiny gama-glutamyltransferázy v krvi Zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy v krvi	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie ^a	Vyrážka ^a Erytém	Makulopapulární vyrážka	Sweetův syndrom (akutní febrilní neutrofilní dermatóza) Kožní vaskulitida ^a
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Muskuloskeletální bolesti ^c	Svalové křeče	Osteoporóza	Snížená kostní denzita Exacerbace revmatoidní artritidy
Poruchy ledvin a močových cest		Dysurie Hematurie	Proteinurie	Abnormální nálezy v moči Glomerulonefritida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava ^a Mukozitida ^a Pyrexie	Bolesti na hrudi ^a Astenie ^a Bolest ^a Malátnost ^a Periferní edém ^e	Reakce v místě vpichu	
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Transfuzní reakce ^e		

^aViz bod c (Popis vybraných nežádoucích účinků)

^bU pacientů po alogenní transplantaci kostní dřeně byly hlášeny reakce štěpu proti hostiteli (Graft versus Host Disease, GvHD) a případy úmrtí (viz bod c)

^cZahrnuje bolest kostí, bolest zad, bolest kloubů, bolest svalů, bolest v končetinách, muskuloskeletální bolesti, muskuloskeletální bolest hrudníku, bolest šíje

^dPo uvedení na trh byly pozorovány případy i pacientů, kteří podstoupili transplantaci kostní dřeně nebo mobilizaci PBPC

^eNežádoucí účinky s vyšší incidencí u pacientů léčených filgrastimem v porovnání s placebem a spojené s následky základní malignity nebo cytotoxické chemoterapie

c. Popis vybraných nežádoucích účinků

GvHD

U pacientů, kterým byl podáván G-CSF po alogenní transplantaci kostní dřeně, byly hlášeny reakce štetu proti hostiteli (Graft versus Host Disease, GvHD) a případy úmrtí (viz body 4.4 a 5.1).

Syndrom zvýšené permeability kapilár

Případy syndromu zvýšené permeability kapilár byly hlášeny s použitím faktoru stimulujícího kolonie granulocytů. K tomu došlo obecně u pacientů s pokročilým maligním onemocněním a sepsí, kteří užívali větší množství chemoterapeutických léků nebo podstupovali aferézu (viz bod 4.4).

Sweetův syndrom

U pacientů léčených filgrastimem byly hlášeny případy Sweetova syndromu (akutní febrilní neutrofilní dermatózy).

Plicní nežádoucí účinky

V klinických hodnoceních a po uvedení na trh byly v některých případech hlášeny plicní nežádoucí účinky, jako například intersticiální plicní nemoc, plicní edém a plicní infiltráty, v některých případech s následným respiračním selháním nebo se syndromem akutní dechové tísně (ARDS), které mohou vést k úmrtí (viz bod 4.4).

Splenomegalie a ruptura sleziny

Po podání filgrastimu byly zaznamenány případy splenomegalie a ruptury sleziny. Některé případy ruptury sleziny byly fatální (viz bod 4.4).

Hypersenzitivita

U pacientů byly na začátku léčby filgrastimem nebo v jejím průběhu v klinických hodnoceních a po uvedení na trh hlášeny hypersenzitivní reakce, jako je anafylaxe, vyrážka, kopřivka, angioedém, dyspnoe a hypotenze. Obecně byly hlášeny častěji po i.v. podání. V některých případech se příznaky po opětovném podání objevily znovu, což svědčí pro příčinnou souvislost. Filgrastim má být trvale vysazen u pacientů, u nichž se objevily závažné alergické reakce.

Kožní vaskulitida

U pacientů léčených filgrastimem byla hlášena kožní vaskulitida. Mechanismus vzniku vaskulitidy u pacientů užívajících filgrastim není znám. Během dlouhodobého podávání byla kožní vaskulitida hlášena u 2 % pacientů s SCN.

Pseudodna (pyrofosfátová dna, chondrokalcinóza)

U pacientů se zhoubnými nádory léčených filgrastimem byla zaznamenána pseudodna (chondrokalcinóza).

Leukocytóza

Po podání filgrastimu byla u 41 % normálních dárců pozorována leukocytóza (počet leukocytů $> 50 \times 10^9/l$) a přechodná trombocytopenie (počet trombocytů $< 100 \times 10^9/l$) a leukaferéza byla uváděna u 35 % dárců (viz bod 4.4).

d. Pediatrická populace

Údaje získané z klinických studií s filgrastimem u pediatrických pacientů ukazují, že bezpečnost a účinnost filgrastimu jsou podobné jak u dospělých, tak u dětí léčených cytotoxickou chemoterapií, což

nenaznačuje žádné rozdíly ve farmakokinetice filgrastimu související s věkem. Jedinou shodně hlášenou nežádoucí příhodou byla bolest svalů a kostí, která se neliší od zkušenosti u dospělé populace.

K dalšímu hodnocení použití filgrastimu u pediatrických pacientů není k dispozici dostatek údajů.

e. Jiné zvláštní populace

Použití u starších pacientů

Žádné celkové rozdíly v bezpečnosti nebo účinnosti nebyly pozorovány mezi subjekty nad 65 let ve srovnání s mladšími dospělými (> 18 let) léčenými cytotoxickou chemoterapií a v klinické praxi nebyly zjištěny rozdíly v odpovědích mezi staršími a mladšími dospělými pacienty. Nejsou k dispozici dostatečné údaje pro vyhodnocení použití přípravku Accofil u starších pacientů pro jiné schválené indikace přípravku Accofil.

Pediatrickí pacienti se závažnou chronickou neutropenií

Případy snížené denzity kostí a osteoporózy byly hlášeny u pediatrických pacientů se závažnou chronickou neutropenií, kteří podstupovali chronickou léčbu filgrastimem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

Účinky předávkování přípravkem Accofil nebyly stanoveny. Ukončení léčby filgrastimem obvykle vede k poklesu cirkulujících neutrofilů o 50 % během 1 až 2 dní, s návratem k normálním hodnotám během 1 až 7 dní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunostimulancia, faktor stimulující kolonie hematopoetických buněk (CSF), ATC kód: L03AA02

Accofil je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>

Lidský G-CSF je glykoprotein, který reguluje produkci a uvolňování funkčních neutrofilů z kostní dřeně. Přípravek Accofil, který obsahuje r-metHuG-CSF (filgrastim), vyvolává během 24 hodin významné zvýšení počtu neutrofilů v periferní krvi a mírné zvýšení monocytů. U některých pacientů se závažnou chronickou neutropenií může filgrastim také vyvolat mírné zvýšení počtu cirkulujících 54ozinofilů a bazofilů nad výchozí hodnoty; někteří z těchto pacientů mohou mít eosinofilii nebo bazofilii již před léčením. Zvýšení počtu neutrofilů je při doporučeném dávkování závislé na dávce. Neutrofily vytvářené v odpovědi na filgrastim mají normální nebo zvýšenou funkci, jak se ukázalo v testech chemotaktických a fagocytárních funkcí. Po ukončení léčby filgrastimem dochází během 1 až 2 dní k poklesu cirkulujících neutrofilů o 50 % s návratem k normálním hodnotám během 1 až 7 dní.

Použití filgrastimu u pacientů léčených cytotoxickou chemoterapií významně snižuje incidenci, závažnost a trvání neutropenie a febrilní neutropenie. Terapie filgrastimem významně zkracuje trvání febrilní neutropenie, podávání antibiotik a hospitalizaci po indukční chemoterapii pro akutní myeloidní leukémii nebo po myeloablativní léčbě s následnou transplantací kostní dřeně. Incidence horečky a zdokumentovaných infekcí nebyla snížena v žádné z těchto skupin pacientů. Trvání horečky u pacientů s myeloablativní terapií s následnou transplantací kostní dřeně nebylo zkráceno.

Použití filgrastimu, buď samotného, anebo po chemoterapii, mobilizuje hemopoetické kmenové buňky do periferní krve. Tyto autologní PBPC lze odebrat a infundovat zpět po terapii vysokými dávkami cytotoxických látek, a to buď namísto transplantace kostní dřeně, anebo jako její doplněk. Infúze PBPC urychluje obnovu krvetvorby snížením trvání rizika krvácivých komplikací a snížením potřeby transfuzí trombocytů. U příjemců alogenních PBPC mobilizovaných filgrastimem docházelo k významně rychlejšímu hematologickému zotavení, což v porovnání s alogenní transplantací kostní dřeně vedlo k významnému zkrácení doby do obnovy hodnot trombocytů bez podpory.

Jedna retrospektivní evropská studie hodnotící používání G-CSF po transplantaci alogenní kostní dřeně u pacientů s akutní leukémií naznačila při podání G-CSF zvýšené riziko reakce štetu proti hostiteli (GvHD), mortality související s léčbou (TRM, treatment related mortality) a mortality. V samostatné mezinárodní retrospektivní studii u pacientů s akutní a chronickou myeloidní leukémií nebyl prokázán žádný vliv na riziko reakce štetu proti hostiteli, mortalitu související s léčbou ani na mortalitu. Metaanalýza studií alogenní transplantace, včetně výsledků 9 prospektivních randomizovaných klinických hodnocení, 8 retrospektivních studií a 1 studie s kontrolovanými případy, nezjistila žádný vliv na riziko akutní reakce štetu proti hostiteli, chronické reakce štetu proti hostiteli ani na časnou mortalitu související s léčbou.

Relativní riziko (95% interval spolehlivosti) reakce štetu proti hostiteli (GvHD) a mortality související s léčbou (TRM) po léčbě G-CSF po transplantaci kostní dřeně					
Publikace	Délka trvání studie	n	Akutní GvHD II. – IV. Stupně	Chronická GvHD	TRM
Metaanalýza (2003)	1986 – 2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Evropská retrospektivní studie (2004)	1992 – 2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Mezinárodní retrospektivní studie (2006)	1995 – 2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^a Analýza obsahuje studie zahrnující transplantaci kostní dřeně během tohoto období; některé studie použily GM-CSF

^b Analýza zahrnuje pacienty, kteří během tohoto období podstoupili transplantaci kostní dřeně

Použití filgrastimu pro mobilizaci PBPC u normálních dárců před transplantací alogenních PBPC

U normálních dárců dávka 10 µg/kg/den podávaná subkutánně v průběhu 4–5 po sobě následujících dnů umožňuje odběr $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ buněk/kg příjemcovy tělesné hmotnosti od většiny dárců po dvou leukaferézách.

Použití filgrastimu u pacientů, dětí a dospělých se závažnou chronickou neutropenií (závažnou kongenitální, cyklickou a idiopatickou neutropenií) vede k setrvalému zvýšení absolutního počtu neutrofilů v periferní krvi a snížení počtu infekcí a souvisejících příhod.

Použití filgrastimu u pacientů s infekcí HIV udržuje normální počty neutrofilů, což umožňuje podávání antivirových a/nebo jiných myelosupresivních léčivých přípravků podle plánovaného rozpisu. Nejsou

důkazy o tom, že by u pacientů s infekcí HIV léčených filgrastimem byla zvýšena replikace HIV.

Stejně jako u jiných hematopoetických růstových faktorů vykazoval G-CSF *in vitro* stimulační vlastnosti na lidské endoteliální buňky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po subkutánním podání doporučených dávek se sérové koncentrace po dobu 8 až 16 hodin udržovaly nad 10 ng/ml.

Distribuce

Distribuční objem v krvi je přibližně 150 ml/kg.

Eliminace

Bylo prokázáno, že po intravenózním a subkutánním podání se clearance filgrastimu řídí farmakokinetikou prvního řádu. Poločas eliminace filgrastimu z krevního séra je přibližně 3,5 hodiny, přičemž clearance je přibližně 0,6 ml/min/kg. Kontinuální infuze přípravku Accofil po dobu až 28 dní u pacientů zotavujících se po autologní transplantaci kostní dřeně nevedla ke známkám akumulace léku a poločasy eliminace byly srovnatelné.

Linearita

Mezi dávkou a sérovou koncentrací filgrastimu existuje pozitivní lineární korelace bez ohledu na to, zda je podán intravenózně nebo subkutánně.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Filgrastim byl hodnocen ve studiích toxicity s podáváním opakovaných dávek po dobu až 1 roku, které prokázaly změny v souvislosti s očekávanými farmakologickými účinky, včetně zvýšeného počtu leukocytů, myeloidní hyperplazie v kostní dřeni, extramedulární granulopoézy a zvětšení sleziny. Všechny tyto změny byly reverzibilní po přerušení léčby.

Účinky filgrastimu na prenatální vývoj byly hodnoceny u potkanů a králíků. Filgrastim podávaný intravenózně (80 µg/kg/den) králíkům během organogeneze vykázal toxicitu pro matku a vyšší míru samovolných potratů a postimplantačních ztrát a nižší průměrnou velikost živých mláďat a hmotnost plodu.

Na základě hlášených údajů o jiném přípravku obsahujícím filgrastim, podobném přípravku Accofil, byly pozorovány srovnatelné poznatky a zvýšený výskyt malformací plodu při dávce 100 µg/kg/den, tj. dávce toxické pro matku, která odpovídala systémové expozici přibližně 50–90krát vyšší, než je expozice pozorovaná u pacientů léčených terapeutickou dávkou 5 µg/kg/den. Nejvyšší dávka přípravku, při které není pozorována žádná statisticky významná nepříznivá odpověď organismu z hlediska toxicity embrya/plodu byla v této studii 10 µg/kg/den, což odpovídá systémové expozici přibližně 3–5krát vyšší než expozice, které byly pozorovány u pacientů léčených terapeutickou dávkou.

U březích potkanů nebyla při dávkách až 575 µg/kg/den pozorována žádná toxicita pro matku nebo pro plod. Mláďata potkanů, kterým byl podáván filgrastim během perinatálního období a období laktace, vykázala opožděnou vnější diferenciaci a opožděný růst (≥ 20 µg/kg/den) a mírně sníženou míru přežití (100 µg/kg/den).

Filgrastim neměl žádný pozorovaný vliv na fertilitu samců a samic potkana.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

kyselina octová
hydroxid sodný
sorbitol (E 420)
polysorbát 80
voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Accofil nesmí být ředěn roztoky chloridu sodného.

Naředěný filgrastim se může adsorbovat na sklo a plasty.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Pokud omylem dojde k jednorázovému vystavení teplotám pod bodem mrazu, není stabilita přípravku Accofil nepříznivě ovlivněna. Jestliže expozice trvala déle než 48 hodin nebo přípravek Accofil zmrznul více než jednou, NESMÍ se použít.

Během doby použitelnosti a pro účely ambulantního použití může pacient jednorázově vyndat přípravek z chladničky a uchovávat ho při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období trvající až 15 dnů. Po uplynutí této doby nesmí být přípravek znovu vrácen do chladničky, ale musí být zlikvidován.

Uchovávejte injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím naředěných infuzních roztoků byla prokázána na dobu 30 hodin při teplotě 25 °C ± 2 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 30 hodin při teplotě 25 °C ± 2 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Předplněné injekční stříkačky ze skla třídy I s trvale nasazenou jehlou z nerezové oceli mají na těle stříkačky vytištěnou stupnici 1/40 od 0,1 ml až do 1 ml. Chráníč jehly nasazený na předplněné injekční stříkačce obsahuje přírodní kaučuk (viz bod 4.4). Předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,2 ml roztoku.

Balení obsahuje jednu, tři, pět, sedm nebo deset předplněných injekčních stříkaček, s bezpečnostním krytem jehly nebo bez něj, a alkoholové tampony. Balení bez blistru je určeno pro stříkačky bez bezpečnostního krytu jehly. Blistrové balení je pro jednotlivé stříkačky s předepnutým bezpečnostním krytem jehly.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pokud je třeba, může se Accofil naředit 5% roztokem glukózy. V žádném případě se nedoporučuje ředit na konečnou koncentraci nižší než 0,2 MU/ml (2 µg/ml).

Roztok je třeba před použitím vizuálně zkontrolovat. Použít lze pouze čirý roztok bez částic. Netřepte.

Pacientům léčeným filgrastimem zředěným na koncentrace nižší než 1,5 MU/ml (15 µg/ml) je třeba přidat lidský sérový albumin (HSA, human serum albumin) k dosažení konečné koncentrace 2 mg/ml. Příklad: V konečném injekčním objemu 20 ml mají být celkové dávky filgrastimu nižší než 30 MU (300 µg) podány až po přidání 0,2 ml 20% (200 mg/ml) roztoku lidského albuminu.

Accofil neobsahuje žádné konzervační látky. Vzhledem k možnému riziku mikrobiální kontaminace jsou Accofilem předplněné injekční stříkačky určeny pouze k jednorázovému použití.

Pokud je Accofil naředěn 5% roztokem glukózy, je kompatibilní se sklem a s různými plasty včetně polyvinylchloridu, polyolefinu (kopolymeru polypropylenu a polyethylenu) a polypropylenu.

Použití předplněné injekční stříkačky s bezpečnostním krytem jehly

Bezpečnostní kryt jehly překrývá jehlu po injekci, aby zabránil zranění píchnutím jehlou. Tím nijak neruší normální zacházení se stříkačkou. Stlačte píst a na konci injekce **silně zatlačte**, aby bylo zajištěno úplné vyprázdnění injekční stříkačky. Kůži pevně držte, dokud není injekce dokončena. Držte injekční stříkačku v klidu a pomalu zvedejte palec z pístu. Píst se spolu s palcem bude posouvat nahoru a pružina zatáhne jehlu z místa vpichu do ochranného krytu jehly.

Použití předplněné injekční stříkačky bez bezpečnostního krytu jehly

Podajte dávku standardním způsobem.

Nepoužívejte předplněnou injekční stříkačku, pokud spadla na tvrdý povrch.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

EU/1/14/946/26
EU/1/14/946/27

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. září 2014

Datum prodloužení registrace: 12. června 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Accofil 70 MU/0,73 ml injekční/infuzní roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 70 milionů jednotek (MU)/700 mikrogramů (µg) filgrastimu v 0,73 ml (0,96 mg/ml) injekčního nebo infuzního roztoku.

Filgrastim je rekombinantní methionyl faktor stimuluje kolonie lidských granulocytů produkovaný v *Escherichia coli* (BL21) rekombinantní DNA technologií.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml roztoku obsahuje 50 mg sorbitolu (E420).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok v předplněné injekční stříkačce

Koncentrát pro přípravu infuzního roztoku v předplněné injekční stříkačce

Čirý bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Accofil je indikován ke zkrácení doby trvání neutropenie a snížení výskytu febrilní neutropenie u pacientů léčených zavedenou cytotoxickou chemoterapií pro maligní nádorové onemocnění (s výjimkou chronické myeloidní leukémie a myelodysplastických syndromů) a ke zkrácení doby trvání neutropenie u pacientů podstupujících myeloablativní léčbu následovanou transplantací kostní dřeně, u kterých je zvažováno zvýšené riziko těžké prodloužené neutropenie. Bezpečnost a účinnost přípravku Accofil jsou podobné u dospělých a dětí léčených cytotoxickou chemoterapií.

Přípravek Accofil je indikován k mobilizaci progenitorových buněk z periferní krve (PBPC).

Dlouhodobé podávání přípravku Accofil je indikováno ke zvýšení počtu neutrofilů a snížení četnosti výskytu a doby trvání infekčních komplikací u dětí nebo dospělých s těžkou kongenitální, cyklickou nebo idiopatickou neutropenií, kteří mají absolutní počet neutrofilů (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ a závažné nebo recidivující infekce v anamnéze.

Přípravek Accofil je určen k léčbě perzistentní neutropenie (ANC $\leq 1,0 \times 10^9/l$) u pacientů s pokročilou formou HIV infekce ke snížení rizika bakteriálních infekcí v případě, kdy nejsou vhodné jiné možnosti léčby neutropenie.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Accofil smí být prováděna pouze ve spolupráci s onkologickým centrem, které má zkušenosti s léčbou G-CSF, hematologické zkušenosti a potřebné diagnostické vybavení. Procedury

mobilizace a aferézy je třeba provádět ve spolupráci s onkologicko-hematologickým centrem, které má v tomto oboru přijatelné zkušenosti a které umí správně provádět monitorování hemopoetických progenitorových buněk.

Předplněná injekční stříkačka s přípravkem Accofil 70 MU/0,73 ml je speciálně navržena tak, aby u dospělých pacientů umožňovala podání filgrastimu v dávce 10 µg/kg/den, čímž se minimalizuje počet podání potřebných při použití více předplněných injekčních stříkaček o síle 30 MU/0,5 ml a 48 MU/0,5 ml pro níže uvedené účely:

- mobilizace progenitorových buněk v periferní krvi (PBPC) nesouvisející s chemoterapií k použití při autologní transplantaci PBPC,
- k mobilizaci PBPC po myelosupresivní chemoterapii,
- k mobilizaci PBPC u zdravých dobrovolníků pro použití při alogenní transplantaci PBPC
- ke snížení doby trvání neutropenie u pacientů podstupujících myeloablativní terapii po transplantaci kostní dřeně.

Dávkování

Obvykle používaná cytotoxická chemoterapie

Doporučená dávka filgrastimu je 0,5 MU (5 µg)/kg/den. První dávka přípravku Accofil má být podávána nejdříve za 24 hodin po cytotoxické chemoterapii. V randomizovaných klinických hodnoceních byla použita subkutánní dávka 230 µg/m²/den (4,0 až 8,4 µg/kg/den).

Každodenní podávání filgrastimu má pokračovat, dokud není překročena doba očekávaného nejhlubšího poklesu počtu neutrofilů (tzv. nadir) a dokud se počet neutrofilů nevrátí do normálního rozmezí. Po obvykle používané chemoterapii solidních tumorů, lymfomů a lymfoidních leukémií je očekávaná doba trvání léčby, potřebná pro splnění těchto kritérií, až 14 dní. Po indukční a konsolidační léčbě akutní myeloidní leukémie může být trvání léčby podstatně delší (až 38 dní) v závislosti na typu, dávce a schématu podávání použité cytotoxické chemoterapie.

U pacientů léčených cytotoxickou chemoterapií lze v typickém případě pozorovat přechodný vzestup počtu neutrofilů za 1–2 dny po zahájení terapie filgrastimem. Pro setrvalou terapeutickou odpověď se však podávání filgrastimu nemá ukončit dříve, než je překonán očekávaný nadir neutrofilů a než se počet neutrofilů vrátí do normálního rozmezí. Předčasné přerušení terapie filgrastimem před dobou očekávaného nejhlubšího poklesu počtu neutrofilů se nedoporučuje.

Pacienti léčení myeloablativní terapií následovanou transplantací kostní dřeně

Doporučená počáteční dávka filgrastimu je 1,0 MU (10 µg)/kg/den. První dávka filgrastimu má být podávána nejméně 24 hodin po cytotoxické chemoterapii a alespoň 24 hodin po infuzi kostní dřeně.

Po překonání nadiru neutrofilů je třeba vytitrovat denní dávku filgrastimu v závislosti na odpovědi neutrofilů takto:

Počet neutrofilů	Úprava dávky filgrastimu
> 1,0 x 10 ⁹ /l po dobu 3 po sobě následujících dní	Snížit na 0,5 MU (5 µg) /kg/den
Poté, jestliže ANC zůstává > 1 x 10 ⁹ /l po další 3 po sobě následujících dní	Ukončit podávání filgrastimu
Jestliže ANC v průběhu léčby poklesne na < 1,0 x 10 ⁹ /l, znovu zvyšte dávku filgrastimu podle výše uvedeného postupu.	

ANC = absolutní počet neutrofilů

K mobilizaci PBPC u pacientů, kteří podstupují myelosupresivní nebo myeloablativní léčbu, následovanou autologní transplantací PBPC

Doporučená dávka samostatně podávaného filgrastimu k mobilizaci PBPC je 1,0 MU (10 µg)/kg/den po 5–7 po sobě následujících dní. Načasování leukaferézy: často postačují 1 nebo 2 leukaferézy 5. a 6. den. Někdy mohou být nutné další leukaferézy. Filgrastim má být podáván až do poslední leukaferézy.

Doporučená dávka filgrastimu k mobilizaci PBPC po myelosupresivní chemoterapii je 0,5 MU (5 µg)/kg/den podávaných od prvního dne po ukončení chemoterapie až do doby, kdy již je překročen očekávaný nadir neutrofilů a kdy se počet neutrofilů navrátil do normálního rozmezí. Leukaferéza je třeba provádět v období, kdy se ANC zvyšuje z $< 0,5 \times 10^9/l$ na $> 5,0 \times 10^9/l$. U pacientů, kteří nepodstoupili extenzivní chemoterapii, často dostačuje jediná leukaferéza. Někdy se doporučují další leukaferézy.

K mobilizaci PBPC u normálních dárců před alogenní transplantací PBPC

K mobilizaci PBPC u normálních dárců se filgrastim podává v dávce 1,0 MU (10 µg)/kg/den po dobu 4 až 5 po sobě následujících dní. Leukaferéza by měla být zahájena 5. den a má pokračovat do 6. dne, pokud je to nutné k odběru 4×10^6 buněk CD34⁺/kg tělesné hmotnosti příjemce.

Pacienti se závažnou chronickou neutropenií (SCN)

Kongenitální neutropenie

Doporučená počáteční dávka je 1,2 MU (12 µg)/kg/den podaných jednorázově nebo rozděleně.

Idiopatická nebo cyklická neutropenie

Doporučená počáteční dávka je 0,5 MU (5 µg)/kg/den podaných jednorázově nebo rozděleně.

Úprava dávkování

Filgrastim má být podáván denně ve formě subkutánní injekce, dokud počet neutrofilů nedosáhne hodnoty více než $1,5 \times 10^9/l$ a dokud na těchto hodnotách nemůže být udržen. Po dosažení odpovědi je třeba stanovit nejnižší účinnou dávku k udržení tohoto počtu neutrofilů. Pro udržení přiměřeného počtu neutrofilů je nutné dlouhodobé každodenní podávání. Po jednom až dvou týdnech léčby se počáteční dávka může zdvojnásobit nebo snížit na polovinu v závislosti na pacientově odpovědi. Pak lze dávku individuálně upravovat každé 1 až 2 týdny tak, aby se udržel průměrný počet neutrofilů mezi $1,5 \times 10^9/l$ a $10 \times 10^9/l$. Rychlejší zvyšování dávky lze zvážit u pacientů s těžkými infekcemi. V klinických studiích 97 % pacientů, kteří na léčbu reagovali, dosáhlo kompletní odpovědi při dávkách $\leq 24 \mu g/kg/den$. Dlouhodobá bezpečnost podávání filgrastimu v dávkách vyšších než $24 \mu g/kg/den$ u pacientů se závažnou chronickou neutropenií nebyla stanovena.

Pacienti s infekcí HIV

Pro dosažení zvratu neutropenie

Doporučená počáteční dávka filgrastimu je 0,1 MU (1 µg)/kg/den podávaná denně s titrací až do maxima 0,4 MU (4 µg)/kg/den, dokud není dosaženo normálního počtu neutrofilů a dokud nemůže být tento počet udržen ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). V klinických studiích, více než 90 % pacientů odpovídalo na tyto dávky a dosáhlo reverze neutropenie v mediánu 2 dní.

U malého počtu pacientů ($< 10 \%$) byly k dosažení reverze neutropenie nutné dávky až do 1,0 MU/ (10 µg)/kg/den.

Pro udržení normálních počtů neutrofilů

Po dosažení zvratu neutropenie je třeba stanovit minimální účinnou dávku pro udržení normálního počtu neutrofilů. Doporučuje se úprava počáteční dávky na podávání dávky 30 MU (300 µg)/den obden. V závislosti na pacientově ANC může být nutná další úprava dávky k udržení počtu neutrofilů na úrovni $> 2,0 \times 10^9/l$. V klinických studiích byla nutná dávka 30 MU (300 µg)/den 1–7 dní v týdnu,

aby se ANC udržel na $> 2,0 \times 10^9/l$, s mediánem frekvence dávkování 3 dny v týdnu. Pro udržení ANC $> 2,0 \times 10^9/l$ může být potřebné dlouhodobé podávání.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Klinické studie s filgrastimem se sice zúčastnil menší počet starších pacientů, ale zvláštní studie nebyly v této skupině provedeny, a proto nemohou být stanovena žádná specifická doporučení pro dávkování.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Studie filgrastimu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater ukazují, že filgrastim vykazuje podobný farmakokinetický a farmakodynamický profil jako u normálních jedinců. Za těchto okolností není nutná úprava dávek.

Použití u pediatrických pacientů se závažnou chronickou neutropenií a nádorovým onemocněním

Šedesát pět procent pacientů léčených v programu klinického hodnocení při závažné chronické neutropenii bylo mladších než 18 let. Účinnost léčby pro tuto skupinu, která zahrnovala většinu pacientů s vrozenou neutropenií, byla zřejmá. Nebyly zjištěny žádné rozdíly v bezpečnostních profilech pediatrických pacientů léčených pro těžkou chronickou neutropenií.

Údaje získané z klinických studií u pediatrických pacientů ukazují, že bezpečnost a účinnost filgrastimu jsou podobné jak u dospělých, tak u dětí léčených cytotoxickou chemoterapií.

Doporučené dávkování u pediatrických pacientů je stejné jako u dospělých léčených myelosupresivní cytotoxickou chemoterapií.

Způsob podání

Obvykle používaná cytotoxická chemoterapie

Filgrastim lze podávat denně jako subkutánní injekci nebo denně jako 30minutovou intravenózní infuzi ředěnou roztokem glukózy o koncentraci 5% (viz bod 6.6). Další pokyny k ředění před infuzí viz bod 6.6. Ve většině případů se dává přednost subkutánnímu podání. Studie s podáním jedné dávky naznačuje, že při intravenózním podání se může zkrátit trvání účinku. Klinický význam tohoto nálezu pro podávání více dávek není jasný. Volba způsobu podání má zálehet na individuálních klinických okolnostech.

U pacientů léčených myeloablativní terapií následovanou transplantací kostní dřeně

Filgrastim lze podávat ve formě 30minutové nebo 24hodinové intravenózní infuze nebo jako 24hodinovou kontinuální subkutánní infuzi. Filgrastim je nutné naředit ve 20 ml 5% roztoku glukózy (viz bod 6.6).

Pro mobilizaci PBPC u pacientů podstupujících myelosupresivní nebo myeloablativní terapii s následnou autologní transplantací PBPC

Samostatně podávaný filgrastim k mobilizaci PBPC:

Filgrastim lze podat jako 24hodinovou kontinuální subkutánní infuzi nebo subkutánní injekci. V případě infuze má být filgrastim naředěn ve 20 ml 5% roztoku glukózy (viz bod 6.6).

Filgrastim podávaný k mobilizaci PBPC po myelosupresivní chemoterapii:

Filgrastim by měl být podáván ve formě subkutánní injekce.

K mobilizaci PBPC u normálních dárců před alogenní transplantací PBPC

Filgrastim by měl být podáván ve formě subkutánní injekce.

Pacienti se závažnou chronickou neutropenií (SCN)

Kongenitální, idiopatická nebo cyklická neutropenie: filgrastim se podává ve formě subkutánní injekce.

Pacienti s infekcí HIV

Reverze neutropenie a udržování normálního počtu neutrofilů: filgrastim má být podáván subkutánní injekcí.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých, je nutno přehledně zaznamenat obchodní název a číslo šarže podávaného přípravku.

Zvláštní upozornění a opatření napříč indikacemi

Hypersenzitivita

U pacientů, kterým byl podáván filgrastim, byla v úvodní fázi léčby nebo v jejím průběhu hlášena hypersenzitivita, včetně anafylaktických reakcí. U pacientů, kteří zaznamenají klinicky významnou hypersenzitivitu, je nutné podávání filgrastimu trvale ukončit. Nepodávejte filgrastim pacientům, kteří mají v anamnéze hypersenzitivitu na filgrastim nebo pegfilgrastim.

Plicní nežádoucí účinky

Po podání G-CSF byly hlášeny plicní nežádoucí účinky, zejména intersticiální plicní onemocnění. U pacientů s nedávným výskytem plicních infiltrátů nebo pneumonie v anamnéze může být riziko vyšší. Vznik známek plicního onemocnění, jako jsou kašel, horečka a dyspnoe, spolu s rentgenologickým nálezem plicních infiltrátů a zhoršením plicních funkcí mohou být prvními známkami syndromu dechové tísně dospělých (ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome). Je třeba léčbu filgrastimem přerušit a zahájit vhodnou terapii.

Glomerulonefritida

U pacientů léčených filgrastimem nebo pegfilgrastimem byla hlášena glomerulonefritida. Případy glomerulonefritidy obvykle odezněly po snížení dávky nebo vysazení filgrastimu nebo pegfilgrastimu. Doporučuje se sledovat rozbor moči.

Syndrom kapilárního úniku

Syndrom kapilárního úniku, který může být v případě opožděné léčby život ohrožující, byl pozorován po podání faktoru stimulujícího kolonie granulocytů, a je charakterizován hypotenzí, hypalbuminémií, otokem a hemokoncentrací. Pacienti, u kterých se objeví příznaky syndromu kapilárního úniku, musí být pečlivě sledováni a musí dostat standardní symptomatickou léčbu, která může zahrnovat potřebu intenzivní péče (viz bod 4.8).

Splenomegalie a ruptura sleziny

U pacientů a zdravých dárců byly po podání filgrastimu hlášeny zpravidla asymptomatické případy splenomegalie a případy ruptury sleziny. Některé případy ruptury sleziny byly fatální. Proto je nutné velikost sleziny důkladně sledovat (např. klinickým vyšetřením, ultrazvukem). Diagnózu ruptury sleziny je třeba brát v úvahu u dárců a/nebo pacientů, kteří si stěžují na bolest v levém nadbříšku nebo v horní části ramene. Snížení dávky filgrastimu vedlo ke zpomalení nebo zastavení progresu zvětšování sleziny u pacientů se závažnou chronickou neutropenií. U 3 % pacientů bylo nutné provést splenektomii.

Růst maligních buněk

Faktor stimulující kolonie granulocytů může podporovat růst myeloidních buněk *in vitro* a podobné účinky lze pozorovat i u některých nemyeloidních buněk *in vitro*.

Myelodysplastický syndrom nebo chronická myeloidní leukemie

Bezpečnost a účinnost podávání filgrastimu u pacientů s myelodysplastickým syndromem nebo s chronickou myeloidní leukémií nebyly stanoveny. Použití filgrastimu v těchto případech není indikováno. Zvláštní pozornost je třeba věnovat rozlišení diagnózy blastické transformace chronické myeloidní leukemie od akutní myeloidní leukemie.

Akutní myeloidní leukemie

Protože údaje o bezpečnosti a účinnosti u pacientů se sekundární akutní myeloidní leukémií jsou omezené, je třeba filgrastim těmto pacientům podávat opatrně. Bezpečnost a účinnost podávání filgrastimu u pacientů s de novo akutní myeloidní leukémií ve věku < 55 let s příznivými cytogenetickými parametry [t (8; 21), t (15; 17) a inv (16)] nebyly stanoveny.

Trombocytopenie

U pacientů dostávajících filgrastim byla hlášena trombocytopenie. Je nutné důkladně sledovat počty trombocytů, především během prvních několika týdnů léčby filgrastimem. V úvahu je třeba brát možnost dočasného přerušení podávání filgrastimu nebo snížení jeho dávky u pacientů s těžkou chronickou neutropenií, u nichž dojde k rozvoji trombocytopenie (počet trombocytů < 100 x 10⁹ /l)

Leukocytóza

Počty leukocytů 100 x 10⁹/l nebo vyšší byly pozorovány u méně než 5 % pacientů s nádorovým onemocněním léčených filgrastimem v dávkách vyšších než 0,3 MU/kg/den (3 µg/kg/den). Nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky, které by bylo možné přímo přičíst tomuto stupni leukocytózy. Se zřetelem k možným rizikům spojeným se závažnou leukocytózou je však třeba v průběhu terapie filgrastimem počet leukocytů v pravidelných intervalech sledovat. Jestliže počty leukocytů převýší hodnotu 50 x 10⁹/l po očekávaném nadiřu, je nutno léčbu filgrastimem okamžitě přerušit. V období podávání filgrastimu k mobilizaci PBPC je však třeba podávání filgrastimu přerušit nebo snížit dávkování, jestliže počty leukocytů vystoupí nad > 70 x 10⁹/l.

Imunogenicita

Podobně jako u jiných terapeutických bílkovin může dojít ke vzniku imunogenicity. Rychlost tvorby protilátek proti filgrastimu je obecně nízká. Jako u všech biologických léčivých látek dochází k očekávanému výskytu vázaných protilátek; doposud však jejich výskyt nebyl spojen s neutralizující aktivitou.

Aortitida

Aortitida byla hlášena po podání G-CSF zdravým osobám i pacientům s maligním nádorovým onemocněním. Mezi pozorované symptomy patřily horečka, bolest břicha, malátnost, bolest zad a zvýšené zánětlivé markery (např. C-reaktivní protein a počet leukocytů). Ve většině případů byla aortitida diagnostikována počítačovou tomografií a po vysazení G-CSF obvykle odezněla. Viz také bod 4.8.

Zvláštní upozornění a opatření související s komorbiditami

Zvláštní opatření u přenašečů srpkovité anémie a u pacientů se srpkovitou anémií

U přenašečů srpkovité anémie a u pacientů se srpkovitou anémií byly hlášeny při užívání filgrastimu krize srpkovité anémie, v některých případech fatální. Při zvažování použití předepsání filgrastimu u přenašečů srpkovité anémie a u pacientů se srpkovitou anémií mají lékaři postupovat opatrně a až po pečlivém zhodnocení možných rizik a přínosů.

Osteoporóza

Monitorování kostní denzity může být indikováno u pacientů s osteoporotickými chorobami kostí,

kterí jsou kontinuálně léčeni filgrastimem déle než 6 měsíců.

Zvláštní opatření u pacientů s nádorovým onemocněním

Filgrastim nesmí být používán ke zvýšení dávky cytotoxické chemoterapie nad rámec zavedených režimů dávkování.

Rizika spojená se zvýšenými dávkami chemoterapie

Zvláštní opatrnosti je třeba při léčení pacientů vysokými dávkami chemoterapeutik, protože zlepšení výsledků léčby nádorů nebylo prokázáno a zvýšené dávky chemoterapeutik mohou vést ke zvýšeným projevům toxicity, včetně účinků kardiálních a pulmonárních, neurologických a dermatologických (viz informace o předepisování jednotlivých použitých chemoterapeutik).

Vliv chemoterapie na erytrocyty a trombocyty

Léčba samotným filgrastimem nevylučuje vznik trombocytopenie a anémie vyvolané myelosupresivní chemoterapií. V případě možné léčby vyššími dávkami chemoterapeutik (např. plnými dávkami v předepsaném léčebném schématu) může být u pacienta zvýšeno riziko trombocytopenie a anémie. Doporučuje se pravidelně kontrolovat počet krevních destiček a hematokrit. Zvláštní pozornost je třeba věnovat podávání jednoho chemoterapeutika nebo kombinace chemoterapeutik, o nichž je známo, že způsobují těžkou trombocytopenii.

Bylo prokázáno, že použití filgrastimem mobilizovaných PBPC snižuje stupeň a dobu trvání trombocytopenie po myelosupresivní nebo myeloablativní chemoterapii.

Myelodysplastický syndrom a akutní myeloidní leukémie u pacientů s rakovinou prsu a plic

V rámci postmarketingové observační studie byl pegfilgrastim, alternativního léku G-CSF, ve spojení s chemoterapií a/nebo radioterapií spojen s rozvojem myelodysplastického syndromu (MDS) a akutní myeloidní leukémie (AML) u pacientů s rakovinou prsu a plic. Podobná souvislost mezi filgrastimem a MDS/AML nebyla pozorována. Nicméně pacientky s rakovinou prsu a plic mají být sledovány z hlediska známek a příznaků MDS/AML.

Jiná zvláštní opatření

Účinky filgrastimu u pacientů s podstatně sníženými počty myeloidních progenitorových buněk nebyly studovány. Filgrastim primárně působí na prekurzory neutrofilů, takže se jeho účinek projeví zvýšením počtu neutrofilů. Proto u pacientů se sníženým počtem prekurzorů může být odpověď neutrofilů slabší (např. u pacientů léčených extenzivní radioterapií nebo chemoterapií, nebo u pacientů s kostní dřeně infiltrovanou tumorem).

Občas byly u pacientů léčených vysokými dávkami chemoterapeutik následovanými transplantací hlášeny cévní poruchy včetně venookluzivního onemocnění a poruchy objemu tekutin.

U pacientů, kterým byl podáván G-CSF po alogenní transplantaci kostní dřeně, byly hlášeny reakce štěpu proti hostiteli (Graft versus Host Disease, GvHD) a případy úmrtí (viz bod 4.8 a 5.1).

Zvýšení hematopoetické aktivity kostní dřeně v odpovědi na léčbu růstovým faktorem bylo spojeno s přechodnými abnormálními nálezy při kostních skenech. To je třeba zvážit při interpretaci výsledků zobrazovacích vyšetření kostí.

Zvláštní opatření u pacientů podstupujících mobilizaci PBPC

Mobilizace

Nejsou k dispozici žádná prospektivně randomizovaná srovnání dvou doporučených metod mobilizace (samotný filgrastim nebo filgrastim v kombinaci s myelosupresivní chemoterapií) u téže populace pacientů. Vzhledem ke stupni proměnlivosti mezi jednotlivými pacienty a laboratorními vyšetřeními buněk CD34⁺ je přímé srovnání mezi různými studiemi obtížné. Proto je obtížné doporučit optimální metodu. O výběru metody mobilizace je nutno uvažovat v souvislosti s celkovými cíli léčby u

jednotlivých pacientů.

Předchozí expozice cytotoxickým látkám

U pacientů, kteří podstoupili velmi extenzivní myelosupresivní terapii, nemusí být mobilizace PBPC dostatečná k dosažení doporučeného minimálního výtěžku ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ buněk/kg) ani ke zrychlení obnovy trombocytů na stejnou úroveň.

Některé cytotoxické látky vykazují obzvláštní toxicitu vůči hemopoetickým progenitorovým buňkám a mohou nepříznivě ovlivnit mobilizaci progenitorových buněk. Pokud jsou látky, jako např. melfalan, karmustin (BCNU) a karboplatina, dlouhodobě podávány před pokusy o mobilizaci progenitorových buněk, mohou výtěžek progenitorových buněk snížit. Ukázalo se však, že podávání melfalanu, karboplatiny nebo karmustinu (BCNU) spolu s filgrastimem je efektivní pro mobilizaci progenitorových buněk. Jestliže se předpokládá, že bude provedena transplantace PBPC, doporučuje se naplánovat mobilizaci kmenových buněk v časně fázi léčebného schématu pacienta. Zvláštní pozornost je potřeba věnovat počtu progenitorových buněk mobilizovaných u těchto pacientů před nasazením vysokých dávek chemoterapeutik. Jestliže výtěžky nejsou přiměřené podle kritérií uvedených výše, je třeba uvažovat o alternativních způsobech léčby nevyžadujících podporu progenitorových buněk.

Hodnocení výtěžků progenitorových buněk

Při hodnocení počtu progenitorových buněk získaných u pacientů léčených filgrastimem je třeba věnovat zvláštní pozornost metodě kvantifikace. Výsledky stanovení počtu buněk CD34⁺ pomocí průtokové cytometrie jsou rozdílné v závislosti na přesnosti použité metodologie, a je třeba interpretovat opatrně doporučení ohledně jejich počtů, vycházejících ze studií provedených jinými laboratořemi.

Statistická analýza vztahu mezi počtem reinfundovaných buněk CD34⁺ a rychlostí obnovy krevních destiček po vysokých dávkách chemoterapeutik naznačuje složitý, ale kontinuální vztah.

Doporučení minimálního výtěžku $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ buněk/kg vychází z publikovaných zkušeností o případech, kdy bylo dosaženo přiměřené hematologické úpravy. Zdá se, že výtěžky vyšší než tento korelují s rychlejší obnovou, nižší výtěžky korelují s pomalejší obnovou.

Zvláštní opatření u normálních dárců podstupujících mobilizaci PBPC

Mobilizace PBPC nepřináší normálním dárcům přímý klinický prospěch a má se o ní uvažovat pouze pro potřebu alogenní transplantace kmenových buněk.

O mobilizaci PBPC se má uvažovat pouze u dárců s normálními klinickými a laboratorními kritérii vhodnosti pro dárce kmenových buněk, přičemž zvláštní pozornost je nutno věnovat hematologickým hodnotám a infekčním nemocem. Bezpečnost a účinnost filgrastimu nebyla stanovena u normálních dárců ve věku do 16 let nebo nad 60 let.

Trombocytopenie

U pacientů, kterým byl podáván filgrastim, byly hlášeny velmi časté případy trombocytopenie. Z tohoto důvodu je nutné pečlivě sledovat počet trombocytů.

Po podávání filgrastimu a po leukaferéze byla u 35 % studovaných osob pozorována přechodná trombocytopenie (počet trombocytů $< 100 \times 10^9/l$). Mezi těmito případy byly dva, kdy byl hlášen počet trombocytů $< 50 \times 10^9/l$, který byl přičítán leukaferéze. Jestliže je zapotřebí více než jedna leukaferéza, je třeba věnovat zvláštní pozornost dárcům s počtem trombocytů před leukaferézou $< 100 \times 10^9/l$. Obecně se aferéza nesmí provádět při počtu trombocytů $< 75 \times 10^9/l$.

Leukaferéza se nesmí provádět u dárců, kteří užívají antikoagulancia, nebo kteří mají poruchy hemostázy. Dárce, kteří dostávají G-CSF k mobilizaci PBPC, je třeba pravidelně sledovat, dokud se

hematologické ukazatele nevrátí k normě.

Zvláštní opatření u příjemců alogenních PBPC mobilizovaných filgrastimem

Aktuální údaje naznačují, že imunologické interakce mezi alogenním štěpem PBPC a příjemcem mohou být ve srovnání s transplantací kostní dřeně spojeny se zvýšeným rizikem akutní a chronické reakce štěpu proti hostiteli (GvHD).

Zvláštní opatření u pacientů se závažnou chronickou neutropenií

Filgrastim se nemá podávat pacientům s těžkou kongenitální neutropenií, u kterých se vyvine leukémie nebo u kterých je vývoj leukémie prokázán.

Hodnoty krevního obrazu

Mohou se vyskytovat i jiné změny krevního obrazu, včetně anémie a přechodného zvýšení progenitorů myeloidních buněk, což vyžaduje pečlivé sledování krevního obrazu.

Transformace na leukémii nebo myelodysplastický syndrom

Je třeba věnovat zvláštní pozornost rozlišení diagnózy závažné chronické neutropenie od ostatních poruch krvetvorby, jako je aplastická anémie, myelodysplazie a myeloidní leukémie. Před zahájením léčby je nutno vyšetřit kompletní krevní obraz s diferenciálním krevním obrazem a stanovením počtu trombocytů, vyhodnotit morfolologii kostní dřeně a karyotyp.

V klinickém hodnocení pacientů se závažnou chronickou neutropenií léčených filgrastimem se s nízkou četností (přibližně 3 %) vyvinuly myelodysplastické syndromy (MDS) nebo leukémie. Tento vývoj byl pozorován pouze u pacientů s kongenitální neutropenií. MDS a leukémie jsou přirozené komplikace tohoto onemocnění a jejich souvislost s terapií filgrastimem je nejistá. U podskupiny přibližně 12 % pacientů, jejichž cytogenetické vyšetření bylo za výchozího stavu normální, byly později při rutinním opakovaném vyšetření nalezeny abnormality včetně monosomie 7. chromozomu. V současné době není jasné, zda dlouhodobá léčba pacientů se závažnou chronickou neutropenií predisponuje pacienty k cytogenetickým abnormalitám, k transformaci v MDS nebo leukémii. Doporučuje se provádět morfologická a cytogenetická vyšetření kostní dřeně u pacientů v pravidelných intervalech (přibližně každých 12 měsíců).

Jiná zvláštní opatření

Objevily se časté případy hematurie a u malého počtu pacientů se objevila proteinurie. Je třeba sledovat výskyt těchto příhod pomocí pravidelného vyšetření moči.

Bezpečnost a účinnost přípravku u novorozenců a pacientů s autoimunitní neutropenií nebyly stanoveny.

Zvláštní opatření u pacientů s infekcí HIV

Hodnoty krevního obrazu

Absolutní počet neutrofilů (ANC) je třeba pečlivě sledovat, zejména v průběhu několika prvních týdnů léčby filgrastimem. Někteří pacienti mohou na úvodní dávku filgrastimu reagovat velmi rychle a značným zvýšením počtu neutrofilů. Doporučuje se během prvních 2 3 dnů podávání filgrastimu měřit ANC denně. Potom se doporučuje měřit ANC minimálně dvakrát týdně po dobu prvních dvou týdnů a poté v průběhu udržovací léčby jednou týdně nebo jednou za dva týdny. V průběhu intermitentního dávkování 30 MU/den (300 µg/den) filgrastimu se mohou u pacientů objevit značné výkyvy v hodnotách ANC. Aby se zjistila minimální hodnota ANC neboli nadir u pacienta, doporučuje se odebírat vzorky krve pro určení ANC bezprostředně před plánovanou dávkou filgrastimu.

Riziko spojené se zvýšenými dávkami myelosupresivních léčivých přípravků

Léčba samotným filgrastimem nevylučuje vznik trombocytopenie a anémie vyvolané

myelosupresivními léčivými přípravky. V případě možné léčby vyššími dávkami nebo větším počtem těchto léčivých přípravků spolu s léčbou filgrastimem může být u pacienta zvýšeno riziko vývoje trombocytopenie a anémie. Doporučuje se pravidelné sledování krevního obrazu (viz výše).

Infekce a maligní onemocnění způsobující myelosupresi

Neutropenie může být vyvolána oportunními infekcemi infiltrujícími kostní dřeň, jako je například komplex *Mycobacterium avium*, nebo malignitami infiltrujícími kostní dřeň, například lymfomem. U pacientů se známou infiltrací kostní dřeně infekcemi nebo malignitou je potřeba kromě podávání filgrastimu k léčbě neutropenie zvážit vhodnou léčbu základního onemocnění. Účinky filgrastimu na neutropenii vyvolanou infekcí nebo malignitou infiltrující kostní dřeň nebyly dostatečně stanoveny.

Všichni pacienti

Accofil obsahuje jako pomocnou látku sorbitol (E 420). Pacientům s hereditární intolerancí fruktózy nesmí být tento léčivý přípravek podán, pokud to není nezbytně nutné.

U malých dětí (do 2 let) nemusí být hereditární intolerance fruktózy (HIF) ještě diagnostikována. Léčivé přípravky (obsahující sorbitol/fruktózu) podávané intravenózně mohou být život ohrožující a musí být u této populace kontraindikovány, s výjimkou případů, kdy je podání z klinického hlediska naprosto nezbytné a nejsou dostupné žádné alternativy léčby.

U každého pacienta musí být před podáním tohoto léčivého přípravku zjištěna podrobná anamnéza se zaměřením na symptomy HIF.

Accofil obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

Chránič jehly nasazený na předplněné injekční stříkačce obsahuje přírodní kaučuk (derivát latexu), který může způsobovat závažné alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Bezpečnost a účinnost filgrastimu podávaného týž den jako myelosupresivní cytotoxická chemoterapie nebyly definitivně stanoveny. Vzhledem k citlivosti rychle se dělících myeloidních buněk na myelosupresivní cytotoxickou chemoterapii se nedoporučuje použití filgrastimu v době 24 hodin před chemoterapií a 24 hodin po chemoterapii. Předběžné nálezy u malého počtu pacientů léčených současně filgrastimem a fluoruracilem naznačují, že závažnost neutropenie může být zvýšena.

Možné interakce s jinými hemopoetickými růstovými faktory a cytokiny dosud nebyly v klinických hodnoceních studovány.

Protože lithium zvyšuje uvolňování neutrofilů, je pravděpodobné, že lithium zesiluje účinek filgrastimu. Ačkoli tato interakce nebyla dosud formálně studována, není k dispozici důkaz, že by byla škodlivá.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání filgrastimu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. U králíků byla pozorována zvýšená incidence ztráty embryí při podání nekolikanásobku terapeutické dávky a při mateřské toxicitě (viz bod 5.3). V literatuře jsou popsány případy prokázaného transplacentárního přenosu filgrastimu u těhotných žen.

Použití filgrastimu v těhotenství se nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se filgrastim/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Po zvážení přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro ženu je třeba učinit rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo přerušit/nezahájit léčbu.

Fertilita

Filgrastim neměl žádný vliv na reprodukci či fertilitu u samců a samic potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Accofil může mít mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Po podání přípravku Accofil se mohou vyskytnout závratě (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

a. Shrnutí profilu bezpečnosti

Mezi nejzávažnější nežádoucí účinky, které se během léčby filgrastimem mohou vyskytnout, patří: anafylaktická reakce, závažné plicní nežádoucí účinky (včetně intersticiální pneumonie a ARDS), syndrom kapilárního úniku, závažná splenomegalie / ruptura sleziny, transformace na myeloidní syndrom nebo leukémii u pacientů s SCN, GvHD u pacientů podstupujících alogenní transplantaci kostní dřeně nebo transplantaci progenitorových buněk z periferní krve a krize srpkovité anémie u pacientů se srpkovitou anémií.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou pyrexie, muskuloskeletální bolesti (které zahrnují bolest kostí, bolest zad, artralgie, myalgie, bolest končetin, muskuloskeletální bolesti, muskuloskeletální bolesti na hrudi, bolest šíje), anémie, zvracení a nauzea. V klinických hodnoceních onkologických pacientů byly muskuloskeletální bolesti u 10 % pacientů mírné nebo středně závažné a u 3 % závažné.

b. Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Údaje v níže uvedených tabulkách popisují nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích a spontánních hlášení. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky			
	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10000 až < 1/1000)
Infekce a infestace		Sepse Bronchitida Infekce horních cest dýchacích Infekce močových cest		
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie Anémie ^e	Splenomegalie ^a Snížená hladina hemoglobinu ^e	Leukocytóza ^a	Ruptura sleziny ^a Krize srpkovité anémie s krizí

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky			
	Velmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)	Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)
				Extramedulární krvetvorba
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita ^a Léková hypersenzitivita Reakce štěpu proti hostiteli ^b	Anafylaktická reakce
Poruchy metabolismu a výživy		Snížená chuť k jídlu ^a Zvýšená laktátdehydrogenáza v krvi	Hyperuricémie Zvýšená kyselina močová v krvi	Snížená hladina glukózy v krvi Pseudodna ^b (Pyrofosfátová dna, chondrokalcinóza) Poruchy objemu tekutin
Psychiatrické poruchy		Insomnie		
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy ^a	Závratě Hypoestézie Parestézie		
Cévní poruchy		Hypotenze Hypertenze	Venookluzivní onemocnění ^d	Syndrom kapilárního úniku ^a Aortitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Hemoptýza ^e Dušnost Kašel ^a Orofaryngeální bolest ^{a, e} Epistaxe	Syndrom akutní dechové tísně ^a Respirační selhání ^a Plicní edém ^a Intersticiální plicní nemoc ^a Plicní infiltráty ^a Krvácení do plic	

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky			
	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10000 až < 1/1000)
			Hypoxie	
Gastrointestinální poruchy	Průjem ^{a,e} Zvracení ^{a,e} Nauzea ^a	Zácpa ^e Bolest v ústech		
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi Hepatomegalie	Zvýšená gama-glutamyltransferáza v krvi Zvýšená aspartátaminotransferáza v krvi	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie ^a	Vyrážka ^a Erytém	Makulopapulární vyrážka	Sweetův syndrom (akutní febrilní neutrofilní dermatóza) Kožní vaskulitida ^a
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Muskuloskeletální bolesti ^c	Svalové křeče	Osteoporóza	Snížená kostní denzita Exacerbace revmatoidní artritidy
Poruchy ledvin a močových cest		Dysurie Hematurie	Proteinurie	Močové abnormality Glomerulonefritida
Celkové poruchy a Reakce v místě aplikace	Únava ^a Zánět sliznic ^a Pyrexie	Bolesti na hrudníku ^a Astenie ^a Bolest ^a Malátnost ^a Periferní edém ^e	Reakce v místě vpichu	
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Transfuzní reakce ^e		

^aViz bod c (Popis vybraných nežádoucích účinků)

^bU pacientů po alogenní transplantaci kostní dřeně byly hlášeny reakce štěpu proti hostiteli (Graft versus Host Disease, GvHD) a případy úmrtí (viz bod c)

^cZahrnuje bolest kostí, bolest zad, bolest kloubů, bolest svalů, bolest v končetinách, muskuloskeletální bolesti, muskuloskeletální bolest hrudníku, bolest šíje

^dPo uvedení na trh byly pozorovány případy u pacientů, kteří podstoupili transplantaci kostní dřeně nebo mobilizaci PBPC

^eNežádoucí příhody s vyšší incidencí u pacientů léčených filgrastimem v porovnání s placebem a spojené s následky základní malignity nebo cytotoxické chemoterapie

c. Popis vybraných nežádoucích účinků

GvHD

U pacientů, kterým byl podáván G-CSF po alogenní transplantaci kostní dřeně, byly hlášeny reakce štepů proti hostiteli (Graft versus Host Disease, GvHD) a případy úmrtí (viz body 4.4 a 5.1).

Syndrom kapilárního úniku

Případy syndromu kapilárního úniku byly hlášeny s použitím faktoru stimulujícího kolonie granulocytů. K tomu došlo obecně u pacientů s pokročilým maligním onemocněním a sepsí, kteří užívali větší množství chemoterapeutických léků nebo podstupovali aferézu (viz bod 4.4).

Sweetův syndrom

U pacientů léčených filgrastimem byly hlášeny případy Sweetova syndromu (akutní febrilní neutrofilní dermatózy). d

Plicní nežádoucí účinky

V klinických hodnoceních a po uvedení na trh byly v některých případech hlášeny plicní nežádoucí účinky, jako například intersticiální plicní nemoc, plicní edém a plicní infiltráty, v některých případech s následným respiračním selháním nebo se syndromem akutní dechové tísně (ARDS), které mohou vést k úmrtí (viz bod 4.4).

Splenomegalie a ruptury sleziny

Po podání filgrastimu byly zaznamenány případy splenomegalie a ruptury sleziny. Některé případy ruptury sleziny byly fatální (viz bod 4.4).

Hypersenzitivita

U pacientů byly na začátku léčby filgrastimem nebo v jejím průběhu v klinických hodnoceních a po uvedení na trh hlášeny hypersenzitivní reakce, jako je anafylaxe, vyrážka, kopřivka, angioedém, dyspnoe a hypotenze. Obecně byly hlášeny častěji po i.v. podání. V některých případech se příznaky po opětovném podání objevily znovu, což svědčí pro příčinnou souvislost. Filgrastim by má být trvale vysazen u pacientů, u nichž se objevily závažné alergické reakce.

Kožní vaskulitida

U pacientů léčených filgrastimem byla hlášena kožní vaskulitida. Mechanismus vzniku vaskulitidy u pacientů užívajících filgrastim není znám. Během dlouhodobého podávání byla kožní vaskulitida hlášena u 2 % pacientů s SCN.

Pseudodna (pyrofosfátová dna, chondrokalcinóza)

U pacientů se zhoubnými nádory léčených filgrastimem byla zaznamenána pseudodna (chondrokalcinóza).

Leukocytóza

Po podání filgrastimu byla u 41 % normálních dárců pozorována leukocytóza (počet leukocytů $> 50 \times 10^9/l$) a přechodná trombocytopenie (počet trombocytů $< 100 \times 10^9/l$) a leukaferéza byla uváděna u 35 % dárců (viz bod 4.4).

d. Pediatrická populace

Údaje získané z klinických studií s filgrastimem u pediatrických pacientů ukazují, že bezpečnost a účinnost filgrastimu jsou podobné jak u dospělých, tak u dětí léčených cytotoxickou chemoterapií, což nenaznačuje žádné rozdíly ve farmakokinetice filgrastimu související s věkem. Jedinou shodně hlášenou nežádoucí příhodou byla bolest svalů a kostí, která se neliší od zkušenosti u dospělé populace.

K dalšímu hodnocení použití filgrastimu u pediatrických pacientů není k dispozici dostatek údajů.

e. Jiné zvláštní populace

Použití u geriatrických pacientů

Žádné celkové rozdíly v bezpečnosti nebo účinnosti nebyly pozorovány mezi subjekty nad 65 let ve srovnání s mladšími dospělými (> 18 let) léčenými cytotoxickou chemoterapií a v klinické praxi nebyly zjištěny rozdíly v odpovědích mezi staršími a mladšími dospělými pacienty. Nejsou k dispozici dostatečné údaje pro vyhodnocení použití přípravku Accofil u geriatrických pacientů pro jiné schválené indikace přípravku Accofil.

Dětsí pacienti se závažnou chronickou neutropenií

Případy snížené denzity kostí a osteoporózy byly hlášeny u pediatrických pacientů se závažnou chronickou neutropenií, kteří podstupovali chronickou léčbu filgrastimem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

Účinky předávkování přípravkem Accofil nebyly stanoveny. Ukončení léčby filgrastimem obvykle vede k poklesu cirkulujících neutrofilů o 50 % během 1 až 2 dní, s návratem k normálním hodnotám během 1 až 7 dní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunostimulancia, faktor stimulující kolonie hematopoetických buněk (CSF), ATC kód: L03AA02

Accofil je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>

Lidský G-CSF je glykoprotein, který reguluje produkci a uvolňování funkčních neutrofilů z kostní dřeni. Přípravek Accofil, který obsahuje r-metHuG-CSF (filgrastim), vyvolává během 24 hodin významné zvýšení počtu neutrofilů v periferní krvi a mírné zvýšení monocytů. U některých pacientů se závažnou chronickou neutropenií může filgrastim také vyvolat mírné zvýšení počtu cirkulujících 74ozinofilů a bazofilů nad výchozí hodnoty; někteří z těchto pacientů mohou mít eosinofilii nebo bazofilii již před léčením. Zvýšení počtu neutrofilů je při doporučeném dávkování závislé na dávce. Neutrofily vytvářené v odpovědi na filgrastim mají normální nebo zvýšenou funkci, jak se ukázalo v testech chemotaktických a fagocytárních funkcí. Po ukončení léčby filgrastimem dochází během 1

až 2 dny k poklesu cirkulujících neutrofilů o 50 % s návratem k normálním hodnotám během 1 až 7 dní.

Použití filgrastimu u pacientů léčených cytotoxickou chemoterapií významně snižuje incidenci, závažnost a trvání neutropenie a febrilní neutropenie. Terapie filgrastimem významně zkracuje trvání febrilní neutropenie, podávání antibiotik a hospitalizaci po indukční chemoterapii pro akutní myeloidní leukémii nebo po myeloablativní léčbě s následnou transplantací kostní dřeně. Incidence horečky a zdokumentovaných infekcí nebyla snížena v žádné z těchto skupin pacientů. Trvání horečky u pacientů s myeloablativní terapií s následnou transplantací kostní dřeně nebylo zkráceno.

Použití filgrastimu, buď samotného, anebo po chemoterapii, mobilizuje hemopoetické kmenové buňky do periferní krve. Tyto autologní PBPC lze odebrat a infundovat zpět po terapii vysokými dávkami cytotoxických látek, a to buď namísto transplantace kostní dřeně, anebo jako její doplněk. Infúze PBPC urychluje obnovu krvetvorby snížením trvání rizika krvácivých komplikací a snížením potřeby transfuzí trombocytů. U příjemců alogenních PBPC mobilizovaných filgrastimem docházelo k významně rychlejšímu hematologickému zotavení, což v porovnání s alogenní transplantací kostní dřeně vedlo k významnému zkrácení doby do obnovy hodnot trombocytů bez podpory.

Jedna retrospektivní evropská studie hodnotící používání G-CSF po transplantaci alogenní kostní dřeně u pacientů s akutní leukémií naznačila při podání G-CSF zvýšené riziko reakce štěpu proti hostiteli (GvHD), mortality související s léčbou (TRM, treatment related mortality) a mortality. V samostatné mezinárodní retrospektivní studii u pacientů s akutní a chronickou myeloidní leukémií nebyl prokázán žádný vliv na riziko reakce štěpu proti hostiteli, mortalitu související s léčbou ani na mortalitu. Metaanalýza studií alogenní transplantace, včetně výsledků 9 prospektivních randomizovaných klinických hodnocení, 8 retrospektivních studií a 1 studie s kontrolovanými případy, nezjistila žádný vliv na riziko akutní reakce štěpu proti hostiteli, chronické reakce štěpu proti hostiteli ani na časnou mortalitu související s léčbou.

Relativní riziko (95% interval spolehlivosti) reakce štěpu proti hostiteli (GvHD) a mortality související s léčbou (TRM) po léčbě G-CSF po transplantaci kostní dřeně					
Publikace	Délka trvání studie	n	Akutní GvHD II. – IV. Stupně	Chronická GvHD	TRM
Metaanalýza (2003)	1986 – 2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Evropská retrospektivní studie (2004)	1992 – 2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Mezinárodní retrospektivní studie (2006)	1995 – 2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^a Analýza obsahuje studie zahrnující transplantaci kostní dřeně během tohoto období; některé studie použily GM-CSF

^b Analýza zahrnuje pacienty, kteří během tohoto období podstoupili transplantaci kostní dřeně

Použití filgrastimu pro mobilizaci PBPC u normálních dárců před transplantací alogenních PBPC

U normálních dárců dávka 10 µg/kg/den podávaná subkutánně v průběhu 4–5 po sobě následujících dnů umožňuje odběr $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ buněk/kg příjemcovy tělesné hmotnosti od většiny dárců po dvou leukaferézách.

Použití filgrastimu u pacientů, dětí nebo dospělých se závažnou chronickou neutropenií (závažnou kongenitální, cyklickou a idiopatickou neutropenií) vede k setrvalému zvýšení absolutního počtu neutrofilů v periferní krvi a snížení počtu infekcí a souvisejících příhod.

Použití filgrastimu u pacientů s infekcí HIV udržuje normální počty neutrofilů, což umožňuje podávání antivirových a/nebo jiných myelosupresivních léčivých přípravků podle plánovaného rozpisu. Nejsou důkazy o tom, že by u pacientů s infekcí HIV léčených filgrastimem byla zvýšena replikace HIV.

Stejně jako u jiných hematopoetických růstových faktorů vykazoval G-CSF *in vitro* stimulační vlastnosti na lidské endoteliální buňky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po subkutánním podání doporučených dávek se sérové koncentrace po dobu 8 až 16 hodin udržovaly nad 10 ng/ml.

Distribuce

Distribuční objem v krvi je přibližně 150 ml/kg.

Eliminace

Bylo prokázáno, že po intravenózním a subkutánním podání se clearance filgrastimu řídí farmakokinetikou prvního řádu. Poločas eliminace filgrastimu z krevního séra je přibližně 3,5 hodiny, přičemž clearance je přibližně 0,6 ml/min/kg. Kontinuální infuze přípravku Accofil po dobu až 28 dní u pacientů zotavujících se po autologní transplantaci kostní dřeně nevedla ke známkám akumulace léku a poločasy eliminace byly srovnatelné.

Linearita

Mezi dávkou a sérovou koncentrací filgrastimu existuje pozitivní lineární korelace, bez ohledu na to, zda je podán intravenózně nebo subkutánně.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Filgrastim byl hodnocen ve studiích toxicity s opakovanými dávkami po dobu až 1 roku, které prokázaly změny v souvislosti s očekávanými farmakologickými účinky, včetně zvýšeného počtu leukocytů, myeloidní hyperplazie v kostní dřeni, extramedulární granulopoézy a zvětšení sleziny. Všechny tyto změny byly reverzibilní po přerušení léčby.

Účinky filgrastimu na prenatální vývoj byly hodnoceny u potkanů a králíků. Filgrastim podávaný intravenózně (80 µg/kg/den) králíkům během organogeneze vykázal mateřskou toxicitu a vyšší míru samovolných potratů a postimplantačních ztrát a nižší průměrnou velikost živých mláďat a hmotnost plodu.

Na základě hlášených údajů o jiném přípravku obsahujícím filgrastim, podobném přípravku Accofil byly pozorovány srovnatelné poznatky a zvýšený výskyt malformací plodu při dávce 100 µg/kg/den, tj. dávce vyvolávající mateřskou toxicitu, která odpovídala systémové expozici přibližně 50–90krát vyšší, než je expozice pozorovaná u pacientů léčených terapeutickou dávkou 5 µg/kg/den. Nejvyšší dávka přípravku, při které není pozorována žádná statisticky významná nepříznivá odpověď organismu, z hlediska toxicity embrya/plodu byla v této studii 10 µg/kg/den, což odpovídá systémové expozici přibližně 3–5krát vyšší než expozice, které byly pozorovány u pacientů léčených terapeutickou dávkou.

U březích potkanů nebyla při dávkách až 575 µg/kg/den pozorována žádná mateřská toxicita nebo toxicita plodu. Mláďata potkanů, kterým byl podáván filgrastim během perinatálního období a období

laktace, vykázala opožděnou vnější diferenciaci a opožděný růst ($\geq 20 \mu\text{g/kg/den}$) a mírně sníženou míru přežití ($100 \mu\text{g/kg/den}$).

Filgrastim neměl žádný pozorovaný vliv na fertilitu samců a samic potkana.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

kyselina octová
hydroxid sodný
sorbitol (E 420)
polysorbát 80
voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Accofil nesmí být ředěn roztoky chloridu sodného.

Naředěný filgrastim se může adsorbovat na sklo a plasty.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$). Chraňte před mrazem.

Pokud omylem dojde k jednorázovému vystavení teplotám pod bodem mrazu, není stabilita přípravku Accofil nepříznivě ovlivněna. Jestliže expozice trvala déle než 48 hodin nebo přípravek Accofil zmrznul více než jednou, NESMÍ se používat.

Během doby použitelnosti a pro účely ambulantního použití může pacient jednorázově vyndat přípravek z chladničky a uchovávat ho při pokojové teplotě (do 25°C) po jedno období až 15 dní. Po uplynutí této doby nesmí být přípravek znovu vrácen do chladničky, ale musí být zlikvidován.

Uchovávejte injekční stříkačku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím naředěných infuzních roztoků byla prokázána na dobu 30 hodin při teplotě $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 30 hodin při teplotě $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Předplněné injekční stříkačky ze skla třídy I s trvale nasazenou jehlou z nerezové oceli mají na těle stříkačky vytištěnou stupnici 1/40 od 0,1 ml až do 1 ml. Chráníč jehly nasazený na předplněné injekční stříkačce obsahuje přírodní kaučuk (viz bod 4.4). Předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,73 ml roztoku.

Balení obsahuje jednu, tři, pět, sedm nebo deset předplněných injekčních stříkaček, s bezpečnostním krytem jehly nebo bez něj, a alkoholové tampony. Balení bez blistru je určeno pro stříkačky bez bezpečnostního krytu jehly. Blistrové balení je pro jednotlivé stříkačky s předepnutým bezpečnostním krytem jehly.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pokud je třeba, může se Accofil naředit 5% roztokem glukózy. V žádném případě se nedoporučuje ředit na konečnou koncentraci nižší než 0,2 MU/ml (2 µg/ml).

Roztok je třeba před použitím vizuálně zkontrolovat. Použít lze pouze čirý roztok bez částic. Netřepte.

Pacientům léčeným filgrastimem zředěným na koncentrace nižší než 1,5 MU/ml (15 µg/ml) je třeba přidat lidský sérový albumin (HSA, human serum albumin) k dosažení konečné koncentrace 2 mg/ml. Příklad: V konečném injekčním objemu 20 ml, mají být celkové dávky filgrastimu nižší než 30 MU (300 µg) podány až po přidání 0,2 ml 20% (200 mg/ml) roztoku lidského albuminu.

Accofil neobsahuje žádné konzervační látky. Vzhledem k možnému riziku mikrobiální kontaminace jsou Accofilem předplněné injekční stříkačky určeny pouze k jednorázovému použití.

Pokud je Accofil naředěn 5% roztokem glukózy, je kompatibilní se sklem a s různými plasty včetně polyvinylchloridu, polyolefinu (kopolymeru polypropylenu a polyethylenu) a polypropylenu.

Použití předplněné injekční stříkačky s bezpečnostním krytem jehly

Bezpečnostní kryt jehly překrývá jehlu po injekci, aby zabránil zranění píchnutím jehlou. Tím nijak neruší normální zacházení se stříkačkou. Stlačte píst a na konci injekce **silně zatlačte**, aby bylo zajištěno úplné vyprázdnění injekční stříkačky. Kůži pevně držte, dokud není injekce dokončena. Držte injekční stříkačku v klidu a pomalu zvedejte palec z pístu. Píst se spolu s palcem bude posouvat nahoru a pružina zatáhne jehlu z místa vpichu do ochranného krytu jehly.

Použití předplněné injekční stříkačky bez bezpečnostního krytu jehly

Podejte dávku standardním způsobem.

Nepoužívejte předplněnou injekční stříkačku, pokud spadla na tvrdý povrch.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA)

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. září 2014

Datum prodloužení registrace: 12. června 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY
/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ
ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ
A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

Intas Pharmaceuticals Ltd.

Plot no: 423/P/A

Sarkhej Bavla Highway

Village Moraiya; Taluka Sanand,

Ahmedabad – 382213 Gujarat

Indie

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,

ul. Lutomińska 50, 95-200 Pabianice, Polsko

Accord Healthcare Single Member S.A.,

64th Km National Road Athens Lamia, Schimatari,

32009, Řecko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Držitel rozhodnutí o registraci předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Accofil 30 MU/0,5 ml injekční/infuzní roztok
filgrastim

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční stříkačka o obsahu 0,5 ml obsahuje 30 MU (0,6 mg/ml) filgrastimu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Kyselina octová, hydroxid sodný, sorbitol (E420), polysorbát 80 a voda pro injekci. Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

1 předplněná injekční stříkačka (0,5 ml) + 1 alkoholový tampon
“5 předplněných injekčních stříkaček (0,5 ml) + 5 alkoholových tamponů”
“3 předplněné injekční stříkačky (0,5 ml) + 3 alkoholové tampony”
“10 předplněných injekčních stříkaček (0,5 ml) + 10 alkoholových tamponů”

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze k jednorázovému použití.
Subkutánní nebo intravenózní podání.
Netřepte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/946/001 – 1 předplněná injekční stříkačka
EU/1/14/946/002 – 5 předplněných injekčních stříkaček
EU/1/14/946/006 – 3 předplněné injekční stříkačky
EU/1/14/946/009 – 10 předplněných injekčních stříkaček

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Accofil 30 MU/0,5 ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější krabička – předplněná stříkačka s bezpečnostním krytem jehly v blistru

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Accofil 30 MU/0,5 ml injekční/infuzní roztok
filgrastim

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční stříkačka o obsahu 0,5 ml obsahuje 30 MU (0,6 mg/ml) filgrastimu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Kyselina octová, hydroxid sodný, sorbitol (E420), polysorbát 80 a voda pro injekci. Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

1 předplněná injekční stříkačka (0,5 ml) + 1 alkoholový tampon
“3 předplněné injekční stříkačky (0,5 ml) + 3 alkoholové tampony”
“5 předplněných injekčních stříkaček (0,5 ml) + 5 alkoholových tamponů”
“10 předplněných injekčních stříkaček (0,5 ml) + 10 alkoholových tamponů”
“7 předplněných injekčních stříkaček (0,5 ml) + 7 alkoholových tamponů”

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze k jednorázovému použití.
Subkutánní nebo intravenózní podání.
Netřepte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Injekční stříkačku uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/946/005 – 1 předplněná injekční stříkačka s bezpečnostním krytem jehly
EU/1/14/946/008 – 5 předplněných injekčních stříkaček s bezpečnostním krytem jehly
EU/1/14/946/007 – 3 předplněné injekční stříkačky s bezpečnostním krytem jehly
EU/1/14/946/010 – 10 předplněných injekčních stříkaček s bezpečnostním krytem jehly
EU/1/14/946/017 – 7 předplněných injekčních stříkaček s bezpečnostním krytem jehly

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Accofil 30 MU/0,5 ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Accofil 30 MU/0,5 ml injekční/infuzní roztok
filgrastim
s.c./i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,5 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Accofil 48 MU/0,5 ml injekční/infuzní roztok
filgrastim

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční stříkačka o obsahu 0,5 ml obsahuje 48 MU (0,96 mg/ml) filgrastimu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Kyselina octová, hydroxid sodný, sorbitol (E420), polysorbát 80 a voda pro injekci. Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

1 předplněná injekční stříkačka (0,5 ml) + 1 alkoholový tampon
“5 předplněných injekčních stříkaček (0,5 ml) + 5 alkoholových tamponů”
“3 předplněné injekční stříkačky (0,5 ml) + 3 alkoholové tampony”
“10 předplněných injekčních stříkaček (0,5 ml) + 10 alkoholových tamponů”

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze k jednorázovému použití.
Subkutánní nebo intravenózní podání.
Netřepte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční stříkačku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/946/003 – 1 předplněná injekční stříkačka
EU/1/14/946/004 – 5 předplněných injekčních stříkaček
EU/1/14/946/012 – 3 předplněné injekční stříkačky
EU/1/14/946/015 – 10 předplněných injekčních stříkaček

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Accofil 48 MU/0,5 ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější krabička – předplněná stříkačka s bezpečnostním krytem jehly v blistru

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Accofil 48 MU/0,5 ml injekční/infuzní roztok
filgrastim

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční stříkačka o obsahu 0,5 ml obsahuje 48 MU (0,96 mg/ml) filgrastimu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Kyselina octová, hydroxid sodný, sorbitol (E420), polysorbát 80 a voda pro injekci. Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

1 předplněná injekční stříkačka (0,5 ml) + 1 alkoholový vatový tampon
“3 předplněné injekční stříkačky (0,5 ml) + 3 alkoholové tampony”
“5 předplněných injekčních stříkaček (0,5 ml) + 5 alkoholových tamponů”
“10 předplněných injekčních stříkaček (0,5 ml) + 10 alkoholových tamponů”
“7 předplněných injekčních stříkaček (0,5 ml) + 7 alkoholových tamponů”

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze k jednorázovému použití.
Subkutánní nebo intravenózní podání.
Netřepte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Injekční stříkačku uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/946/011 – 1 předplněná injekční stříkačka s bezpečnostním krytem jehly
EU/1/14/946/014 – 5 předplněných injekčních stříkaček s bezpečnostním krytem jehly
EU/1/14/946/013 – 3 předplněné injekční stříkačky s bezpečnostním krytem jehly
EU/1/14/946/016 – 10 předplněných injekčních stříkaček s bezpečnostním krytem jehly
EU/1/14/946/018 – 7 předplněných injekčních stříkaček s bezpečnostním krytem jehly

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Accofil 48 MU/0,5 ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Accofil 48 MU/0,5 ml injekční/infuzní roztok
filgrastim
s.c./i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,5 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Accofil 12 MU/0,2 ml injekční/infuzní roztok
filgrastim

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční stříkačka o obsahu 0,2 ml obsahuje 12 MU (0,6 mg/ml) filgrastimu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Kyselina octová, hydroxid sodný, sorbitol (E 420), polysorbát 80 a voda pro injekci. Další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

1 předplněná injekční stříkačka (0,2 ml) + 1 alkoholový tampon
„5 předplněných injekčních stříkaček (0,2 ml) + 5 alkoholových tamponů“
„3 předplněné injekční stříkačky (0,2 ml) + 3 alkoholové tampony“
„10 předplněných injekčních stříkaček (0,2 ml) + 10 alkoholových tamponů“

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze k jednorázovému použití.
Subkutánní nebo intravenózní podání.
Netřepte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/946/019 – 1 předplněná injekční stříkačka
EU/1/14/946/020 – 3 předplněné injekční stříkačky
EU/1/14/946/021 – 5 předplněných injekčních stříkaček
EU/1/14/946/022 – 10 předplněných injekčních stříkaček

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Accofil 12 MU/0,2 ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější krabička – předplněná stříkačka s bezpečnostním krytem jehly v blistru

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Accofil 12 MU/0,2 ml injekční/infuzní roztok
filgrastim

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční stříkačka o obsahu 0,2 ml obsahuje 12 MU (0,6 mg/ml) filgrastimu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Kyselina octová, hydroxid sodný, sorbitol (E 420), polysorbát 80 a voda pro injekci. Další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

1 předplněná injekční stříkačka (0,2 ml) + 1 alkoholový tampon
„3 předplněné injekční stříkačky (0,2 ml) + 3 alkoholové tampony“
„5 předplněných injekčních stříkaček (0,2 ml) + 5 alkoholových tamponů“
„10 předplněných injekčních stříkaček (0,2 ml) + 10 alkoholových tamponů“
„7 předplněných injekčních stříkaček (0,2 ml) + 7 alkoholových tamponů“

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze k jednorázovému použití.
Subkutánní nebo intravenózní podání.
Netřepte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Injekční stříkačku uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/946/023 – 1 předplněná injekční stříkačka
EU/1/14/946/024 – 3 předplněné injekční stříkačky
EU/1/14/946/025 – 5 předplněných injekčních stříkaček
EU/1/14/946/026 – 7 předplněných injekčních stříkaček
EU/1/14/946/027 – 10 předplněných injekčních stříkaček

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Accofil 12 MU/0,2 ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Accofil 12 MU/0,2 ml injekční/infuzní roztok
filgrastim
s.c./i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,2 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Accofil 70 MU/0,73 ml, injekční/infuzní roztok
filgrastim

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční stříkačka o obsahu 0,73 ml obsahuje 70 MU (0,96 mg/ml) filgrastimu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Kyselina octová, hydroxid sodný, sorbitol (E420), polysorbát 80 a voda pro injekci. Další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

1 předplněná injekční stříkačka (0,73 ml) + 1 alkoholový tampon
„5 předplněných injekčních stříkaček (0,73 ml) + 5 alkoholových tamponů“
„3 předplněné injekční stříkačky (0,73 ml) + 3 alkoholové tampony“
„10 předplněných injekčních stříkaček (0,73 ml) + 10 alkoholových tamponů“

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze k jednorázovému použití.
Subkutánní nebo intravenózní podání.
Netřepte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční stříkačku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/946/028 – 1 předplněná injekční stříkačka
EU/1/14/946/029 – 3 předplněné injekční stříkačky
EU/1/14/946/030 – 5 předplněných injekčních stříkaček
EU/1/14/946/031 – 10 předplněných injekčních stříkaček

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Accofil 70 MU/0,73 ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější krabička – předplněná stříkačka s bezpečnostním krytem jehly v blistru

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Accofil 70 MU/0,73 ml injekční/infuzní roztok
filgrastim

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční stříkačka o obsahu 0,73 ml obsahuje 70 MU (0,96 mg/ml) filgrastimu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Kyselina octová, hydroxid sodný, sorbitol (E420), polysorbát 80 a voda pro injekci. Další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

1 předplněná injekční stříkačka (0,73 ml) + 1 alkoholový tampon
„3 předplněné injekční stříkačky (0,73 ml) + 3 alkoholové tampony“
„5 předplněných injekčních stříkaček (0,73 ml) + 5 alkoholových tamponů“
„10 předplněných injekčních stříkaček (0,73 ml) + 10 alkoholových tamponů“
„7 předplněných injekčních stříkaček (0,73 ml) + 7 alkoholových v tamponů“

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze k jednorázovému použití.
Subkutánní nebo intravenózní podání.
Netřepte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Injekční stříkačku uchovávejte v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/946/032 – 1 předplněná injekční stříkačka
EU/1/14/946/033 – 3 předplněné injekční stříkačky
EU/1/14/946/034 – 5 předplněných injekčních stříkaček
EU/1/14/946/035 – 7 předplněných injekčních stříkaček
EU/1/14/946/036 – 10 předplněných injekčních stříkaček

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Accofil 70 MU/0,73 ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Accofil 70 MU/0,73 ml injekční/infuzní roztok
filgrastim
s.c./i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,73 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Accofil 30 MU/0,5 ml (0,6 mg/ml) injekční/infuzní roztok v předplněné injekční stříkačce filgrastim

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Accofil a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Accofil používat
3. Jak se přípravek Accofil používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Accofil uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Accofil a k čemu se používá

Co je přípravek Accofil

Přípravek Accofil je růstový faktor bílých krvinek (faktor stimulující kolonie granulocytů) a patří do skupiny léčiv zvaných cytokiny. Růstové faktory jsou bílkoviny, které přirozeně produkuje lidské tělo, ale mohou být také vyrobeny pomocí biotechnologie pro použití jako léčivo. Přípravek Accofil funguje tak, že podporuje kostní dřeň k tvorbě většího množství bílých krvinek.

Snížení počtu bílých krvinek (neutropenie) může nastat z různých důvodů a způsobí, že Vaše tělo má nižší schopnost boje s infekcí. Accofil stimuluje kostní dřeň (tkáň, kde se tvoří nové krvinky) k vyšší produkci bílých krvinek, které pomáhají bojovat s infekcí.

Přípravek Accofil lze používat k následujícím účelům:

- ke zvýšení počtu bílých krvinek po chemoterapii, čímž pomáhá v obraně před infekcemi;
- ke zvýšení počtu bílých krvinek po transplantaci kostní dřeně, čímž pomáhá v obraně před infekcemi;
- před chemoterapií ve vysokých dávkách, čímž podporuje kostní dřeň k větší produkci kmenových buněk, které Vám mohou být odebrány a vráceny po léčbě zpět. Tyto buňky mohou být odebrány buď od Vás, nebo od dárce. Kmenové buňky se poté vrátí zpět do kostní dřeně a vytváří krvinky;
- ke zvýšení počtu bílých krvinek, pokud trpíte těžkou chronickou neutropenií, čímž pomáhá v obraně před infekcemi;
- u pacientů s pokročilou HIV infekcí, což pomáhá snížit riziko infekcí.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Accofil používat

Nepoužívejte Accofil,

- jestliže jste alergický(á) na filgrastim nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Accofil se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

Před zahájením léčby informujte svého lékaře, pokud máte:

- srpkovitou anémii, neboť přípravek Accofil může způsobit krizi srpkovitých buněk
- osteoporózu (onemocnění kostí)

Během léčby přípravkem Accofil okamžitě informujte svého lékaře, pokud:

- budete mít bolest v levém nadbřišku, bolest pod žebry na levé straně nebo v horní části levého ramena (mohou to být příznaky zvětšení sleziny [splenomegalie] nebo možné ruptury (protržení) sleziny).
- zaznamenáte neobvyklé krvácení nebo tvorbu modřin (mohou to být příznaky sníženého počtu krevních destiček /trombocytopenie/) se sníženou srážlivostí krve.
- se u Vás projeví náhlé známky alergie, jako je vyrážka, svědění nebo kopřivka, otok obličeje, rtů, jazyka nebo jiných částí těla, dušnost, sípot nebo potíže s dýcháním, neboť to mohou být známky závažné alergické reakce (přecitlivělost).
- budete mít otok obličeje nebo kotníků, krev v moči nebo hnědě zbarvenou moč nebo si všimnete, že močíte méně než obvykle (glomerulonefritida, zánětlivé onemocnění ledvin).
- máte příznaky zánětu aorty (velké krevní cévy, která vede krev ze srdce do těla) byl u pacientů s nádorovým onemocněním i zdravých dárců hlášen vzácně. Mezi příznaky patří horečka, bolest břicha, malátnost, bolest zad a zvýšené zánětlivé ukazatele. Pokud se u Vás tyto příznaky objeví, upozorněte na to svého lékaře.

Ztráta odpovědi na filgrastim

Jestliže u Vás dojde ke ztrátě odpovědi nebo selhání schopnosti udržet odpověď na léčbu filgrastimem, Váš lékař vyšetří důvody tohoto stavu, včetně toho, zda u Vás nedošlo k tvorbě protilátek, které neutralizují působení filgrastimu.

Váš lékař Vás bude možná chtít pečlivě sledovat, viz bod 4.4 příbalové informace.

Pokud jste pacient s těžkou chronickou neutropenií, může u Vás hrozit riziko vzniku nádorového onemocnění krve (leukémie, myelodysplastický syndrom [MDS]). Měl(a) byste se poradit se svým lékařem ohledně rizik vzniku nádorového onemocnění krve a toho, jaká vyšetření mají být provedena. Pokud u Vás dojde k rozvoji nádorového onemocnění krve, nebo je pravděpodobné, že může dojít k jeho rozvoji, nemáte přípravek Accofil používat, pokud od svého lékaře neobdržíte jiné pokyny. Jestliže jste dárce/dárkyní kmenových buněk, musíte být ve věku mezi 16 a 60 lety.

Buďte zvláště opatrní ohledně dalších přípravků stimulujících bílé krvinky.

Přípravek Accofil patří do skupiny přípravků, které stimulují tvorbu bílých krvinek. Zdravotnický personál, který Vám poskytuje péči, má vždy přesně zaznamenat název přípravku, který je Vám podáván.

Další léčivé přípravky a Accofil

Přípravek Accofil nemáte dostávat v průběhu 24 hodin před chemoterapií a 24 hodin po chemoterapii.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste v nedávné době užívala nebo které možná budete užívat, včetně léků dostupných bez lékařského předpisu.

Těhotenství a kojení

Přípravek Accofil nebyl hodnocen u těhotných nebo kojících žen.

Přípravek Accofil se v těhotenství nedoporučuje.

Je důležité, abyste sdělila svému lékaři, jestliže:

- jste těhotná nebo kojíte,
- domníváte se, že můžete být těhotná, nebo
- plánujete otěhotnět.

Pokud během léčby přípravkem Accofil otěhotníte, sdělte to, prosím, svému lékaři.

Pokud Váš lékař neurčí jinak, musíte během používání přípravku Accofil přestat kojít.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Accofil může mít mírný vliv na Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Tento přípravek může způsobit závratě. Doporučuje se počkat a zjistit, jak se budete cítit po podání přípravku Accofil dříve, než začnete řídit nebo obsluhovat stroje.

Accofil obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek také obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě "bez sodíku".

Accofil obsahuje sorbitol

Tento léčivý přípravek obsahuje 50 mg sorbitolu v jednom ml.

Sorbitol je zdrojem fruktózy. Pokud máte (nebo Vaše dítě má) vrozenou nesnášenlivost fruktózy, což je vzácné genetické onemocnění, nesmí Vám (nebo Vašemu dítěti) být tento léčivý přípravek podán. Pacienti s vrozenou nesnášenlivostí fruktózy nejsou schopni rozložit fruktózu, což může způsobit závažné nežádoucí účinky.

Informujte lékaře před zahájením léčby tímto přípravkem, pokud máte (nebo Vaše dítě má) vrozenou nesnášenlivost fruktózy nebo pokud Vaše dítě nemůže jíst sladké potraviny nebo pít sladké nápoje, protože mu to způsobuje pocit na zvracení, zvracení nebo nepříjemné pocity jako nadýmání, žaludeční křeče nebo průjem.

Alergie na přírodní kaučuk (latex). Kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní pryž (derivát latexu), která může způsobit závažnou alergickou reakci.

3. Jak se přípravek Accofil používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem.

Jak se přípravek Accofil podává a kolik bych ho měl(a) užívat?

Přípravek Accofil se obvykle podává každý den injekčně do podkožní tkáně (tzv. subkutánní injekce). Lze jej rovněž podávat každý den pomalou injekcí do žíly (tzv. intravenózní infuze). Obvyklá dávka se liší podle Vašeho onemocnění a hmotnosti. Lékař Vám sdělí, kolik přípravku Accofil máte užívat.

Pacienti po transplantaci kostní dřeně po chemoterapii:

Dostanete normálně svou první dávku přípravku Accofil alespoň 24 hodin po chemoterapii a alespoň 24 hodin po transplantaci kostní dřeně.

Vy nebo Vaši pečovatelé se můžete naučit podávat podkožní injekce, abyste si mohli léčbu podávat doma sami. Neprovádějte to však, dokud Vás v tom nezaškolil Váš poskytovatel zdravotní péče.

Jak dlouho budu muset přípravek Accofil používat?

Bude nutné, abyste používal(a) přípravek Accofil, dokud nebude počet Vašich bílých krvinek normální. Budou prováděna pravidelná vyšetření krve pro sledování počtu bílých krvinek ve Vašem těle. Váš lékař Vám řekne, jak dlouho bude nutné užívat přípravek Accofil.

Použití u dětí

Přípravek Accofil se používá k léčbě dětí, které jsou léčeny chemoterapií nebo které mají závažný nízký počet bílých krvinek (neutropenie). Dávky pro děti, které dostávají chemoterapii, jsou stejné jako pro dospělé.

Informace pro samostatnou aplikaci injekce

V této části najdete informace o tom, jakým způsobem si sám(a) můžete aplikovat injekce přípravku Accofil. Je důležité, abyste se nesnažil(a) injekci aplikovat sám(sama), pokud Vám to názorně nepředvedl

Váš lékař nebo zdravotní sestra. Pokud si nejste jistý(á), jak si máte injekci sám(sama) aplikovat, nebo máte jakékoli dotazy, požádejte o pomoc svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Jakým způsobem si mohu přípravek Accofil sám(sama) aplikovat?

Injekci je potřeba aplikovat do tkáně přímo pod kůži. Tento způsob se nazývá podkožní (subkutánní) injekce. Injekci si budete muset aplikovat každý den přibližně ve stejnou dobu.

Vybavení nezbytné pro podání injekce

K samostatné aplikaci podkožní injekce budete potřebovat následující:

- předplněnou injekční stříkačku přípravku Accofil
- alkoholový tampon nebo jiný podobný desinfekční prostředek

Co si mám přichystat, abych si mohl(a) sám(a) podat podkožní injekci přípravku Accofil?

Chránič jehly musí zůstat nasazený na stříkačce až do doby těsně před tím, než budete připraven(a) si injekci podat.

- a. Předplněnou injekční stříkačku s přípravkem Accofil vyjměte z chladničky.
- b. Zkontrolujte datum použitelnosti přípravku, uvedené na štítku injekční stříkačky (EXP). Přípravek nepoužívejte po uplynutí posledního dne uvedeného měsíce nebo pokud byl uchováván mimo chladničku déle než 15 dní či byla jinak překročena doba použitelnosti.
- c. Zkontrolujte vzhled přípravku. Roztok musí být čirý a bezbarvý. Pokud roztok obsahuje volné částčky, nesmíte ho použít.
- d. Pro pohodlnější aplikaci, ponechte předplněnou injekční stříkačku 30 minut při pokojové teplotě, aby se ohřála, nebo podržte stříkačku několik minut v ruce. Jiným způsobem přípravek Accofil neohřívajte (například *neohřívajte* ho v mikrovlnné troubě nebo horké vodě).
- e. **Důkladně si umyjte ruce.**
- f. Najděte si pohodlné, dobře osvětlené místo a všechny potřebné pomůcky si rozmístěte tak, abyste na ně dosáhl(a) (předplněnou stříkačku s přípravkem Accofil a alkoholový tampon).

Jak si připravit injekci přípravku Accofil

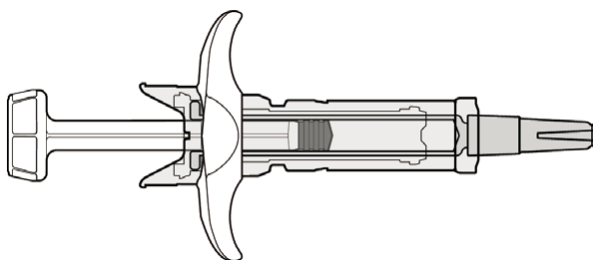
Před aplikací injekce Accofilu učiňte následující kroky.

Nepoužívejte předplněnou injekční stříkačku, pokud spadla na tvrdý povrch.

Krok 1: Zkontrolujte celistvost systému

Ověřte, zda je systém neporušený/nepoškozený. Nepoužívejte přípravek, pokud zjistíte jakékoli poškození (poškození injekční stříkačky nebo ochranného krytu jehly) nebo ztrátu součástí nebo pokud je ochranný kryt jehly před použitím v bezpečnostní poloze, jak je znázorněno na obrázku 9, protože to znamená, že systém byl již použit. Obecně se přípravek nemá používat, pokud neodpovídá obrázku 1. Pokud k tomu dojde, zlikvidujte přípravek v nádobě na biologický odpad (ostré předměty).

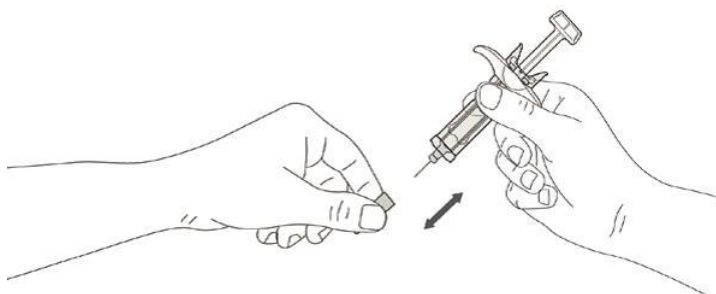
Obrázek 1



Krok 2: Odstraňte krytku jehly

1. Odstraňte ochrannou krytku, jak je znázorněno na obrázku 2. Držte tělo ochranného krytu jehly v jedné ruce tak, aby hrot jehly směřoval od vás a nedotýkejte se pístu stříkačky. Druhou rukou rovně stáhněte krytku jehly. Po odstranění krytku jehly vyhoďte do nádoby na biologický odpad (ostré předměty).
1. Můžete si všimnout malé vzduchové bubliny v předplněné injekční stříkačce. Nemusíte odstranit vzduchovou bublinu před aplikací. Injikování roztoku se vzduchovou bublinou je neškodné.
2. Stříkačka může obsahovat více tekutiny, než potřebujete. Pomocí objemové stupnice na stříkačce odměřte správnou dávku přípravku Accofil, kterou Vám předepsal Váš lékař. Vystříkněte zbylé množství tekutiny stlačením pístu k číslu (ml) na stříkačce, které odpovídá předepsané dávce.
3. Znovu zkontrolujte, zda injekční stříkačka obsahuje správnou dávku přípravku Accofil.
4. Nyní můžete předplněnou stříkačku použít.

Obrázek 2

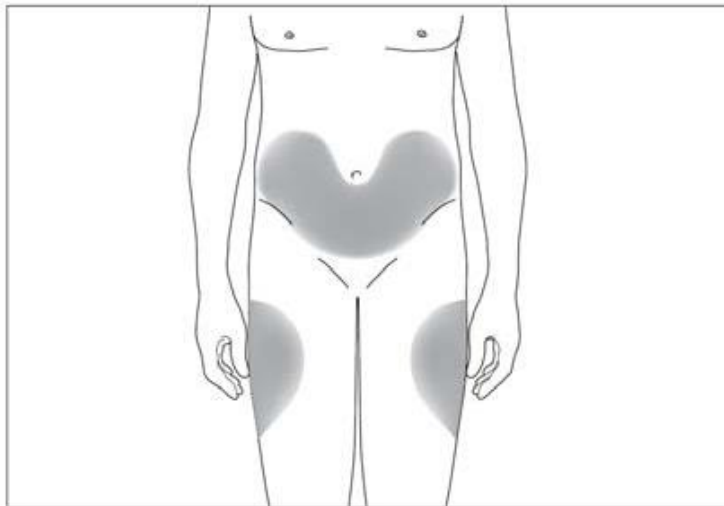


Kam si mám injekci aplikovat?

Nejvhodnějšími místy pro aplikaci injekce jsou:

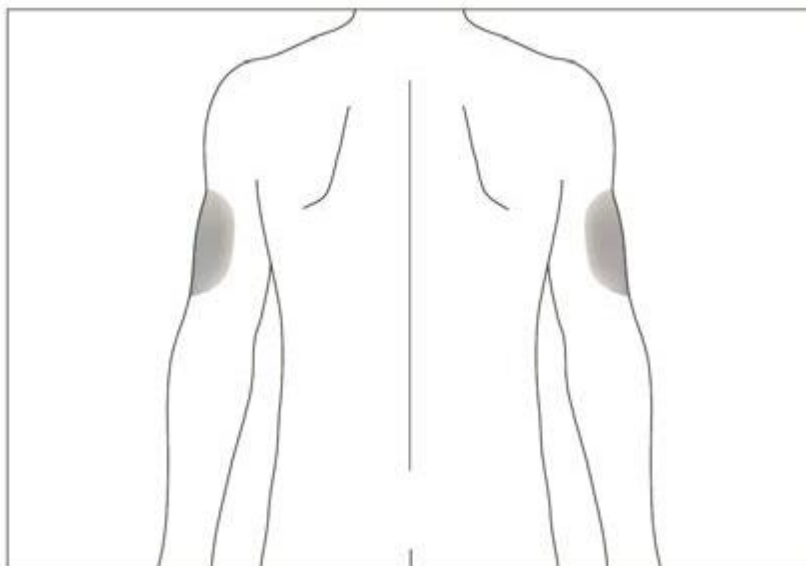
- horní plocha stehen
- břicho, vyjma oblasti kolem pupku (viz obrázek 3).

Obrázek 3



Pokud Vám injekci aplikuje někdo jiný, může využít také zadní plochu paží (viz obrázek 4).

Obrázek 4



Místa aplikace je lépe každý den střídat a předejít tím vzniku bolestivosti na kterémkoli z míst.

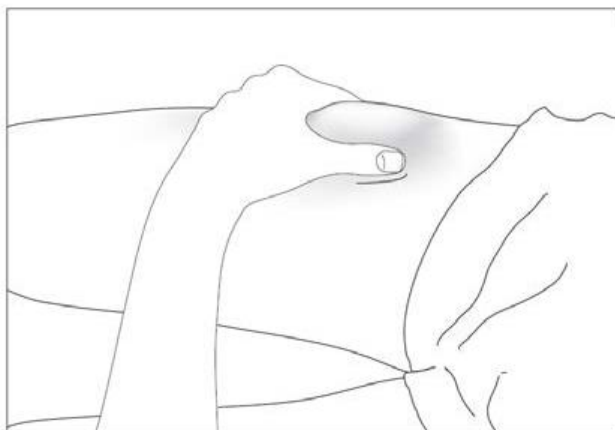
Krok 3: Vpíchněte jehlu

- Jednou rukou lehce sevřete kůži v místě vpichu;
- Druhou rukou vpíchněte jehlu do místa vpichu, aniž byste se dotkl(a) pístu (pod úhlem 45-90 stupňů). (viz obrázky 6 a 7).

Jak si mám injekci aplikovat?

Místo aplikace injekce dezinfikujte pomocí alkoholového vatového tamponu a volně, bez mačkání, uchopte mezi palec a ukazováček kožní řasu (viz obrázek 5).

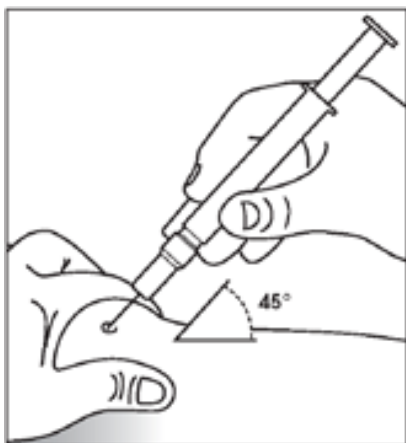
Obrázek 5



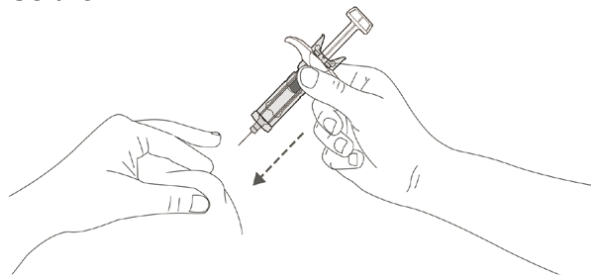
Předplněná injekční stříkačka bez bezpečnostního krytu

- Zaveďte jehlu plně do kůže, jak Vám to ukáže zdravotní sestra nebo lékař (viz obr. 6).
- Mírně zatáhněte za píst. Zkontrolujete tak, zda nedošlo k napíchnutí cévy. Pokud uvidíte ve stříkačce krev, vyjměte jehlu a vpíchněte ji znovu do jiného místa.
- Píst stlačujte pomalu a rovnoměrně za stálého držení kožní řasy, dokud není aplikována celá dávka a píst již více nejde stlačit. Píst držte stále palcem!
- Aplikujte pouze dávku, kterou Vám lékař předepsal.
- Po aplikaci tekutiny vyjměte injekční stříkačku z místa vpichu za stálého držení pístu palcem a pak kožní řasu uvolněte.
- Vložte použitou injekční stříkačku do odpadní nádoby. Používejte každou injekční stříkačku pouze pro jednu injekci.

Obrázek 6



Obrázek 7



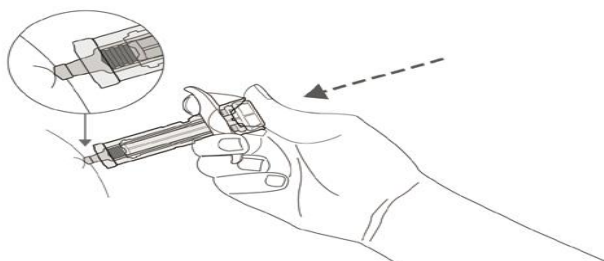
Předplněná injekční stříkačka s bezpečnostním krytem jehly

- Jehlu vpíchněte celou do kůže, jak Vám ukázala zdravotní sestra nebo lékař.
- Zlehka zatáhněte za píst, abyste se přesvědčil(a), že nebyla nabodnuta céva.
Pokud vidíte ve stříkačce krev, vytáhněte jehlu a znovu ji vpíchněte na jiném místě.
- Podejte pouze dávku stanovenou lékařem podle níže uvedených pokynů.

Krok 4: Injekce

Položte palec na píst. Stlačte píst a na konci injekce silně zatlačte, aby bylo zajištěno úplné vyprázdnění injekční stříkačky (viz obrázek 8). Kůži pevně držte, dokud není injekce dokončena.

Obrázek 8



Krok 5: Ochrana jehly

Bezpečnostní systém se aktivuje, jakmile je píst zcela stlačen:

- Držte stříkačku v klidu a pomalu zvedejte palec z pístu;
- Píst se spolu s palcem bude posouvat nahoru a pružina zatáhne jehlu z místa vpichu do ochranného krytu jehly (viz obrázek 9).

Obrázek 9



Pamatujte

Pokud budete mít jakékoli potíže, neostýchejte se prosím požádat o radu svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Likvidace použitých stříkaček

Bezpečnostní kryt jehly brání vzniku poranění píchnutím o jehlu po použití, a proto nejsou při likvidaci třeba žádná zvláštní opatření. Stříkačku likvidujte výhradně v souladu s pokyny vašeho lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Accofil, než jste měl(a)

Nezvyšujte si dávku, kterou Vám lékař předepsal. Jestliže jste použil(a) více přípravku Accofil, než jste měl(a), kontaktujte co nejdříve svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Accofil

Jestliže jste vynechal(a) injekci nebo si injekci podal(a) příliš malé množství, kontaktujte co nejdříve svého lékaře. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Prosím, sdělte svému lékaři ihned během léčby:

- jestliže se u Vás objeví alergická reakce zahrnující slabost, pokles krevního tlaku, potíže s dýcháním, otok obličeje (anafylaxe), kožní vyrážku, svědivou vyrážku (kopřivka), otok tváře, rtů, úst, jazyka nebo hrdla (angioedém) a dušnost (dyspnoe).
- jestliže se u Vás objeví kašel, horečka a potíže s dýcháním (dušnost), protože mohou být známkami syndromu dechové tísně dospělých (ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome).
- jestliže u Vás dojde k poškození ledvin (glomerulonefritidě). U pacientů léčených filgrastimem bylo pozorováno poškození ledvin. Pokud se u Vás objeví otok obličeje nebo kotníků, krev v moči nebo hnědě zbarvená moč nebo si všimnete, že močíte méně než obvykle, kontaktujte neprodleně svého lékaře.
- jestliže se u Vás objeví bolest v levém nadbřišku, bolest pod žebry na levé straně nebo v horní části ramene, protože to může souviset s problémy se slezinou (zvětšení sleziny [splenomegalie] nebo možné ruptury (protržení) sleziny).
- jestliže jste léčen(a) pro závažnou chronickou neutropenii a máte krev v moči (hematurii). Lékař Vám může pravidelně vyšetřovat moč, jestliže se u Vás objeví tento nežádoucí účinek nebo jestliže je ve Vaší moči nalezena bílkovina (proteinurie).
- jestliže máte některý z následujících nežádoucích účinků nebo jejich kombinací: otok nebo otoky, které mohou být spojeny s méně častým močením, potíže s dýcháním, otok břicha a pocit plnosti, a celkový pocit únavy. Tyto příznaky se obvykle rozvíjejí velmi rychle.

Může se jednat o příznaky onemocnění s názvem syndrom kapilárního úniku, který způsobuje průnik krve z drobných vlásečnic do těla, což vyžaduje okamžitou lékařskou pomoc.

- jestliže se u Vás vyskytne kombinace kterýchkoli z následujících příznaků:
 - horečka nebo třes nebo pocit silného chladu, vysoká srdeční frekvence, zmatenost nebo dezorientace, dušnost, velmi silná bolest nebo nepříjemné pocity a vlhké nebo zpotené dlaně.

Mohou to být příznaky stavu zvaného „seps“ (neboli také „otrava krve“), závažné infekce doprovázené zánětlivou odpovědí celého organismu, která může být život ohrožující a která vyžaduje neodkladnou lékařskou pomoc.

Častým nežádoucím účinkem při použití přípravku Accofil jsou bolesti ve svalu nebo kostech (muskuloskeletální bolesti), které lze zmírnit užíváním běžných přípravků na úlevu od bolesti (analgetik). U pacientů, kteří podstoupili transplantaci kmenových buněk nebo kostní dřeně, se může objevit reakce štěpu proti hostiteli (Graft versus Host Disease, GvHD) – to je reakce buněk dárce proti pacientovi, který dostal transplantát; známky a příznaky zahrnují vyrážku na dlaních nebo chodidlech a vředy a defekty v ústech, střevě, játrech, kůži, nebo očích, plicích, pochvě a kloubech.

U zdravých dárců kmenových buněk je pozorováno zvýšení počtu bílých krvinek (leukocytóza) a snížení počtu krevních destiček, které snižuje srážlivost krve (trombocytopenie); bude je sledovat Váš lékař.

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- zvracení
- pocit na zvracení
- neobvyklá ztráta nebo řidnutí vlasů (alopecie)
- únava
- bolestivost a otok výstelky trávicího ústrojí v rozsahu od dutiny ústní ke konečníku (zánět sliznic)
- snížení počtu krevních destiček, které snižuje srážlivost krve (trombocytopenie)
- nízký počet červených krvinek (anémie)
- horečka
- bolest hlavy
- průjem

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 ze 100 osob):

- zánět průdušek (bronchitida)
- infekce horních cest dýchacích
- infekce močových cest
- snížená chuť k jídlu
- potíže se spánkem (nespavost)
- závratě
- snížená citlivost
- brnění nebo necitlivost, zejména kůže
- nízký krevní tlak (hypotenze)
- vysoký krevní tlak (hypertenze)
- kašel
- vykašlávání krve (hemoptýza)
- bolest v ústech a hrdle
- krvácení z nosu (epistaxe)
- zácpa
- bolest v ústech
- zvětšení jater (hepatomegalie)
- vyrážka
- zarudnutí kůže (erytém)
- svalové křeče
- bolest při močení (dysurie)
- bolest na hrudi
- bolest
- celková slabost (astenie)
- malátnost
- otok rukou a chodidel (periferní otok)
- zvýšená hladina některých enzymů v krvi
- změny chemického složení krve
- transfuzní reakce

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 1000 osob l):

- zvýšená hladina bílých krvinek (leukocytóza)

- alergická reakce (přecitlivělost)
- odmítnutí transplantované kostní dřeně (reakce štěpu proti hostiteli)
- vysoká hladina kyseliny močové v krvi, která může způsobit dnu (hyperurikémie) (zvýšenou hladinu kyseliny močové v krvi)
- poškození jater způsobené bloádou malých žil v játrech
- selhávání funkce plic
- otok a/nebo tekutina na plicích (plicní edém)
- zánět plic (intersticiální plicní nemoc)
- abnormální rentgen plic (plicní infiltrace)
- krvácení z plic
- nedostatečná absorpce kyslíku v plicích (hypoxie)
- vyrážka s tvorbou pupínků na kůži (makulopapulární vyrážka)
- onemocnění, které způsobuje, že se snižuje hustota kostní tkáně, kosti jsou slabší, křehčí a zvyšuje se pravděpodobnost vzniku zlomenin (osteoporóza)
- reakce v místě vpichu

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 000 osob):

- zánět aorty (velké krevní cévy, která vede krev ze srdce do těla), viz bod 2.
- silná bolest kostí, na hrudi, střev nebo kloubů (krize srpkovité anémie)
- náhlá život ohrožující alergická reakce (anafylaktická reakce)
- bolesti a otoky kloubů podobné dně (pseudodna)
- změna hospodaření těla s tekutinami, která může mít za následek otoky
- zánět krevních cév v kůži (kožní vaskulitida)
- švestkově zbarvené, vyvýšené, bolestivé vředy na končetinách a někdy na obličeji a krku s horečkou (Sweetův syndrom)
- zhoršení revmatoidní artritidy
- neobvyklý nález v moči
- snížená hustota kostí
- tvorba krvinek mimo kostní dřeň (extramedulární krvetvorba)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Accofil uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a předplněné injekční stříkačce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Předplněná injekční stříkačka může být vyndána z chladničky a ponechána při pokojové teplotě (nepřevyšující 25 °C) nejvýše jednou na dobu maximálně 15 dnů, která končí vyznačeným datem uplynutí použitelnosti. Po uplynutí této doby nesmí být přípravek znovu vrácen do chladničky, ale musí být zlikvidován.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nepoužívejte přípravek Accofil, pokud si všimnete, že je zakalený, je zbarven nebo v něm jsou přítomny částice.

Nenasazujte kryt zpět na použité jehly, neboť se můžete náhodně píchnout. Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Accofil obsahuje

- Léčivou látkou je filgrastim. Jedna předplněná injekční stříkačka o obsahu 0,5 ml obsahuje 30 MU (300 mikrogramů filgrastimu, což odpovídá 0,6 mg/ml.
- Dalšími složkami jsou kyselina octová, hydroxid sodný, sorbitol (E420), polysorbát 80 a voda pro injekci.

Jak přípravek Accofil vypadá a co obsahuje toto balení

Accofil je čirý bezbarvý injekční nebo infuzní roztok v předplněné injekční stříkačce s jehlou na těle stříkačky s vytištěnou stupnicí 1/40 od 0,1 ml až do 1 ml. Předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,5 ml roztoku.

Accofil je k dispozici v baleních obsahujících 1, 3, 5, 7 a 10 předplněných injekčních stříkaček s nebo bez předepnutého bezpečnostního krytu jehly alkoholové tampony.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Accord Healthcare Single Member S.A.,
64th Km National Road Athens Lamia, Schimatari,
32009, Řecko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO /
PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

Řecko
Win Medica A.E.
Tel: +30 210 7488 821

Tato příbalová informace byla naposledy revidována:

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky:

Accofil neobsahuje žádné konzervační látky. Vzhledem k možnému riziku mikrobiální kontaminace jsou injekce přípravku Accofil určeny pouze k jednomu použití.

Náhodná expozice teplotám pod bodem mrazu na dobu až 48 hodin nemá nepříznivý účinek na stabilitu přípravku Accofil. Jestliže expozice trvala déle než 48 hodin nebo přípravek Accofil zmrznul více než jednou, NESMÍ se použít.

Aby se zlepšila sledovatelnost faktorů stimulujících kolonie granulocytů má se v dokumentaci pacienta zřetelně zaznamenat název podaného přípravku (Accofil) a číslo šarže.

Accofil se nesmí ředit roztokem chloridu sodného. Tento přípravek nesmí být míchán s jinými léčivými přípravky, s výjimkou těch, které jsou uvedeny dále. Naředěný filgrastim se může adsorbovat na skle a plastech, pokud není ředěný, jak je uvedeno níže.

Pokud je to třeba, může se Accofil ředit 5% roztokem glukózy. V žádném případě se nedoporučuje ředit na konečnou koncentraci nižší než 0,2 MU/ml (2 mikrogramy/ml).

Roztok je třeba před použitím vizuálně zkontrolovat. Použít lze pouze čirý roztok bez částic.

Pacientům léčeným filgrastimem zředěným na koncentrace nižší než 1,5 MU/ml (15 mikrogramů/ml) je třeba přidat lidský sérový albumin (HSA, human serum albumin) k dosažení konečné koncentrace 2 mg/ml. Příklad: V konečném injekčním objemu 20 ml mají být celkové dávky filgrastimu nižší než 30 MU (300 mikrogramů) podány až po přidání 0,2 ml 20% (200 mg/ml) roztoku lidského albuminu.

Pokud je Accofil naředěn 5% roztokem glukózy, je kompatibilní se sklem a s různými plasty včetně polyvinylchloridu, polyolefinu (kopolymeru polypropylenu a polyethylenu) a polypropylenu.

Po naředění

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím naředěných infuzních roztoků byla prokázána na dobu 30 hodin při teplotě 25 °C ± 2 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 30 hodin při teplotě 25 °C ± 2 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Používání předplněné injekční stříkačky s bezpečnostním krytem jehly

Bezpečnostní kryt jehly překrývá jehlu po aplikaci, aby zabránil zranění píchnutím jehlou. Tím nijak neruší normální zacházení se stříkačkou. Tlačte na píst a na konci injekce **pevně zatlačte**, aby bylo zajištěno úplné vyprázdnění injekční stříkačky. Kůži pevně držte, dokud není injekce dokončena. Držte stříkačku v klidu a pomalu zvedejte palec z pístu. Píst se spolu s palcem bude posouvat nahoru a pružina zatáhne jehlu z místa vpichu do ochranného krytu jehly.

Používání předplněné injekční stříkačky bez bezpečnostního krytu jehly

Podejte dávku standardním způsobem.

Nepoužívejte předplněnou injekční stříkačku, pokud spadla na tvrdý povrch.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Accofil 48 MU/0,5 ml (0,96 mg/ml) injekční/infuzní roztok v předplněné injekční stříkačce filgrastim

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Accofil a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Accofil používat
3. Jak se přípravek Accofil používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Accofil uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Accofil a k čemu se používá

Co je přípravek Accofil

Přípravek Accofil je růstový faktor bílých krvinek (faktor stimulující kolonie granulocytů) a patří do skupiny léčiv zvaných cytokiny. Růstové faktory jsou bílkoviny, které přirozeně produkuje lidské tělo, ale mohou být také vyrobeny pomocí biotechnologie pro použití jako léčivo. Přípravek Accofil funguje tak, že podporuje kostní dřeň k tvorbě většího množství bílých krvinek.

Snížení počtu bílých krvinek (neutropenie) může nastat z různých důvodů a způsobí, že Vaše tělo má nižší schopnost boje s infekcí. Accofil stimuluje kostní dřeň (tkáň, kde se tvoří nové krvinky) k vyšší produkci bílých krvinek, které pomáhají bojovat s infekcí.

Přípravek Accofil lze používat k následujícím účelům:

- ke zvýšení počtu bílých krvinek po chemoterapii, čímž pomáhá v obraně před infekcemi;
- ke zvýšení počtu bílých krvinek po transplantaci kostní dřeně, čímž pomáhá v obraně před infekcemi;
- před chemoterapií ve vysokých dávkách, čímž podporuje kostní dřeň k větší produkci kmenových buněk, které Vám mohou být odebrány a vráceny po léčbě zpět. Tyto buňky mohou být odebrány buď od Vás, nebo od dárce. Kmenové buňky se poté vrátí zpět do kostní dřeně a vytváří krvinky;
- ke zvýšení počtu bílých krvinek, pokud trpíte těžkou chronickou neutropenií, čímž pomáhá v obraně před infekcemi;
- u pacientů s pokročilou HIV infekcí, což pomáhá snížit riziko infekcí.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Accofil používat

Nepoužívejte Accofil,

- jestliže jste alergický(á) na filgrastim nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Accofil se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

Před zahájením léčby informujte svého lékaře, pokud máte:

- srpkovitou anémii, neboť přípravek Accofil může způsobit krizi srpkovité anémie.
- osteoporózu (onemocnění kostí).

Během léčby přípravkem Accofil okamžitě informujte svého lékaře, pokud:

- budete mít bolest v levém nadbřišku, bolest pod žebry na levé straně nebo v horní části levého ramena (mohou to být příznaky zvětšení sleziny [splenomegalie] nebo možné ruptury (protržení) sleziny).
- zaznamenáte neobvyklé krvácení nebo tvorbu modřin (mohou to být příznaky sníženého počtu krevních destiček neboli trombocytopenie) se sníženou srážlivostí krve.
- se u Vás projeví náhlé známky alergie, jako je vyrážka, svědění nebo kopřivka, otok obličeje, rtů, jazyka nebo jiných částí těla, dušnost, sípot nebo potíže s dýcháním, neboť to mohou být známky závažné alergické reakce (přecitlivělost).
- budete mít otok obličeje nebo kotníků, krev v moči nebo hnědě zbarvenou moč nebo si povšimnete, že močíte méně než obvykle (glomerulonefritida, zánětlivé onemocnění ledvin).
- máte příznaky zánětu aorty (velké krevní cévy, která vede krev ze srdce do těla) byl u pacientů s nádorovým onemocněním i zdravých dárců hlášen vzácně. Mezi příznaky patří horečka, bolest břicha, malátnost, bolest zad a zvýšené zánětlivé ukazatele. Pokud se u Vás tyto příznaky objeví, upozorněte na to svého lékaře.

Ztráta odpovědi na filgrastim

Jestliže u Vás dojde ke ztrátě odpovědi nebo selhání schopnosti udržet odpověď na léčbu filgrastimem, Váš lékař vyšetří důvody tohoto stavu, včetně toho, zda u Vás nedošlo k tvorbě protilátek, které neutralizují působení filgrastimu.

Váš lékař Vás bude možná chtít pečlivě sledovat, viz bod 4.4 příbalové informace.

Pokud jste pacient s těžkou chronickou neutropenií, může u Vás hrozit riziko vzniku nádorového onemocnění krve (leukémie, myelodysplastický syndrom [MDS]). Měl(a) byste se poradit se svým lékařem ohledně rizik vzniku nádorového onemocnění krve a toho, jaká vyšetření mají být provedena. Pokud u Vás dojde k rozvoji nádorového onemocnění krve, nebo je pravděpodobné, že může dojít k jeho rozvoji, neměl(a) byste přípravek Accofil používat, pokud od svého lékaře neobdržíte jiné pokyny.

Jestliže jste dárce/dárkyní kmenových buněk, musíte být ve věku mezi 16 a 60 lety.

Bud'te zvlášt' opatrní ohledně dalších přípravků stimulujících bílé krvinky.

Přípravek Accofil patří do skupiny přípravků, které stimulují tvorbu bílých krvinek. Zdravotnický personál, který Vám poskytuje péči, má vždy přesně zaznamenat název přípravku, který je Vám podáván.

Další léčivé přípravky a Accofil

Přípravek Accofil nemáte dostávat v průběhu 24 hodin před chemoterapií a 24 hodin po chemoterapii.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste v nedávné době užívala nebo které možná budete užívat, včetně léků dostupných bez lékařského předpisu.

Těhotenství a kojení

Přípravek Accofil nebyl hodnocen u těhotných nebo kojících žen.

Přípravek Accofil se v těhotenství nedoporučuje.

Je důležité, abyste sdělila svému lékaři, jestliže:

- jste těhotná nebo kojíte,
- domníváte se, že můžete být těhotná, nebo
- plánujete otěhotnět.

Pokud během léčby přípravkem Accofil otěhotníte, sdělte to, prosím, svému lékaři.

Pokud Váš lékař neurčí jinak, musíte během používání přípravku Accofil přestat kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Accofil může mít mírný vliv na Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Tento přípravek může způsobit závratě. Doporučuje se však počkat a zjistit, jak se budete cítit po podání přípravku Accofil dříve, než začnete řídit nebo obsluhovat stroje.

Accofil obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek také obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě "bez sodíku".

Accofil obsahuje sorbitol

Tento léčivý přípravek obsahuje 50 mg sorbitolu v jednom ml.

Sorbitol je zdrojem fruktózy. Pokud máte (nebo Vaše dítě má) vrozenou nesnášenlivost fruktózy, což je vzácné genetické onemocnění, nesmí Vám (nebo Vašemu dítěti) být tento léčivý přípravek podán. Pacienti s vrozenou nesnášenlivostí fruktózy nejsou schopni rozložit fruktózu, což může způsobit závažné nežádoucí účinky.

Informujte lékaře před zahájením léčby tímto přípravkem, pokud máte (nebo Vaše dítě má) vrozenou nesnášenlivost fruktózy nebo pokud Vaše dítě nemůže jíst sladké potraviny nebo pít sladké nápoje, protože mu to způsobuje pocit na zvracení, zvracení nebo nepříjemné pocity jako nadýmání, žaludeční křeče nebo průjem.

Alergie na přírodní kaučuk (latex). Kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní pryž (derivát latexu), která může způsobit závažnou alergickou reakci.

3. Jak se přípravek Accofil používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem.

Jak se přípravek Accofil podává a kolik bych ho měl(a) užívat?

Přípravek Accofil se obvykle podává každý den injekčně do podkožní tkáně (tzv. subkutánní injekce). Lze jej rovněž podávat každý den pomalou injekcí do žíly (tzv. intravenózní infuze). Obvyklá dávka se liší podle Vašeho onemocnění a hmotnosti. Lékař Vám sdělí, kolik přípravku Accofil máte užívat.

Pacienti po transplantaci kostní dřeně po chemoterapii:

Dostanete normálně svou první dávku přípravku Accofil alespoň 24 hodin po chemoterapii a alespoň 24 hodin po transplantaci kostní dřeně.

Vy nebo Vaši pečovatelé se můžete naučit podávat podkožní injekce, abyste si mohli léčbu podávat doma sami. Neprovádějte to však, dokud Vás v tom nezaškolil Váš poskytovatel zdravotní péče.

Jak dlouho budu muset přípravek Accofil používat?

Bude nutné, abyste používal(a) přípravek Accofil, dokud nebude počet Vašich bílých krvinek normální. Budou prováděna pravidelná vyšetření krve pro sledování počtu bílých krvinek ve Vašem těle. Váš lékař Vám řekne, jak dlouho bude nutné užívat přípravek Accofil.

Použití u dětí

Přípravek Accofil se používá k léčbě dětí, které jsou léčeny chemoterapií nebo které mají závažný nízký počet bílých krvinek (neutropenie). Dávky pro děti, které dostávají chemoterapii, jsou stejné jako pro dospělé.

Informace pro samostatnou aplikaci injekce

V této části najdete informace o tom, jakým způsobem si sám(sama) můžete aplikovat injekce přípravku Accofil. Je důležité, abyste se nesnažil(a) injekci aplikovat sám(sama), pokud Vám to názorně nepředvedl Váš lékař nebo zdravotní sestra. Pokud si nejste jistý(á), jak si máte injekci sám(sama) aplikovat, nebo máte jakékoli dotazy, požádejte o pomoc svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Jakým způsobem si mohu přípravek Accofil sám(sama) aplikovat?

Injekci je potřeba aplikovat do tkáně přímo pod kůži. Tento způsob se nazývá podkožní (subkutánní) injekce. Injekci si budete muset aplikovat každý den přibližně ve stejnou dobu.

Vybavení nezbytné pro podání injekce

K samostatné aplikaci podkožní injekce budete potřebovat následující:

- předplněnou injekční stříkačku přípravku Accofil
- alkoholový vatový tampon nebo jiný podobný desinfekční prostředek

Co si mám přichystat, abych si mohl(a) sám(sama) podat podkožní injekci přípravku Accofil?

Chránič jehly musí zůstat nasazený na stříkačce až do doby těsně před tím, než budete připraven(a) si injekci podat.

- a. Předplněnou injekční stříkačku s přípravkem Accofil vyjměte z chladničky.
- b. Zkontrolujte datum použitelnosti přípravku, uvedené na štítku předplněné injekční stříkačky (EXP). Přípravek nepoužívejte po uplynutí posledního dne uvedeného měsíce nebo pokud byl uchováván mimo chladničku déle než 15 dní či byla jinak překročena doba použitelnosti.
- c. Zkontrolujte vzhled přípravku. Roztok musí být čirý a bezbarvý. Pokud roztok obsahuje volné částičky, nesmíte ho použít.
- d. Pro pohodlnější aplikaci, ponechte předplněnou injekční stříkačku 30 minut při pokojové teplotě, aby se ohřála, nebo podržte stříkačku několik minut v ruce. Jiným způsobem přípravek Accofil neohřívajte (například *neohřívajte* ho v mikrovlnné troubě nebo horké vodě).
- e. **Důkladně si umyjte ruce.**

- f. Najděte si pohodlné, dobře osvětlené místo a všechny potřebné pomůcky si rozmístěte tak, abyste na ně dosáhl(a) (předplněnou stříkačku s přípravkem Accofil a alkoholový tampon).

Jak si připravit injekci přípravku Accofil

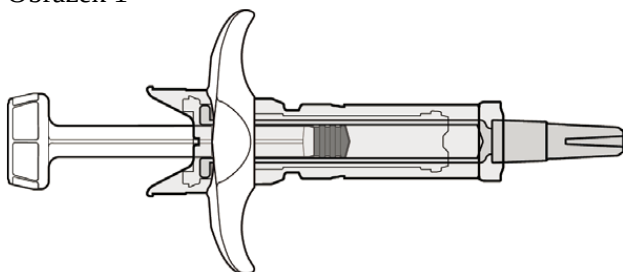
Před aplikací injekce Accofilu učiňte následující kroky.

Nepoužívejte předplněnou injekční stříkačku, pokud spadla na tvrdý povrch.

Krok 1: Zkontrolujte integritu systému

1. Ověřte, zda je systém neporušený/nepoškozený. Nepoužívejte výrobek, pokud zjistíte jakékoli poškození (poškození injekční stříkačky nebo ochranného krytu jehly) nebo ztrátu součástí nebo pokud je ochranný kryt jehly před použitím v bezpečné poloze, jak je znázorněno na obrázku 9, protože to znamená, že systém již fungoval. Obecně by se produkt neměl používat, pokud neodpovídá obrázku 1. Pokud ano, zlikvidujte produkt v nádobě pro biologický odpad (ostré předměty).

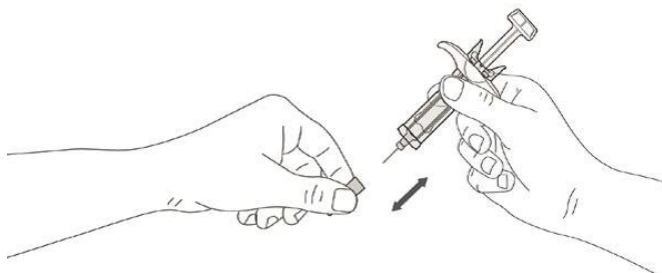
Obrázek 1



Krok 2: Odstraňte kryt jehly

1. Odstraňte ochranný kryt, jak je znázorněno na obrázku 2. Držte tělo ochranného krytu jehly v jedné ruce tak, aby konec jehly směřoval od vás a nedotýkal se vodícího drátu. Druhou rukou rovně stáhněte kryt jehly. Po odstranění kryt jehly vyhoďte do nádoby na biohazard (ostré předměty).
2. Můžete si všimnout malé vzduchové bubliny v předplněné injekční stříkačce. Nemusíte odstranit vzduchovou bublinu před aplikací. Injekování roztoku se vzduchovou bublinou je neškodné.
3. Stříkačka může obsahovat více tekutiny, než potřebujete. Pomocí objemové stupnice na stříkačce odměřte správnou dávku přípravku Accofil, kterou Vám předepsal Váš lékař. Vystříknete zbylé množství tekutiny stlačením pístu k číslu (ml) na stříkačce, které odpovídá předepsané dávce.
4. Znovu zkontrolujte, zda injekční stříkačka obsahuje správnou dávku přípravku Accofil.
5. Nyní můžete předplněnou stříkačku použít.

Obrázek 2

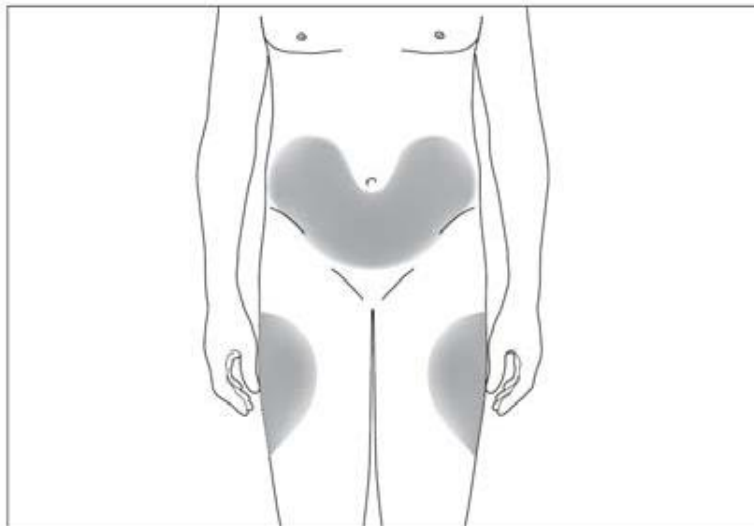


Kam si mám injekci aplikovat?

Nejvhodnějšími místy pro aplikaci injekce jsou:

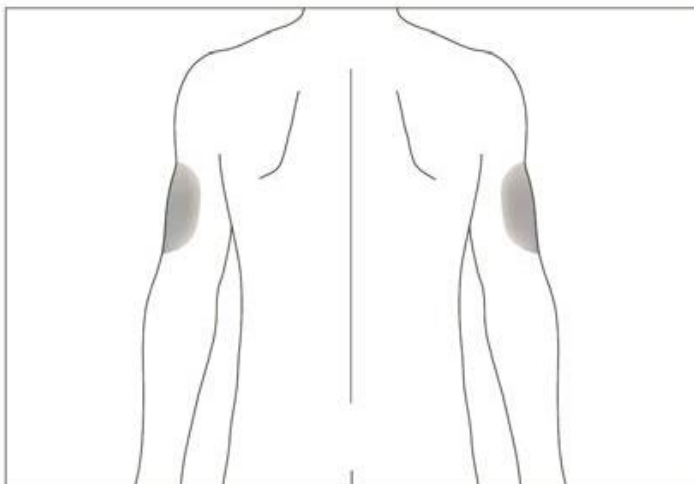
- horní plocha stehen
- břicho, vyjma oblasti kolem pupku (viz obrázek 3).

Obrázek 3



Pokud Vám injekci aplikuje někdo jiný, může využít také zadní plochu paží (viz obrázek 4).

Obrázek 4



Místa aplikace je lépe každý den střídat a předejít tím vzniku bolestivosti na kterémkoli z míst.

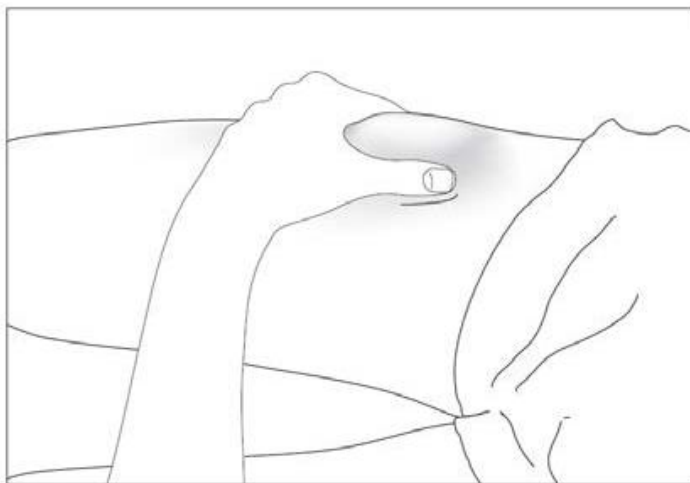
Krok 3: Vpíchněte jehlu

- Jednou rukou lehce sevřete kůži v místě vpichu;
- Druhou rukou zasuňte jehlu do místa vpichu, aniž byste se dotkli hlavy pístu (pod úhlem 45-90 stupňů). (viz obrázky 6 a 7).

Jak si mám injekci aplikovat?

Místo aplikace injekce dezinfikujte pomocí alkoholového vatového tamponu a volně, bez mačkání, uchopte mezi palec a ukazováček kožní řasu (viz obrázek 5).

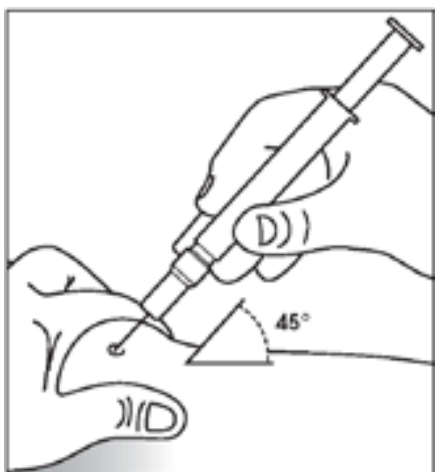
Obrázek 5



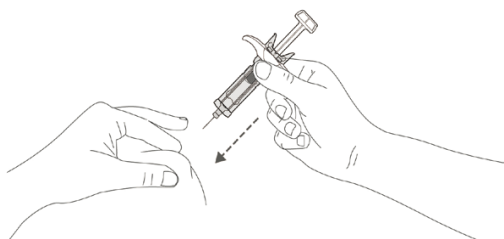
Předplněná injekční stříkačka bez bezpečnostního krytu

- Zaveďte jehlu plně do kůže, jak Vám to ukáže zdravotní sestra nebo lékař (viz obr. 6).
- Mírně zatáhněte za píst. Zkontrolujete tak, zda nedošlo k napíchnutí cévy. Pokud uvidíte ve stříkačce krev, vyjměte jehlu a vpíchněte ji znovu do jiného místa.
- Píst stlačujte pomalu a rovnoměrně za stálého držení kožní řasy, dokud není aplikována celá dávka a píst již více nejde stlačit. Píst držte stále palcem!
- Aplikujte pouze dávku, kterou Vám lékař předepsal.
- Po aplikaci tekutiny vyjměte injekční stříkačku z místa vpichu za stálého držení pístu palcem a pak kožní řasu uvolněte.
- Vložte použitou injekční stříkačku do odpadní nádoby. Používejte každou injekční stříkačku pouze pro jednu injekci.

Obrázek 6



Obrázek 7



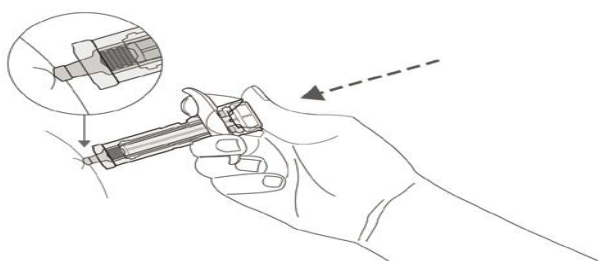
Předplněná injekční stříkačka s bezpečnostním krytem jehly

- Jehlu vpíchněte celou do kůže, jak Vám ukázala zdravotní sestra nebo lékař.
- Zlehka zatáhněte za píst, abyste se přesvědčil(a), že nebyla nabodnuta céva.
Pokud vidíte ve stříkačce krev, vytáhněte jehlu a znovu ji vpíchněte na jiném místě.
- Podejte pouze dávku stanovenou lékařem podle níže uvedených pokynů.

Krok 4: Injekce

Položte palec na hlavu pístu. Stiskněte píst a na konci stříkačky silně zatlačte, aby bylo zajištěno dokončení vyprázdnění injekční stříkačky (viz obrázek 8). Kůži pevně držte, dokud není injekce dokončena.

Obrázek 8



Krok 5: Ochrana jehly

Bezpečnostní systém se aktivuje, jakmile je píst zcela stlačen:

- Udržujte stříkačku v klidu a pomalu zvedněte palec z hlavy pístu;
- Píst se palcem posune nahoru a pružina zatáhne jehlu z místa do ochranného krytu jehly (viz obrázek 9).

Obrázek 9



Pamatujte

Pokud budete mít jakékoli potíže, neostýchejte se prosím požádat o radu svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Likvidace použitých stříkaček

Bezpečnostní kryt jehly brání vzniku poranění píchnutím o jehlu po použití, a proto nejsou při likvidaci třeba žádná zvláštní opatření. Stříkačku likvidujte výhradně v souladu s pokyny vašeho lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Accofil, než jste měl(a)

Nezvyšujte si dávku, kterou Vám lékař předepsal. Jestliže jste použil(a) více přípravku Accofil, než jste měl(a), kontaktujte co nejdříve svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Accofil

Jestliže jste vynechal(a) injekci nebo si injekcí podal(a) příliš malé množství, kontaktujte co nejdříve svého lékaře. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Prosím, sdělte svému lékaři ihned během léčby:

- jestliže se u Vás objeví alergická reakce zahrnující slabost, pokles krevního tlaku, potíže s dýcháním, otok obličeje (anafylaxe), kožní vyrážku, svědivou vyrážku (kopřivka), otok tváře, rtů, úst, jazyka nebo hrdla (angioedém) a dušnost (dyspnoe).
- jestliže se u Vás objeví kašel, horečka a potíže s dýcháním (dušnost), protože mohou být známkami syndromu dechové tísně dospělých (ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome).
- jestliže u Vás dojde k poškození ledvin (glomerulonefritidě). U pacientů léčených přípravkem Accofil bylo pozorováno poškození ledvin. Pokud se u Vás objeví otok obličeje nebo kotníků, krev v moči nebo hnědě zbarvená moč nebo si všimnete, že močíte méně než obvykle, kontaktujte neprodleně svého lékaře.
- jestliže se u Vás objeví bolesti v levém nadbřišku, bolest pod žebry na levé straně nebo v horní části ramene, protože to může souviset s problémy se slezinou (zvětšení sleziny [splenomegalie] nebo možné ruptury (protržení) sleziny).
- jestliže jste léčen(a) pro závažnou chronickou neutropenii a máte krev v moči (hematurii). Lékař Vám může pravidelně vyšetřovat moč, jestliže se u Vás objeví tento nežádoucí účinek nebo jestliže je ve Vaší moči nalezena bílkovina (proteinurie).
- jestliže máte některý z následujících nežádoucích účinků nebo jejich kombinací: otok nebo otoky, které mohou být spojeny s méně častým močením, potíže s dýcháním, otok břicha a pocit plnosti, a celkový pocit únavy. Tyto příznaky se obvykle rozvíjejí velmi rychle.

Může se jednat o příznaky onemocnění s názvem syndrom kapilárního úniku, který způsobuje průnik krve z drobných vlásečnic do těla, což vyžaduje okamžitou lékařskou pomoc.

- jestliže se u Vás vyskytne kombinace kterýchkoli z následujících příznaků:
 - horečka nebo třes nebo pocit silného chladu, vysoká srdeční frekvence, zmatenost nebo ztráta orientace, dušnost, velmi silná bolest nebo nepříjemné pocity a vlhké nebo zpocené dlaně.

Mohou to být příznaky stavu zvaného „seps“ (neboli také „otrava krve“), závažné infekce projevující se celkovou tělesnou zánětlivou odpovědí, která může být život ohrožující a která vyžaduje neodkladnou lékařskou pomoc.

Častým nežádoucím účinkem při použití přípravku Accofil jsou bolesti ve svazech nebo kostech (muskuloskeletální bolesti), které lze zmírnit užíváním běžných přípravků na úlevu od bolesti (analgetik). U pacientů, kteří podstoupili transplantaci kmenových buněk nebo kostní dřeně, se může objevit reakce štěpu proti hostiteli (Graft versus Host Disease, GvHD) – to je reakce buněk dárce proti pacientovi, který dostal transplantát; známky a příznaky zahrnují vyrážku na dlaních nebo chodidlech a vředy a defekty v ústech, střevě, játrech, kůži, nebo očích, plicích, pochvě a kloubech.

U zdravých dárců kmenových buněk je pozorováno zvýšení počtu bílých krvinek (leukocytóza) a snížení počtu krevních destiček, které snižuje srážlivost krve (trombocytopenie); bude je sledovat Váš lékař.

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- zvracení
- pocit na zvracení
- neobvyklá ztráta nebo řídnutí vlasů (alopecie)
- únava
- bolestivost a otok výstelky trávicího ústrojí v rozsahu od dutiny ústní ke konečníku (zánět sliznic)
- snížení počtu krevních destiček, které snižuje srážlivost krve (trombocytopenie)
- nízký počet červených krvinek (anémie)
- horečka (pyrexie)
- bolest hlavy
- průjem

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 ze 100):

- zánět průdušek (bronchitida)
- infekce horních cest dýchacích
- infekce močových cest
- snížená chuť k jídlu
- potíže se spaním (insomnie)
- závratě
- snížená citlivost (hypoestézie)
- brnění nebo necitlivost, zejména kůže (parestézie)
- nízký krevní tlak (hypotenze)
- vysoký krevní tlak (hypertenze)
- kašel
- vykašlávání krve (hemoptýza)
- bolest v ústech a hrdle (orofaryngeální bolest)
- krvácení z nosu (epistaxe)
- zácpa
- bolest v ústech
- zvětšení jater (hepatomegalie)
- vyrážka
- zarudnutí kůže (erytém)
- svalové křeče
- bolest při močení (dysurie)
- bolest na hrudi
- bolest

- celková slabost (astenie)
- celkový pocit nemoci (malátnost)
- otok rukou a chodidel (periferní otok)
- zvýšená hladina některých enzymů v krvi
- změny chemického složení krve
- transfuzní reakce

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 1000 osob):

- zvýšená hladina bílých krvinek (leukocytóza)
- alergická reakce (hypersenzitivita)
- odmítnutí transplantované kostní dřeně (reakce štěpu proti hostiteli)
- vysoká hladina kyseliny močové v krvi, která může způsobit dnu (hyperuricémii) (zvýšenou hladinu kyseliny močové v krvi)
- poškození jater způsobené ucpaním malých žil v játrech (venookluzivní onemocnění)
- plíce nepracují, jak by měly, což způsobuje dušnost (respirační selhání)
- otok plic a/nebo tekutina na plicích (plicní edém)
- zánět plic (intersticiální plicní nemoc)
- abnormální rentgen plic (plicní infiltráty)
- krvácení z plic (plicní hemoragie)
- nedostatečná absorpce kyslíku v plicích (hypoxie)
- pupínky na kůži (makulopapulární vyrážka)
- onemocnění, které způsobuje, že kosti jsou méně husté, a způsobuje jejich slabost, křehkost a pravděpodobnost vzniku zlomenin (osteoporóza)
- reakce v místě vpichu

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 000 osob):

- zánět aorty (velké krevní cévy, která vede krev ze srdce do těla), viz bod 2.
- silná bolest kostí, hrudníku, střev nebo kloubů (krize srpkovité anémie)
- náhlá život ohrožující alergická reakce (anafylaktická reakce)
- bolesti a otoky kloubů podobné dně (pseudodna)
- změna způsobu, jakým Vaše tělo hospodaří s tekutinami, která může mít za následek opuchlost
- zánět krevních cév v kůži (kožní vaskulitida)
- švestkově zbarvené, vyvýšené, bolestivé vředy na končetinách a někdy na obličeji a krku s horečkou (Sweetův syndrom)
- zhoršení revmatoidní artritidy
- neobvyklá změna moči
- snížená hustota kostí
- tvorba krvinek mimo kostní dřeň (extramedulární krvetvorba)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Accofil uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a předplněné injekční stříkačce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Předplněná injekční stříkačka může být vyndána z chladničky a ponechána při pokojové teplotě (nepřevyšující 25 °C) nejvýše jednou na dobu maximálně 15 dnů, která končí vyznačeným datem uplynutí použitelnosti. Po uplynutí této doby nesmí být přípravek znovu vrácen do chladničky, ale musí být zlikvidován.

Nepoužívejte přípravek Accofil, pokud si všimnete, že je zakalený, je zbarven nebo v něm jsou přítomny částice.

Nenasazujte kryt zpět na použité jehly, neboť se můžete náhodně píchnout. Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Accofil obsahuje

- Léčivou látkou je filgrastim. Jedna předplněná injekční stříkačka o obsahu 0,5 ml obsahuje 48 MU (480 mikrogramů) filgrastimu, což odpovídá 0,96 mg/ml.
- Dalšími složkami jsou kyselina octová, hydroxid sodný, sorbitol (E 420), polysorbát 80 a voda pro injekci.

Jak přípravek Accofil vypadá a co obsahuje toto balení

Accofil je čirý bezbarvý injekční nebo infuzní roztok v předplněné injekční stříkačce s jehlou na těle stříkačky s vytištěnou stupnicí 1/40 od 0,1 ml až do 1ml. Předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,5 ml roztoku.

Accofil je k dispozici v baleních obsahujících 1, 3, 5, 7 a 10 předplněných injekčních stříkaček s nebo bez předepnutého bezpečnostního krytu jehly a alkoholové tampony.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Accord Healthcare Single Member S.A.,
64th Km National Road Athens Lamia, Schimatari,
32009, Řecko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO /
PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

Řecko
Win Medica A.E.
Tel: +30 210 7488 821

Tato příbalová informace byla naposledy revidována:

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky:

Accofil neobsahuje žádné konzervační látky. Vzhledem k možnému riziku mikrobiologické kontaminace jsou stříkačky Accofil určeny jen k jednorázovému použití.

Náhodná expozice teplotám pod bodem mrazu na dobu až 48 hodin nemá nepříznivý účinek na stabilitu přípravku Accofil. Jestliže expozice trvala déle než 48 hodin nebo přípravek Accofil zmrznul více než jednou, NESMÍ se použít.

Aby se zlepšila sledovatelnost faktorů stimulujících kolonie granulocytů mají být v dokumentaci pacienta přehledně zaznamenány název podaného přípravku (Accofil) a číslo šarže.

Accofil se nesmí ředit roztokem chloridu sodného. Tento přípravek nesmí být míchán s jinými léčivými přípravky, s výjimkou těch, které jsou uvedeny dále. Naředěný filgrastim se může adsorbovat na skle a plastech, pokud není ředěný, jak je uvedeno níže.

Pokud je to třeba, může se Accofil naředit 5% roztokem glukózy. V žádném případě se nedoporučuje ředit na konečnou koncentraci nižší než 0,2 MU/ml (2 mikrogramy/ml).

Roztok je třeba před použitím vizuálně zkontrolovat. Použít lze pouze čirý roztok bez částic.

Pacientům léčeným filgrastimem zředěným na koncentrace nižší než 1,5 MU/ml (15 mikrogramů/ml) je třeba přidat lidský sérový albumin (HSA, human serum albumin) k dosažení konečné koncentrace 2 mg/ml. Příklad: V konečném injekčním objemu 20 ml mají být celkové dávky filgrastimu nižší než 30 MU (300 mikrogramů) podány až po přidání 0,2 ml 20% (200 mg/ml) roztoku lidského albuminu.

Pokud je Accofil naředěn 5% roztokem glukózy, je kompatibilní se sklem a s různými plasty včetně polyvinylchloridu, polyolefinu (kopolymeru polypropylenu a polyethylenu) a polypropylenu.

Po naředění

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím naředěných infuzních roztoků byla prokázána na dobu 30 hodin při teplotě 25 °C ± 2 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 30 hodin při teplotě 25 °C ± 2 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Používání předplněné injekční stříkačky s bezpečnostním krytem jehly

Bezpečnostní kryt jehly zakrývá jehlu po aplikaci, aby zabránil zranění píchnutím jehlou. Tím nijak neruší normální zacházení se stříkačkou. Tlačte na píst a na konci injekce **pevně zatlačte**, aby bylo zajištěno úplné vyprázdnění injekční stříkačky. Kůži pevně držte, dokud není injekce dokončena. Držte stříkačku v klidu a pomalu zvedejte palec z pístu. Píst se spolu s palcem bude posouvat nahoru a pružina zatáhne jehlu z místa vpichu do ochranného krytu jehly.

Používání předplněné injekční stříkačky bez bezpečnostního krytu jehly

Podejte dávku standardním způsobem.

Nepoužívejte předplněnou injekční stříkačku, pokud spadla na tvrdý povrch.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Accofil 12 MU/0,2 ml (0,6 mg/ml) injekční/infuzní roztok v předplněné injekční stříkačce filgrastim

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Accofil a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Accofil používat
3. Jak se přípravek Accofil používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Accofil uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Accofil a k čemu se používá

Co je přípravek Accofil

Přípravek Accofil je růstový faktor bílých krvinek (faktor stimulující kolonie granulocytů) a patří do skupiny léčiv zvaných cytokiny. Růstové faktory jsou bílkoviny, které přirozeně produkuje lidské tělo, ale mohou být také vyrobeny pomocí biotechnologie pro použití jako léčivo. Přípravek Accofil funguje tak, že podporuje kostní dřeň k tvorbě většího množství bílých krvinek.

Snížení počtu bílých krvinek (neutropenie) může nastat z různých důvodů a způsobí, že Vaše tělo má nižší schopnost boje s infekcí. Accofil stimuluje kostní dřeň (tkáň, kde se tvoří nové krvinky) k vyšší produkci bílých krvinek, které pomáhají bojovat s infekcí.

Přípravek Accofil lze používat k následujícím účelům:

- ke zvýšení počtu bílých krvinek po chemoterapii, čímž pomáhá v obraně před infekcemi;
- ke zvýšení počtu bílých krvinek po transplantaci kostní dřeně, čímž pomáhá v obraně před infekcemi;
- před chemoterapií ve vysokých dávkách, čímž podporuje kostní dřeň k větší produkci kmenových buněk, které Vám mohou být odebrány a vráceny po léčbě zpět. Tyto buňky mohou být odebrány buď od Vás, nebo od dárce. Kmenové buňky se poté vrátí zpět do kostní dřeně a vytváří krvinky;

- ke zvýšení počtu bílých krvinek, pokud trpíte těžkou chronickou neutropenií, čímž pomáhá v obraně před infekcemi;
- u pacientů s pokročilou HIV infekcí, což pomáhá snížit riziko infekcí.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Accofil používat

Nepoužívejte Accofil,

- jestliže jste alergický(á) na filgrastim nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Accofil se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

Před zahájením léčby informujte svého lékaře, **pokud máte:**

- srpkovitou anémii, neboť přípravek Accofil může způsobit krizi srpkovitých buněk
- osteoporózu (onemocnění kostí).

Během léčby přípravkem Accofil okamžitě informujte svého lékaře, pokud:

- budete mít bolest v levém nadbřišku, bolest pod žebry na levé straně nebo v horní části levého ramena (mohou to být příznaky zvětšení sleziny [splenomegalie] nebo možné ruptury (protržení) sleziny).
- zaznamenáte neobvyklé krvácení nebo tvorbu modřin (mohou to být příznaky sníženého počtu krevních destiček [trombocytopenie] se sníženou srážlivostí krve).
- se u Vás projeví náhlé známky alergie, jako je vyrážka, svědění nebo kopřivka, otok obličeje, rtů, jazyka nebo jiných částí těla, dušnost, sípot nebo potíže s dýcháním, neboť to mohou být známky závažné alergické reakce (přecitlivělost).
- budete mít otok obličeje nebo kotníků, krev v moči nebo hnědě zbarvenou moč nebo si všimnete, že močíte méně než obvykle (glomerulonefritida, zánětlivé onemocnění ledvin).
- máte příznaky zánětu aorty (velké krevní cévy, která vede krev ze srdce do těla) byl u pacientů s nádorovým onemocněním i zdravých dárců hlášen vzácně. Mezi příznaky patří horečka, bolest břicha, malátnost, bolest zad a zvýšené zánětlivé ukazatele. Pokud se u Vás tyto příznaky objeví, upozorněte na to svého lékaře.

Ztráta odpovědi na filgrastim

Jestliže u Vás dojde ke ztrátě odpovědi nebo selhání schopnosti udržet odpověď na léčbu filgrastimem, Váš lékař vyšetří důvody tohoto stavu, včetně toho, zda u Vás nedošlo k tvorbě protilátek, které neutralizují působení filgrastimu.

Váš lékař Vás bude možná chtít pečlivě sledovat, viz bod 4.4 příbalové informace.

Pokud jste pacient s těžkou chronickou neutropenií, může u Vás hrozit riziko vzniku nádorového onemocnění krve (leukémie, myelodysplastický syndrom [MDS]). Měl(a) byste se poradit se svým lékařem ohledně rizik vzniku nádorového onemocnění krve a toho, jaká vyšetření mají být provedena. Pokud u Vás dojde k rozvoji nádorového onemocnění krve, nebo je pravděpodobné, že může dojít k jeho rozvoji, nemáte byste přípravek Accofil používat, pokud od svého lékaře neobdržíte jiné pokyny. Jestliže jste dárce/dárkyní kmenových buněk, musíte být ve věku mezi 16 a 60 lety.

Bud'te zvlášt' opatrní ohledně dalších přípravků stimulujících bílé krvinky.

Přípravek Accofil patří do skupiny přípravků, které stimulují tvorbu bílých krvinek. Zdravotnický personál, který Vám poskytuje péči, má vždy přesně zaznamenat název přípravku, který je Vám podáván.

Další léčivé přípravky a Accofil

Přípravek Accofil nemáte dostávat v průběhu 24 hodin před chemoterapií a 24 hodin po chemoterapii.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste v nedávné době užívala nebo které možná budete užívat, včetně léků dostupných bez lékařského předpisu.

Těhotenství a kojení

Přípravek Accofil nebyl hodnocen u těhotných nebo kojících žen.

Přípravek Accofil se v těhotenství nedoporučuje.

Je důležité, abyste sdělila svému lékaři, jestliže:

- jste těhotná nebo kojíte,
- domníváte se, že můžete být těhotná, nebo
- plánujete otěhotnět.

Pokud během léčby přípravkem Accofil otěhotníte, sdělte to, prosím, svému lékaři.

Pokud Váš lékař neurčí jinak, musíte během používání přípravku Accofil přestat kojít.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Accofil může mít mírný vliv na Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Tento přípravek může způsobit závratě. Doporučuje se počkat a zjistit, jak se budete cítit po podání přípravku Accofil dříve, než začnete řídit nebo obsluhovat stroje.

Accofil obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek také obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě "bez sodíku".

Accofil obsahuje sorbitol

Tento léčivý přípravek obsahuje 5 mg sorbitolu v jednom ml.

Sorbitol je zdrojem fruktózy. Pokud máte (nebo Vaše dítě má) vrozenou nesnášenlivost fruktózy, což je vzácné genetické onemocnění, nesmí Vám (nebo Vašemu dítěti) být tento léčivý přípravek podán. Pacienti s vrozenou nesnášenlivostí fruktózy nejsou schopni rozložit fruktózu, což může způsobit závažné nežádoucí účinky.

Informujte lékaře před zahájením léčby tímto přípravkem, pokud máte (nebo Vaše dítě má) vrozenou nesnášenlivost fruktózy nebo pokud Vaše dítě nemůže jíst sladké potraviny nebo pít sladké nápoje, protože mu to způsobuje pocit na zvracení, zvracení nebo nepříjemné pocity jako nadýmání, žaludeční křeče nebo průjem.

Alergie na přírodní kaučuk (latex). Kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní pryž (derivát latexu), která může způsobit závažnou alergickou reakci.

3. Jak se přípravek Accofil používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem.

Jak se přípravek Accofil podává a kolik bych ho měl(a) užívat?

Přípravek Accofil se obvykle podává každý den injekčně do podkožní tkáně (tzv. subkutánní injekce). Lze jej rovněž podávat každý den pomalou injekcí do žíly (tzv. intravenózní infuze). Obvyklá dávka se liší podle Vašeho onemocnění a hmotnosti. Lékař Vám sdělí, kolik přípravku Accofil máte užívat.

Pacienti po transplantaci kostní dřeně po chemoterapii:

Dostanete normálně svou první dávku přípravku Accofil alespoň 24 hodin po chemoterapii a alespoň 24 hodin po transplantaci kostní dřeně.

Vy nebo Vaši pečovatelé se můžete naučit podávat podkožní injekce, abyste si mohli léčbu podávat doma sami. Neprovádějte to však, dokud Vás v tom nezaškolil Váš poskytovatel zdravotní péče.

Jak dlouho budu muset přípravek Accofil používat?

Bude nutné, abyste používal(a) přípravek Accofil, dokud nebude počet Vašich bílých krvinek normální. Budou prováděna pravidelná vyšetření krve pro sledování počtu bílých krvinek ve Vašem těle. Váš lékař Vám řekne, jak dlouho bude nutné užívat přípravek Accofil.

Použití u dětí

Přípravek Accofil se používá k léčbě dětí, které jsou léčeny chemoterapií nebo které mají závažný nízký počet bílých krvinek (neutropenie). Dávky pro děti, které dostávají chemoterapii, jsou stejné jako pro dospělé.

Informace pro samostatnou aplikaci injekce

V této části najdete informace o tom, jakým způsobem si sám(a) můžete aplikovat injekce přípravku Accofil. Je důležité, abyste se nesnažil(a) injekci aplikovat sám(sama), pokud Vám to názorně nepředvedl Váš lékař nebo zdravotní sestra. Pokud si nejste jistý(á), jak si máte injekci sám(sama) aplikovat, nebo máte jakékoli dotazy, požádejte o pomoc svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Jakým způsobem si mohu přípravek Accofil sám(sama) aplikovat?

Injekci je potřeba aplikovat do tkáně přímo pod kůži. Tento způsob se nazývá podkožní (subkutánní) injekce. Injekci si budete muset aplikovat každý den přibližně ve stejnou dobu.

Vybavení nezbytné pro podání injekce

K samostatné aplikaci podkožní injekce budete potřebovat následující:

- předplněnou injekční stříkačku přípravku Accofil
- alkoholový tampon nebo jiný podobný desinfekční prostředek

Co si mám přichystat, abych si mohl(a) sám(a) podat podkožní injekci přípravku Accofil?

Chránič jehly musí zůstat nasazený na stříkačce až do doby těsně před tím, než budete připraven(a) si injekci podat.

- a. Předplněnou injekční stříkačku s přípravkem Accofil vyjměte z chladničky.
- b. Zkontrolujte datum použitelnosti přípravku, uvedené na štítku předplněné injekční stříkačky (EXP). Přípravek nepoužívejte po uplynutí posledního dne uvedeného měsíce nebo pokud byl uchovávan mimo chladničku déle než 15 dní či byla jinak překročena doba použitelnosti.
- c. Zkontrolujte vzhled přípravku. Roztok musí být čirý a bezbarvý. Pokud roztok obsahuje volné částčky, nesmíte ho použít.
- d. Pro pohodlnější aplikaci ponechte předplněnou injekční stříkačku 30 minut při pokojové teplotě, aby se ohřála, nebo podržte stříkačku několik minut v ruce. Jiným způsobem přípravek Accofil neohřívajte (například *neohřívajte* ho v mikrovlnné troubě nebo horké vodě).

e. **Důkladně si umyjte ruce.**

f. Najděte si pohodlné, dobře osvětlené místo a všechny potřebné pomůcky si rozmístěte tak, abyste na ně dosáhl(a) (předplněnou stříkačku s přípravkem Accofil a alkoholový tampon).

Jak si připravit injekci přípravku Accofil?

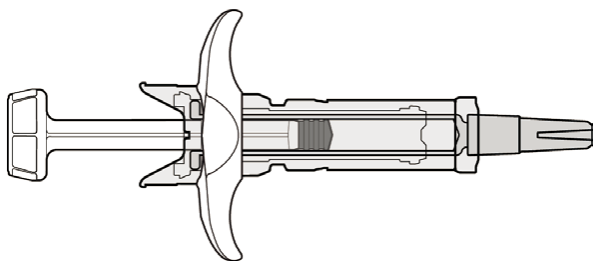
Před aplikací injekce Accofilu učiňte následující kroky.

Nepoužívejte předplněnou injekční stříkačku, pokud spadla na tvrdý povrch.

Krok 1: Zkontrolujte celistvost systému

Ověřte, zda je systém neporušený/nepoškozený. Nepoužívejte přípravek, pokud zjistíte jakékoli poškození (poškození injekční stříkačky nebo ochranného krytu jehly) nebo ztrátu součástí nebo pokud je ochranný kryt jehly před použitím v bezpečnostní poloze, jak je znázorněno na obrázku 9, protože to znamená, že systém byl již použit. Obecně se přípravek nemá používat, pokud neodpovídá obrázku 1. Pokud k tomu dojde, zlikvidujte přípravek v nádobě na biologický odpad (ostré předměty).

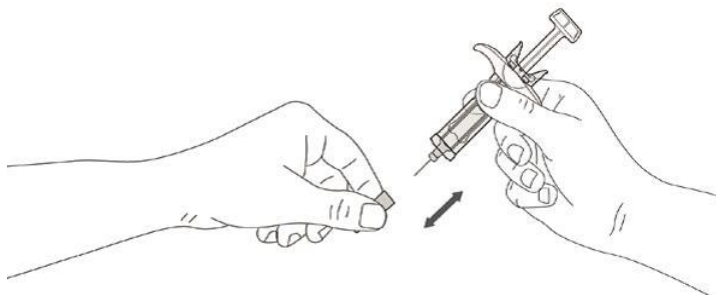
Obrázek 1



Krok 2: Odstraňte krytku jehly

1. Odstraňte ochrannou krytku, jak je znázorněno na obrázku 2. Držte tělo ochranného krytu jehly v jedné ruce tak, aby hrot jehly směřoval od vás a nedotýkejte se pístu stříkačky. Druhou rukou rovně stáhněte krytku jehly. Po odstranění krytku jehly vyhod'te do nádoby na biologický odpad (ostré předměty).
2. Můžete si všimnout malé vzduchové bubliny v předplněné injekční stříkačce. Nemusíte odstranit vzduchovou bublinu před aplikací. Injikování roztoku se vzduchovou bublinou je neškodné.
3. Stříkačka může obsahovat více tekutiny, než potřebujete. Pomocí objemové stupnice na stříkačce odměřte správnou dávku přípravku Accofil, kterou Vám předepsal Váš lékař. Vystříkňte zbylé množství tekutiny stlačením pístu k číslu (ml) na stříkačce, které odpovídá předepsané dávce.
4. Znovu zkontrolujte, zda injekční stříkačka obsahuje správnou dávku přípravku Accofil.
5. Nyní můžete předplněnou stříkačku použít.

Obrázek 2

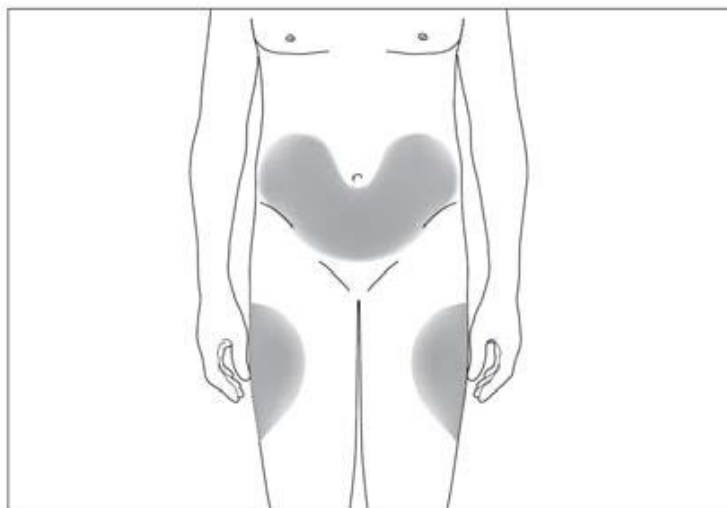


Kam si mám injekci aplikovat?

Nejvhodnějšími místy pro aplikaci injekce jsou:

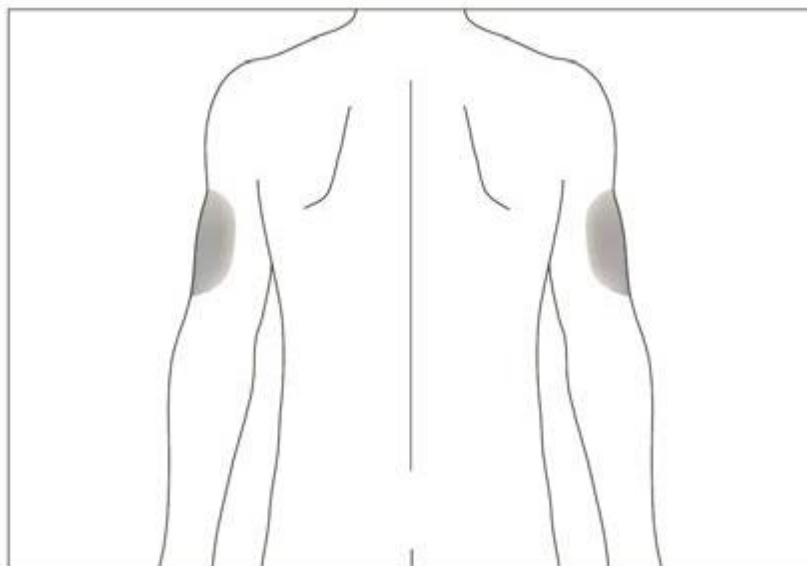
2. horní plocha stehna
3. břicho, vyjma oblasti kolem pupku (viz obrázek 3).

Obrázek 3



Pokud Vám injekci aplikuje někdo jiný, může využít také zadní plochu paží (viz obrázek 4).

Obrázek 4



Místa aplikace je lépe každý den střídat a předejít tím vzniku bolestivosti na kterémkoli z míst.

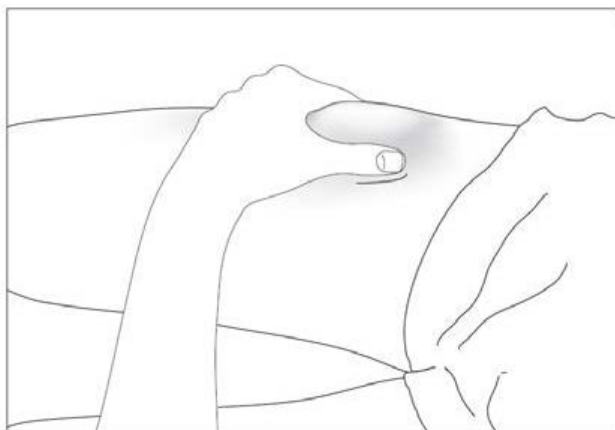
Krok 3: Vpíchněte jehlu

- Jednou rukou lehce sevřete kůži v místě vpichu;
- Druhou rukou vpíchněte jehlu do místa vpichu, aniž byste se dotkl(a) pístu (pod úhlem 45-90 stupňů). (viz obrázky 6 a 7).

Jak si mám injekci aplikovat?

Místo aplikace injekce dezinfikujte pomocí alkoholového vatového tamponu a volně, bez mačkání, uchopte mezi palec a ukazováček kožní řasu (viz obrázek 5).

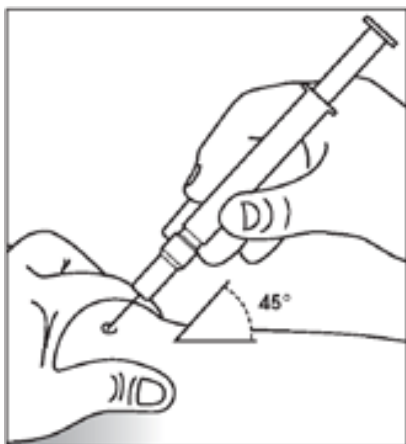
Obrázek 5



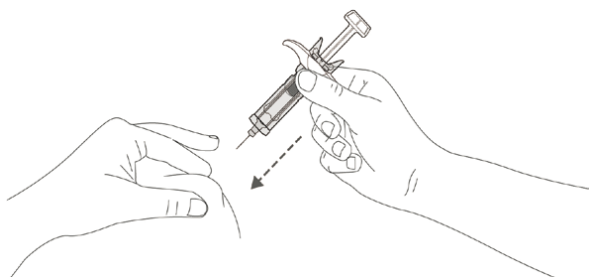
Předplněná injekční stříkačka bez bezpečnostního krytu

- Zaveďte jehlu plně do kůže, jak Vám to ukáže zdravotní sestra nebo lékař (viz obr. 6).
- Mírně zatáhněte za píst. Zkontrolujete tak, zda nedošlo k napíchnutí cévy. Pokud uvidíte ve stříkačce krev, vyjměte jehlu a vpíchněte ji znovu do jiného místa.
- Píst stlačujte pomalu a rovnoměrně za stálého držení kožní řasy, dokud není aplikována celá dávka a píst již více nejde stlačit. Píst držte stále palcem!
- Aplikujte pouze dávku, kterou Vám lékař předepsal.
- Po aplikaci tekutiny vyjměte injekční stříkačku z místa vpichu za stálého držení pístu palcem a pak kožní řasu uvolněte.
- Vložte použitou injekční stříkačku do odpadní nádoby. Používejte každou injekční stříkačku pouze pro jednu injekci.

Obrázek 6



Obrázek 7



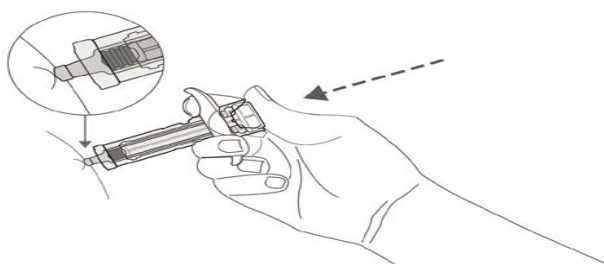
Předplněná injekční stříkačka s bezpečnostním krytem jehly

- Jehlu vpíchněte celou do kůže, jak Vám ukázala zdravotní sestra nebo lékař.
- Zlehka zatáhněte za píst, abyste se přesvědčil(a), že nebyla nabodnuta céva.
Pokud vidíte ve stříkačce krev, vytáhněte jehlu a znovu ji vpíchněte na jiném místě.
- Podejte pouze dávku stanovenou lékařem podle níže uvedených pokynů.

Krok 4: Injekce

Položte palec na píst. Stlačte píst a na konci injekce silně zatlačte, aby bylo zajištěno úplné vyprázdnění injekční stříkačky (viz obrázek 8). Kůži pevně držte, dokud není injekce dokončena.

Obrázek 8

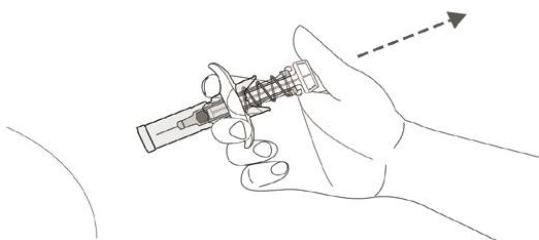


Krok 5: Ochrana jehly

Bezpečnostní systém se aktivuje, jakmile je píst zcela stlačen:

4. Držte stříkačku v klidu a pomalu zvedejte palec z pístu;
5. Píst se spolu s palcem bude posouvat nahoru a pružina zatáhne jehlu z místa vpichu do ochranného krytu jehly (viz obrázek 9).

Obrázek 9



Pamatujte

Pokud budete mít jakékoli potíže, neostýchejte se prosím požádat o radu svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Likvidace použitých stříkaček

Bezpečnostní kryt jehly brání vzniku poranění píchnutím o jehlu po použití, a proto nejsou při likvidaci třeba žádná zvláštní opatření. Stříkačku likvidujte výhradně v souladu s pokyny vašeho lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Accofil, než jste měl(a)

Nezvyšujte si dávku, kterou Vám lékař předepsal. Jestliže jste použil(a) více přípravku Accofil, než jste měl(a), kontaktujte co nejdříve svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Accofil

Jestliže jste vynechal(a) injekci nebo si injekci podal(a) příliš malé množství, kontaktujte co nejdříve svého lékaře. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Svému lékaři během léčby ihned sdělte:

- jestliže se u Vás objeví alergická reakce zahrnující slabost, pokles krevního tlaku, potíže s dýcháním, otok obličeje (anafylaxe), kožní vyrážku, svědivou vyrážku (kopřivka), otok tváře, rtů, úst, jazyka nebo hrdla (angioedém) a dušnost (dyspnoe)
- jestliže se u Vás objeví kašel, horečka a potíže s dýcháním (dušnost), protože mohou být známkami syndromu dechové tísně dospělých (ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome).
- jestliže u Vás dojde k poškození ledvin (glomerulonefritidě). U pacientů léčených filgrastimem bylo pozorováno poškození ledvin. Pokud se u Vás objeví otok obličeje nebo kotníků, krev v moči nebo hnědě zbarvená moč nebo si všimnete, že močíte méně než obvykle, kontaktujte neprodleně svého lékaře.
- jestliže se u Vás objeví bolest v levém nadbřišku, bolest pod žebry na levé straně nebo v horní části ramene, protože to může souviset s problémy se slezinou (zvětšení sleziny [splenomegalie] nebo možné ruptury (protržení) sleziny).
- jestliže jste léčen(a) pro závažnou chronickou neutropenii a máte krev v moči (hematurii). Lékař Vám může pravidelně vyšetřovat moč, jestliže se u Vás objeví tento nežádoucí účinek nebo jestliže je ve Vaší moči nalezena bílkovina (proteinurie).
- jestliže máte některý z následujících nežádoucích účinků nebo jejich kombinaci: otok nebo otoky, které mohou být spojeny s méně častým močením, potíže s dýcháním, otok břicha a pocit plnosti, a celkový pocit únavy. Tyto příznaky se obvykle rozvíjejí velmi rychle.

Může se jednat o příznaky onemocnění s názvem syndrom kapilárního úniku, který způsobuje průnik krve z drobných vlásečnic do těla, což vyžaduje okamžitou lékařskou pomoc.

- jestliže se u Vás vyskytne kombinace kterýchkoli z následujících příznaků:
 - horečka nebo třes nebo pocit silného chladu, vysoká srdeční frekvence, zmatenost nebo dezorientace, dušnost, velmi silná bolest nebo nepříjemné pocity a vlhké nebo zpocené dlaně.

Mohou to být příznaky stavu zvaného „sepsa“ (neboli také „otrava krve“), závažné infekce doprovázené zánětlivou odpovědí celého organismu, která může být život ohrožující a která vyžaduje neodkladnou lékařskou pomoc.

Častým nežádoucím účinkem při použití přípravku Accofil jsou bolesti ve svalích nebo kostech (muskuloskeletální bolesti), které lze zmírnit užíváním běžných přípravků na úlevu od bolesti (analgetik). U pacientů, kteří podstoupili transplantaci kmenových buněk nebo kostní dřeně, se může objevit reakce štěpu proti hostiteli (Graft versus Host Disease, GvHD) – to je reakce buněk dárce proti pacientovi, který dostal transplantát; známky a příznaky zahrnují vyrážku na dlaních nebo chodidlech a vředy a defekty v ústech, střevě, játrech, kůži, nebo očích, plicích, pochvě a kloubech. U zdravých dárců kmenových buněk je velmi často pozorováno zvýšení počtu bílých krvinek (leukocytóza) a snížení počtu krevních destiček, které snižuje srážlivost krve (trombocytopenie); toto bude je sledovat Váš lékař.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- zvracení
- pocit na zvracení
- neobvyklá ztráta nebo řidnutí vlasů (alopecie)
- únava
- bolestivost a otok výstelky trávicího ústrojí v rozsahu od dutiny ústní ke konečníku (zánět sliznic)
- snížení počtu krevních destiček, které snižuje srážlivost krve (trombocytopenie)
- nízký počet červených krvinek (anémie)
- horečka
- bolest hlavy
- průjem

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 ze 100 osob):

- zánět průdušek (bronchitida)
- infekce horních cest dýchacích
- infekce močových cest
- snížená chuť k jídlu
- potíže se spánkem (nespavost)
- závratě
- snížená citlivost
- brnění nebo necitlivost, zejména kůže
- nízký krevní tlak (hypotenze)
- vysoký krevní tlak (hypertenze)
- kašel
- vykašlávání krve (hemoptýza)
- bolest v ústech a hrdle
- krvácení z nosu (epistaxe)
- zácpa
- bolest v ústech
- zvětšení jater (hepatomegalie)
- vyrážka
- zarudnutí kůže (erytém)
- svalové křeče
- bolest při močení (dysurie)
- bolest na hrudi
- bolest
- celková slabost (astenie)
- malátnost
- otok rukou a chodidel (periferní otok)

- zvýšená hladina některých enzymů v krvi
- změny chemického složení krve
- transfuzní reakce

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 1000 osob):

- zvýšená hladina bílých krvinek (leukocytóza)
- alergická reakce (přecitlivělost)
- odmítnutí transplantované kostní dřeně (reakce štěpu proti hostiteli)
- vysoká hladina kyseliny močové v krvi, která může způsobit dnu (hyperurikémie) (zvýšenou hladinu kyseliny močové v krvi)
- poškození jater způsobené bloádou malých žil v játrech (veno-okluzivní nemoc)
- selhávání funkce plic
- otok a/nebo tekutina na plicích (plicní edém)
- zánět plic (intersticiální plicní nemoc)
- abnormální rentgen plic (plicní infiltrace)
- krvácení z plic
- nedostatečná absorpce kyslíku v plicích (hypoxie)
- vyrážka s tvorbou pupínků na kůži (makulopapulární vyrážka)
- onemocnění, které způsobuje, že se snižuje hustota kostní tkáně, kosti jsou slabší, křehčí a zvyšuje se pravděpodobnost vzniku zlomenin (osteoporóza)
- reakce v místě vpichu

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 000 osob):

- zánět aorty (velké krevní cévy, která vede krev ze srdce do těla), viz bod 2.
- silná bolest kostí, na hrudi, střev nebo kloubů (krize srpkovité anémie)
- náhlá život ohrožující alergická reakce (anafylaktická reakce)
- bolest a otoky kloubů podobné dně (pseudodna)
- změna hospodaření těla s tekutinami, která může mít za následek otoky
- zánět krevních cév v kůži (kožní vaskulitida)
- švestkově zbarvené, vyvýšené, bolestivé vředy na končetinách a někdy na obličeji a krku s horečkou (Sweetův syndrom)
- zhoršení revmatoidní artritidy
- neobvyklý nález v moči
- snížená hustota kostí
- tvorba krvinek mimo kostní dřeň (extramedulární krvetvorba)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Accofil uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a předplněné injekční stříkačce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Předplněná injekční stříkačka může být vyndána z chladničky a ponechána při pokojové teplotě (nepřevyšující 25 °C) nejvýše jednou na dobu maximálně 15 dnů, která končí vyznačeným datem uplynutí použitelnosti. Po uplynutí této doby nesmí být přípravek znovu vrácen do chladničky, ale musí být zlikvidován.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nepoužívejte přípravek Accofil, pokud si všimnete, že je zakalený, je zbarven nebo v něm jsou přítomny částice.

Nenasazujte kryt zpět na použité jehly, neboť se můžete náhodně píchnout. Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Accofil obsahuje

- Léčivou látkou je filgrastim. Jedna předplněná injekční stříkačka o obsahu 0,2 ml obsahuje 12 MU (120 mikrogramů) filgrastimu, což odpovídá 0,6 mg/ml.
- Dalšími složkami jsou kyselina octová, hydroxid sodný, sorbitol (E 420), polysorbát 80 a voda pro injekci.

Jak přípravek Accofil vypadá a co obsahuje toto balení

Accofil je čirý bezbarvý injekční nebo infuzní roztok v předplněné injekční stříkačce s jehlou, na těle stříkačky s vytištěnou stupnicí 1/40 od 0,1 ml až do 1 ml. Předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,2 ml roztoku.

Accofil je k dispozici v baleních obsahujících 1, 3, 5, 7 a 10 předplněných injekčních stříkaček s nebo bez předepnutého bezpečnostního krytu jehly a alkoholové tampony.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Accord Healthcare Single Member S.A.,
64th Km National Road Athens Lamia, Schimatari,
32009, Řecko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO /
PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES
Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

Řecko

Win Medica A.E.

Tel: +30 210 7488 821

Tato příbalová informace byla naposledy revidována:

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky:

Accofil neobsahuje žádné konzervační látky. Vzhledem k možnému riziku mikrobiální kontaminace jsou injekce přípravku Accofil určeny pouze k jednorázovému použití.

Náhodná expozice teplotám pod bodem mrazu na dobu až 48 hodin nemá nepříznivý účinek na stabilitu přípravku Accofil. Jestliže expozice trvala déle než 48 hodin nebo přípravek Accofil zmrznul více než jednou, NESMÍ se použít.

Aby se zlepšila sledovatelnost faktorů stimulujících kolonie granulocytů, má se v dokumentaci pacienta přehledně zaznamenat název podaného přípravku (Accofil) a číslo šarže.

Accofil se nesmí ředit roztokem chloridu sodného. Tento přípravek nesmí být míchán s jinými léčivými přípravky, s výjimkou těch, které jsou uvedeny dále. Naředěný filgrastim se může adsorbovat na skle a plastech, pokud není ředěný, jak je uvedeno níže.

Pokud je to třeba, může se Accofil naředit 5% roztokem glukózy. V žádném případě se nedoporučuje ředit na konečnou koncentraci nižší než 0,2 MU/ml (2 mikrogramy/ml).

Roztok je třeba být před použitím vizuálně zkontrolovat. Použít lze pouze čirý roztok bez částic.

Pacientům léčeným filgrastimem zředěným na koncentrace nižší než 1,5 MU/ml (15 mikrogramů/ml) je třeba přidat lidský sérový albumin (HSA, human serum albumin) k dosažení konečné koncentrace 2 mg/ml. Příklad: V konečném injekčním objemu 20 ml mají být celkové dávky filgrastimu nižší než 30 MU (300 mikrogramů) podány až po přidání 0,2 ml 20% (200 mg/ml) roztoku lidského albuminu. Pokud je Accofil naředěn 5% roztokem glukózy, je kompatibilní se sklem a s různými plasty včetně polyvinylchloridu, polyolefinu (kopolymeru polypropylenu a polyethylenu) a polypropylenu.

Po naředění

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím naředěných infuzních roztoků byla prokázána na dobu 30 hodin při teplotě 25 °C ± 2 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 30 hodin při teplotě 25 °C ± 2 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Používání předplněné injekční stříkačky s bezpečnostním krytem jehly

Bezpečnostní kryt jehly překrývá jehlu po aplikaci, aby zabránil zranění píchnutím jehlou. Tím nijak neruší normální zacházení se stříkačkou. Tlačte na píst a na konci injekce **pevně zatlačte**, aby bylo zajištěno úplné vyprázdnění injekční stříkačky. Kůži pevně držte, dokud není injekce dokončena. Držte

stříkačku v klidu a pomalu zvedejte palec z pístu. Píst se spolu s palcem bude posouvat nahoru a pružina zatáhne jehlu z místa vpichu do ochranného krytu jehly.

Používání předplněné injekční stříkačky bez bezpečnostního krytu jehly

Podějte dávku standardním způsobem.

Nepoužívejte předplněnou injekční stříkačku, pokud spadla na tvrdý povrch.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Accofil 70 MU/0,73 ml (0,96 mg/ml) injekční/infuzní roztok v předplněné injekční stříkačce filgrastim

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Accofil a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Accofil používat
3. Jak se přípravek Accofil používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Accofil uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Accofil a k čemu se používá

Co je přípravek Accofil

Přípravek Accofil je růstový faktor bílých krvinek (faktor stimulující kolonie granulocytů) a patří do skupiny léčiv zvaných cytokiny. Růstové faktory jsou bílkoviny, které přirozeně produkuje lidské tělo, ale mohou být také vyrobeny pomocí biotechnologie pro použití jako léčivo. Přípravek Accofil funguje tak, že podporuje kostní dřeň k tvorbě většího množství bílých krvinek.

Snížení počtu bílých krvinek (neutropenie) může nastat z různých důvodů a způsobí, že Vaše tělo má nižší schopnost boje s infekcí. Accofil stimuluje kostní dřeň (tkáň, kde se tvoří nové krvinky) k vyšší produkci bílých krvinek, které pomáhají bojovat s infekcí.

Přípravek Accofil lze používat k následujícím účelům:

- ke zvýšení počtu bílých krvinek po chemoterapii, čímž pomáhá v obraně před infekcemi;
- ke zvýšení počtu bílých krvinek po transplantaci kostní dřeně, čímž pomáhá v obraně před infekcemi;
- před chemoterapií ve vysokých dávkách, čímž podporuje kostní dřeň k větší produkci kmenových buněk, které Vám mohou být odebrány a vráceny po léčbě zpět. Tyto buňky mohou být odebrány buď od Vás, nebo od dárce. Kmenové buňky se poté vrátí zpět do kostní dřeně a vytváří krvinky;
- ke zvýšení počtu bílých krvinek, pokud trpíte těžkou chronickou neutropenií, čímž pomáhá v obraně před infekcemi;
- u pacientů s pokročilou HIV infekcí, což pomáhá snížit riziko infekcí.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Accofil používat

Nepoužívejte Accofil,

- jestliže jste alergický(á) na filgrastim nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Accofil se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

Před zahájením léčby informujte svého lékaře, **pokud máte:**

- srpkovitou anémii, neboť přípravek Accofil může způsobit krizi srpkovité anémie.
- osteoporózu (onemocnění kostí).

Během léčby přípravkem Accofil okamžitě informujte svého lékaře, pokud:

- budete mít bolest v levém nadbřišku, bolest pod žebry na levé straně nebo v horní části levého ramena (mohou to být příznaky zvětšení sleziny [splenomegalie] nebo možné raptury (protržení) sleziny).
- zaznamenáte neobvyklé krvácení nebo tvorbu modřin (mohou to být příznaky sníženého počtu krevních destiček /trombocytopenie/) se sníženou srážlivostí krve.
- se u Vás projeví náhlé známky alergie, jako je vyrážka, svědění nebo kopřivka, otok obličeje, rtů, jazyka nebo jiných částí těla, dušnost, sípot nebo potíže s dýcháním, neboť to mohou být známky závažné alergické reakce (přecitlivělost).
- budete mít otok obličeje nebo kotníků, krev v moči nebo hnědě zbarvenou moč nebo si povšimnete, že močíte méně než obvykle (glomerulonefritida, zánětlivé onemocnění ledvin).
- máte příznaky zánětu aorty (velké krevní cévy, která vede krev ze srdce do těla) byl u pacientů s nádorovým onemocněním i zdravých dárců hlášen vzácně. Mezi příznaky patří horečka, bolest břicha, malátnost, bolest zad a zvýšené zánětlivé ukazatele. Pokud se u Vás tyto příznaky objeví, upozorněte na to svého lékaře.

Ztráta odpovědi na filgrastim

Jestliže u Vás dojde ke ztrátě odpovědi nebo selhání schopnosti udržet odpověď na léčbu filgrastimem, Váš lékař vyšetří důvody tohoto stavu, včetně toho, zda u Vás nedošlo k tvorbě protilátek, které neutralizují působení filgrastimu.

Váš lékař Vás bude možná chtít pečlivě sledovat, viz bod 4.4 příbalové informace.

Pokud jste pacient s těžkou chronickou neutropenií, může u Vás hrozit riziko vzniku nádorového onemocnění krve (leukémie, myelodysplastický syndrom [MDS]). Měl(a) byste se poradit se svým lékařem ohledně rizik vzniku nádorového onemocnění krve a toho, jaká vyšetření má být provedena. Pokud u Vás dojde k rozvoji nádorového onemocnění krve, nebo je pravděpodobné, že může dojít k jeho rozvoji, nemáte byste přípravek Accofil používat, pokud od svého lékaře neobdržíte jiné pokyny. Jestliže jste dárce/dárkyní kmenových buněk, musíte být ve věku mezi 16 a 60 lety.

Buďte zvlášť opatrní ohledně dalších přípravků stimulujících bílé krvinky.

Přípravek Accofil patří do skupiny přípravků, které stimulují tvorbu bílýchrvinek. Zdravotnický personál, který Vám poskytuje péči, má vždy přesně zaznamenat název přípravku, který je Vám podáván.

Další léčivé přípravky a Accofil

Přípravek Accofil nemáte dostávat v průběhu 24 hodin před chemoterapií a 24 hodin po chemoterapii.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste v nedávné době užívala nebo které možná budete užívat, včetně léků dostupných bez lékařského předpisu.

Těhotenství a kojení

Přípravek Accofil nebyl hodnocen u těhotných nebo kojících žen.

Přípravek Accofil se v těhotenství nedoporučuje.

Je důležité, abyste sdělila svému lékaři, jestliže:

- jste těhotná nebo kojíte,
- domníváte se, že můžete být těhotná, nebo
- plánujete otěhotnět.

Pokud během léčby přípravkem Accofil otěhotníte, sdělte to, prosím, svému lékaři.

Pokud Váš lékař neurčí jinak, musíte během používání přípravku Accofil přestat kojít.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Accofil může mít mírný vliv na Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Tento přípravek může způsobit závratě. Doporučuje se však počkat a zjistit, jak se budete cítit po podání přípravku Accofil dříve, než začnete řídit nebo obsluhovat stroje.

Accofil obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek také obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě "bez sodíku".

Accofil obsahuje sorbitol

Tento léčivý přípravek obsahuje 5 mg sorbitolu v jednom ml. Sorbitol je zdrojem fruktózy. Pokud máte (nebo Vaše dítě má) vrozenou nesnášenlivost fruktózy, což je vzácné genetické onemocnění, nesmí Vám (nebo Vašemu dítěti) být tento léčivý přípravek podán. Pacienti s vrozenou nesnášenlivostí fruktózy nejsou schopni rozložit fruktózu, což může způsobit závažné nežádoucí účinky.

Informujte lékaře před zahájením léčby tímto přípravkem, pokud máte (nebo Vaše dítě má) vrozenou nesnášenlivost fruktózy nebo pokud Vaše dítě nemůže jíst sladké potraviny nebo pít sladké nápoje, protože mu to způsobuje pocit na zvracení, zvracení nebo nepříjemné pocity jako nadýmání, žaludeční křeče nebo průjem.

Alergie na přírodní kaučuk (latex). Kryt jehly předplněné injekční stříkačky obsahuje suchou přírodní pryž (derivát latexu), která může způsobit závažnou alergickou reakci.

3. Jak se přípravek Accofil používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem.

Jak se přípravek Accofil podává a kolik bych ho měl(a) užívat?

Přípravek Accofil se obvykle podává každý den injekčně do podkožní tkáně (tzv. subkutánní injekce). Lze jej rovněž podávat každý den pomalou injekcí do žíly (tzv. intravenózní infuze). Obvyklá dávka se liší podle Vašeho onemocnění a hmotnosti. Lékař Vám sdělí, kolik přípravku Accofil máte užívat.

Pacienti po transplantaci kostní dřeně po chemoterapii:

Dostanete normálně svou první dávku přípravku Accofil alespoň 24 hodin po chemoterapii a alespoň 24 hodin po transplantaci kostní dřeně.

Vy nebo Vaši pečovatelé se můžete naučit podávat podkožní injekce, abyste si mohli léčbu podávat doma sami. Neprovádějte to však, dokud Vás v tom nezaškolil Váš poskytovatel zdravotní péče.

Jak dlouho budu muset přípravek Accofil používat?

Bude nutné, abyste používal(a) přípravek Accofil, dokud nebude počet Vašich bílých krvinek normální. Budou prováděna pravidelná vyšetření krve pro sledování počtu bílých krvinek ve Vašem těle. Váš lékař Vám řekne, jak dlouho bude nutné užívat přípravek Accofil.

Použití u dětí

Přípravek Accofil se používá k léčbě dětí, které jsou léčeny chemoterapií nebo které mají závažný nízký počet bílých krvinek (neutropenie). Dávky pro děti, které dostávají chemoterapii, jsou stejné jako pro dospělé.

Informace pro samostatnou aplikaci injekce

V této části najdete informace o tom, jakým způsobem si sám(sama) můžete aplikovat injekce přípravku Accofil. Je důležité, abyste se nesnažil(a) injekci aplikovat sám(sama), pokud Vám to názorně nepředvedl Váš lékař nebo zdravotní sestra. Pokud si nejste jistý(á), jak si máte injekci sám(sama) aplikovat, nebo máte jakékoli dotazy, požádejte o pomoc svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Jakým způsobem si mohu přípravek Accofil sám(sama) aplikovat?

Injekci je potřeba aplikovat do tkáně přímo pod kůži. Tento způsob se nazývá podkožní (subkutánní) injekce. Injekci si budete muset aplikovat každý den přibližně ve stejnou dobu.

Vybavení nezbytné pro podání injekce

K samostatné aplikaci podkožní injekce budete potřebovat následující:

- předplněnou injekční stříkačku přípravku Accofil
- alkoholový vatový tampon nebo jiný podobný desinfekční prostředek

Co si mám přichystat, abych si mohl(a) sám(sama) podat podkožní injekci přípravku Accofil?

Chránič jehly musí zůstat nasazený na stříkačce až do doby těsně před tím, než budete připraven(a) si injekci podat.

- a. Předplněnou injekční stříkačku s přípravkem Accofil vyjměte z chladničky.
- b. Zkontrolujte datum použitelnosti přípravku, uvedené na štítku předplněné injekční stříkačky (EXP). Přípravek nepoužívejte po uplynutí posledního dne uvedeného měsíce nebo pokud byl uchováván mimo chladničku déle než 15 dní či byla jinak překročena doba použitelnosti.
- c. Zkontrolujte vzhled přípravku. Roztok musí být čirý a bezbarvý. Pokud roztok obsahuje volné částičky, nesmíte ho použít.
- d. Pro pohodlnější aplikaci, ponechte předplněnou injekční stříkačku 30 minut při pokojové teplotě, aby se ohřála, nebo podržte stříkačku několik minut v ruce. Jiným způsobem přípravek Accofil neohřívejte (například *neohřívejte* ho v mikrovlnné troubě nebo horké vodě).
- e. **Důkladně si umyjte ruce.**
- f. Najděte si pohodlné, dobře osvětlené místo a všechny potřebné pomůcky si rozmístěte tak, abyste na ně dosáhl(a) (předplněnou stříkačku s přípravkem Accofil a alkoholový tampon).

Jak si připravit injekci přípravku Accofil?

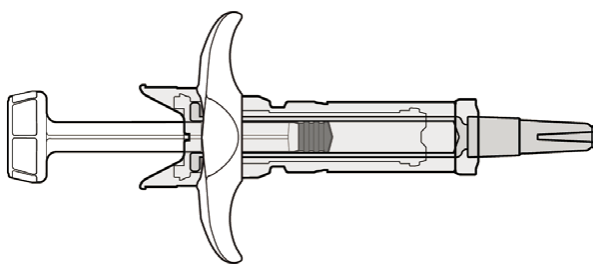
Před aplikací injekce Accofilu učiňte následující kroky.

Nepoužívejte předplněnou injekční stříkačku, pokud spadla na tvrdý povrch.

Krok 1: Zkontrolujte celistvost systému

Ověřte, zda je systém neporušený/nepoškozený. Nepoužívejte přípravek, pokud zjistíte jakékoli poškození (poškození injekční stříkačky nebo ochranného krytu jehly) nebo ztrátu součástí nebo pokud je ochranný kryt jehly před použitím v bezpečnostní poloze, jak je znázorněno na obrázku 9, protože to znamená, že systém byl již použit. Obecně se přípravek nemá používat, pokud neodpovídá obrázku 1. Pokud k tomu dojde, zlikvidujte přípravek v nádobě na biologický odpad (ostré předměty).

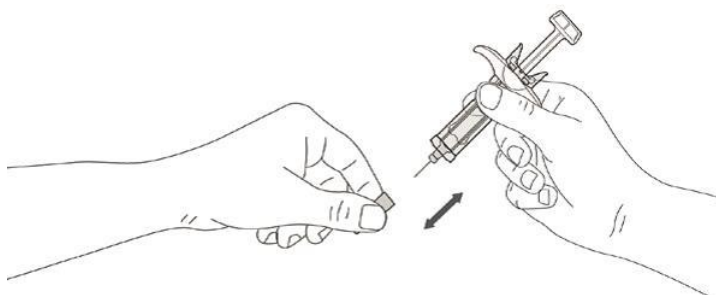
Obrázek 1



Krok 2: Odstraňte krytku jehly

1. Odstraňte ochrannou krytku, jak je znázorněno na obrázku 2. Držte tělo ochranného krytu jehly v jedné ruce tak, aby hrot jehly směřoval od vás a nedotýkejte se pístu stříkačky. Druhou rukou rovněž stáhněte krytku jehly. Po odstranění krytku jehly vyhoďte do nádoby na biologický odpad (ostré předměty).
2. Můžete si všimnout malé vzduchové bubliny v předplněné injekční stříkačce. Nemusíte odstranit vzduchovou bublinu před aplikací. Injikování roztoku se vzduchovou bublinou je neškodné.
3. Stříkačka může obsahovat více tekutiny, než potřebujete. Pomocí objemové stupnice na stříkačce odměřte správnou dávku přípravku Accofil, kterou Vám předepsal Váš lékař. Vystříknete zbylé množství tekutiny stlačením pístu k číslu (ml) na stříkačce, které odpovídá předepsané dávce.
4. Znovu zkontrolujte, zda injekční stříkačka obsahuje správnou dávku přípravku Accofil.
5. Nyní můžete předplněnou stříkačku použít.

Obrázek 2

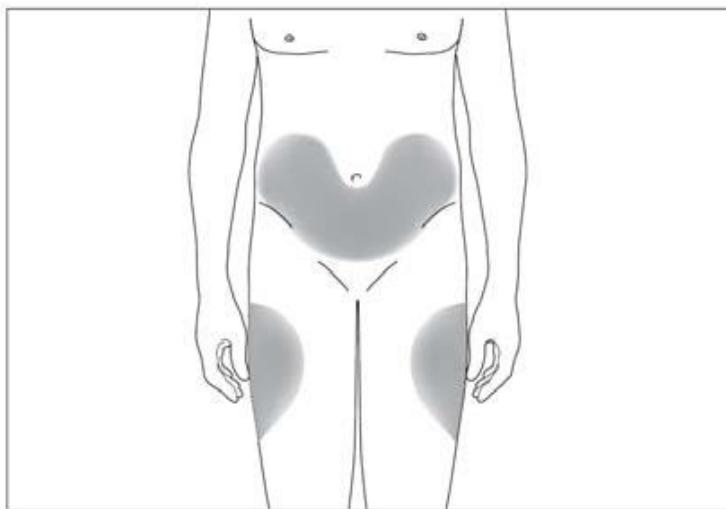


Kam si mám injekci aplikovat?

Nejvhodnějšími místy pro aplikaci injekce jsou:

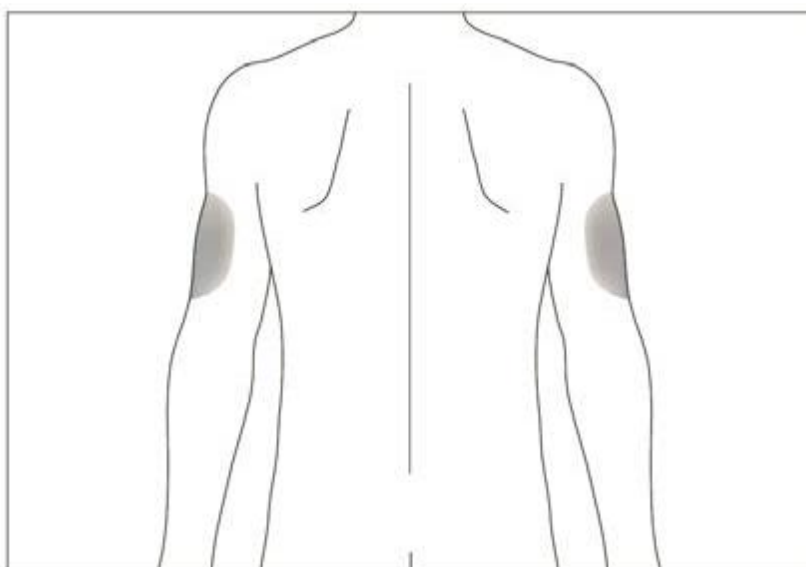
6. horní plocha stehů
7. břicho, vyjma oblasti kolem pupku (viz obrázek 3).

Obrázek 3



Pokud Vám injekci aplikuje někdo jiný, může využít také zadní plochu paží (viz obrázek 4).

Obrázek 4



Místa aplikace je lépe každý den střídat a předejít tím vzniku bolestivosti na kterémkoli z míst.

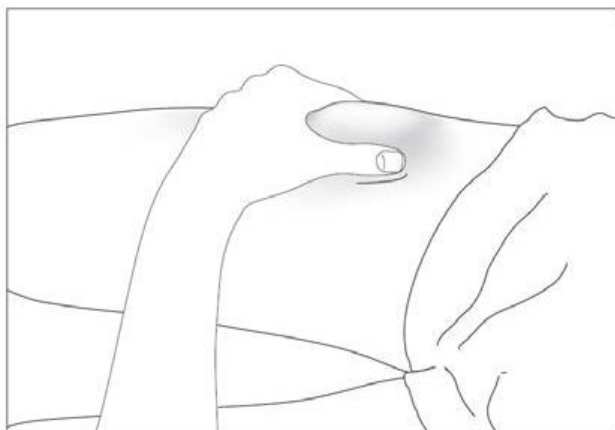
Krok 3: Vpíchněte jehlu

- Jednou rukou lehce sevřete kůži v místě vpichu;
- Druhou rukou vpíchněte jehlu do místa vpichu, aniž byste se dotkl(a) pístu (pod úhlem 45-90 stupňů). (viz obrázky 6 a 7).

Jak si mám injekci aplikovat?

Místo aplikace injekce dezinfikujte pomocí alkoholového vatového tamponu a volně, bez mačkání, uchopte mezi palec a ukazováček kožní řasu (viz obrázek 5).

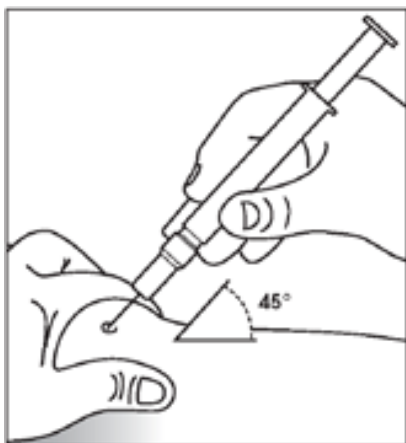
Obrázek 5



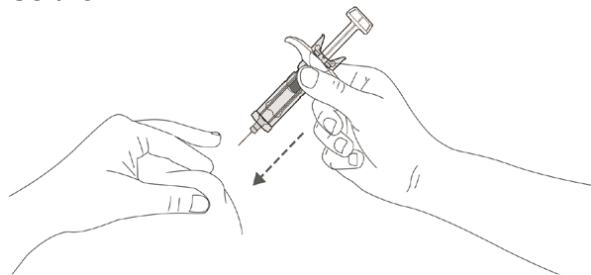
Předplněná injekční stříkačka bez bezpečnostního krytu

- Zaveďte jehlu plně do kůže, jak Vám to ukáže zdravotní sestra nebo lékař (viz obr. 6).
- Mírně zatáhněte za píst. Zkontrolujete tak, zda nedošlo k napíchnutí cévy. Pokud uvidíte ve stříkačce krev, vyjměte jehlu a vpíchněte ji znovu do jiného místa.
- Píst stlačujte pomalu a rovnoměrně za stálého držení kožní řasy, dokud není aplikována celá dávka a píst již více nejde stlačit. Píst držte stále palcem!
- Aplikujte pouze dávku, kterou Vám lékař předepsal.
- Po aplikaci tekutiny vyjměte injekční stříkačku z místa vpichu za stálého držení pístu palcem a pak kožní řasu uvolněte.
- Vložte použitou injekční stříkačku do odpadní nádoby. Používejte každou injekční stříkačku pouze pro jednu injekci.

Obrázek 6



Obrázek 7



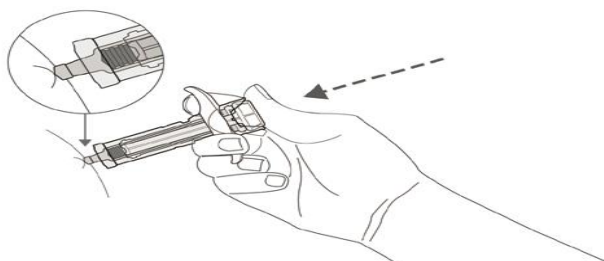
Předplněná injekční stříkačka s bezpečnostním krytem jehly

- Jehlu vpíchněte celou do kůže, jak Vám ukázala zdravotní sestra nebo lékař.
- Zlehka zatáhněte za píst, abyste se přesvědčil(a), že nebyla nabodnuta céva.
Pokud vidíte ve stříkačce krev, vytáhněte jehlu a znovu ji vpíchněte na jiném místě.
- Podejte pouze dávku stanovenou lékařem podle níže uvedených pokynů.

Krok 4: Injekce

Položte palec na píst. Stlačte píst a na konci injekce silně zatlačte, aby bylo zajištěno úplné vyprázdnění injekční stříkačky (viz obrázek 8). Kůži pevně držte, dokud není injekce dokončena.

Obrázek 8



Krok 5: Ochrana jehly

Bezpečnostní systém se aktivuje, jakmile je píst zcela stlačen:

- Držte stříkačku v klidu a pomalu zvedněte palec z pístu;
- Píst se spolu s palcem bude posouvat nahoru a pružina zatáhne jehlu z místa vpichu do ochranného krytu jehly (viz obrázek 9).

Obrázek 9



Pamatujte

Pokud budete mít jakékoli potíže, neostýchejte se prosím požádat o radu svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Likvidace použitých stříkaček

Bezpečnostní kryt jehly brání vzniku poranění píchnutím o jehlu po použití, a proto nejsou při likvidaci třeba žádná zvláštní opatření. Stříkačku likvidujte výhradně v souladu s pokyny vašeho lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Accofil, než jste měl(a)

Nezvyšujte si dávku, kterou Vám lékař předepsal. Jestliže jste použil(a) více přípravku Accofil, než jste měl(a), kontaktujte co nejdříve svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Accofil

Jestliže jste vynechal(a) injekci nebo si injekci podal(a) příliš malé množství, kontaktujte co nejdříve svého lékaře. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Prosím sdělte svému lékaři ihned během léčby:

- jestliže se u Vás objeví alergická reakce zahrnující slabost, pokles krevního tlaku, potíže s dýcháním, otok obličeje (anafylaxe), kožní vyrážku, svědivou vyrážku (kopřivka), otok tváře, rtů, úst, jazyka nebo hrdla (angioedém) a dušnost (dyspnoe).
- jestliže se u Vás objeví kašel, horečka a potíže s dýcháním (dušnost), protože mohou být známkami syndromu dechové tísně dospělých (ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome).
- jestliže u Vás dojde k poškození ledvin (glomerulonefritidě). U pacientů léčených filgrastimem bylo pozorováno poškození ledvin. Pokud se u Vás objeví otok obličeje nebo kotníků, krev v moči nebo hnědě zbarvená moč nebo si všimnete, že močíte méně než obvykle, kontaktujte neprodleně svého lékaře.
- jestliže se u Vás objeví bolesti v levém nadbřišku, bolest pod žebry na levé straně nebo v horní části ramene, protože to může souviset s problémy se slezinou (zvětšení sleziny [splenomegalie] nebo možné ruptury (protržení) sleziny).
- jestliže jste léčen(a) pro závažnou chronickou neutropenii a máte krev v moči (hematurii). Lékař Vám může pravidelně vyšetřovat moč, jestliže se u Vás objeví tento nežádoucí účinek nebo jestliže je ve Vaší moči nalezena bílkovina (proteinurie).
- jestliže máte některý z následujících nežádoucích účinků nebo jejich kombinací: otok nebo otoky, které mohou být spojeny s méně častým močením, potíže s dýcháním, otok břicha a pocit plnosti, a celkový pocit únavy. Tyto příznaky se obvykle rozvíjejí velmi rychle.

Může se jednat o příznaky onemocnění s názvem syndrom kapilárního úniku, který způsobuje průnik krve z drobných vlásečnic do těla, což vyžaduje okamžitou lékařskou pomoc.

- jestliže se u Vás vyskytne kombinace kterýchkoli z následujících příznaků:
 - horečka nebo třes nebo pocit silného chladu, vysoká srdeční frekvence, zmatenost nebo ztráta orientace, dušnost, velmi silná bolest nebo nepříjemné pocity a vlhké nebo zpocené dlaně.

Mohou to být příznaky stavu zvaného „seps“ (neboli také „otrava krve“), závažné infekce projevující se celkovou tělesnou zánětlivou odpovědí, která může být život ohrožující a která vyžaduje neodkladnou lékařskou pomoc.

Častým nežádoucím účinkem při použití přípravku Accofil jsou bolesti ve svalch nebo kostech (muskuloskeletální bolesti), které lze zmírnit užíváním běžných přípravků na úlevu od bolesti (analgetik). U pacientů, kteří podstoupili transplantaci kmenových buněk nebo kostní dřeně, se může objevit reakce štěpu proti hostiteli (Graft versus Host Disease, GvHD) – to je reakce buněk dárce proti

pacientovi, který dostal transplantát; známky a příznaky zahrnují vyrážku na dlaních nebo chodidlech a vředy a defekty v ústech, střevě, játrech, kůži, nebo očích, plicích, pochvě a kloubech.

U zdravých dárců kmenových buněk je pozorováno zvýšení počtu bílých krvinek (leukocytóza) a snížení počtu krevních destiček, které snižuje srážlivost krve (trombocytopenie); bude je sledovat Váš lékař.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- zvracení
- pocit na zvracení
- neobvyklá ztráta nebo řídnutí vlasů (alopecie)
- únava
- bolestivost a otok výstelky trávicího ústrojí v rozsahu od dutiny ústní ke konečníku (zánět sliznic)
- snížení počtu krevních destiček, které snižuje srážlivost krve (trombocytopenie)
- nízký počet červených krvinek (anémie)
- horečka (pyrexie)
- bolest hlavy
- průjem

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 ze 100 osob):

- zánět průdušek (bronchitida)
- infekce horních cest dýchacích
- infekce močových cest
- snížená chuť k jídlu
- potíže se spaním (insomnie)
- závratě
- snížená citlivost (hypoestézie)
- brnění nebo necitlivost, zejména kůže (parestézie)
- nízký krevní tlak (hypotenze)
- vysoký krevní tlak (hypertenze)
- kašel
- vykašlávání krve (hemoptýza)
- bolest v ústech a hrdle (orofaryngeální bolest)
- krvácení z nosu (epistaxe)
- zácpa
- bolest v ústech
- zvětšení jater (hepatomegalie)
- vyrážka
- zarudnutí kůže (erytém)
- svalové křeče
- bolest při močení (dysurie)
- bolest na hrudi
- bolest
- celková slabost (astenie)
- celkový pocit nemoci (malátnost)
- otok rukou a chodidel (periferní otok)
- zvýšená hladina některých enzymů v krvi
- změny chemického složení krve
- transfuzní reakce

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 1000 osob):

- zvýšená hladina bílých krvinek (leukocytóza)
- alergická reakce (hypersenzitivita)

- odmítnutí transplantované kostní dřeně (reakce štěpu proti hostiteli)
- vysoká hladina kyseliny močové v krvi, která může způsobit dnu (hyperuricémii) (zvýšenou hladinu kyseliny močové v krvi)
- poškození jater způsobené ucpaním malých žil v játrech (veno-okluzivní onemocnění)
- plíce nepracují, jak by měly, což způsobuje dušnost (respirační selhání)
- otok plic a/nebo tekutina na plicích (plicní edém)
- zánět plic (intersticiální plicní nemoc)
- abnormální rentgen plic (plicní infiltráty)
- krvácení z plic (plicní hemoragie)
- nedostatečná absorpce kyslíku v plicích (hypoxie)
- pupínky na kůži (makulopapulární vyrážka)
- onemocnění, které způsobuje, že kosti jsou méně husté, a způsobuje jejich slabost, křehkost a pravděpodobnost vzniku zlomenin (osteoporóza)
- reakce v místě vpichu

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 000 osob):

- zánět aorty (velké krevní cévy, která vede krev ze srdce do těla), viz bod 2.
- silná bolest kostí, hrudníku, střev nebo kloubů (krize srpkovité anémie)
- náhlá život ohrožující alergická reakce (anafylaktická reakce)
- bolesti a otoky kloubů podobné dně (pseudodna)
- změna způsobu, jakým Vaše tělo hospodaří s tekutinami, která může mít za následek opuchlost
- zánět krevních cév v kůži (kožní vaskulitida)
- švestkově zbarvené, vyvýšené, bolestivé vředy na končetinách a někdy na obličeji a krku s horečkou (Sweetův syndrom)
- zhoršení revmatoidní artritidy
- neobvyklá změna moči
- snížená hustota kostí
- tvorba krvinek mimo kostní dřeň (extramedulární krvetvorba)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Accofil uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a předplněné injekční stříkačce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Předplněná injekční stříkačka může být vyndána z chladničky a ponechána při pokojové teplotě (nepřevyšující 25 °C) nejvýše jednou na dobu maximálně 15 dnů, která končí vyznačeným datem uplynutí použitelnosti. Po uplynutí této doby nesmí být přípravek znovu vrácen do chladničky, ale musí být zlikvidován.

Nepoužívejte přípravek Accofil, pokud si všimnete, že je zakalený, je zbarven nebo v něm jsou přítomny částice.

Nenasazujte kryt zpět na použité jehly, neboť se můžete náhodně píchnout. Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Accofil obsahuje

- Léčivou látkou je filgrastim. Jedna předplněná injekční stříkačka o obsahu 0,73 ml obsahuje 70 MU (700 mikrogramů) filgrastimu, což odpovídá 0,96 mg/ml.
- Dalšími složkami jsou kyselina octová, hydroxid sodný, sorbitol (E420), polysorbát 80 a voda pro injekci.

Jak přípravek Accofil vypadá a co obsahuje toto balení

Accofil je čirý bezbarvý injekční nebo infuzní roztok v předplněné injekční stříkačce s jehlou na těle stříkačky s vytištěnou stupnicí 1/40 od 0,1 ml až do 1ml. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,73 ml roztoku.

Accofil je k dispozici v baleních obsahujících 1, 3, 5, 7 a 10 předplněných injekčních stříkaček s nebo bez předepnutého bezpečnostního krytu jehly a alkoholové tampony.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Accord Healthcare Single Member S.A.,
64th Km National Road Athens Lamia, Schimatari,
32009, Řecko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

Řecko

Win Medica A.E.

Tel: +30 210 7488 821

Tato příbalová informace byla naposledy revidována:

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky:

Accofil neobsahuje žádné konzervační látky. Vzhledem k možnému riziku mikrobiologické kontaminace jsou stříkačky Accofil určeny jen k jednorázovému použití.

Náhodná expozice teplotám pod bodem mrazu na dobu až 48 hodin nemá nepříznivý účinek na stabilitu přípravku Accofil. Jestliže expozice trvala déle než 48 hodin nebo přípravek Accofil zmrznul více než jednou, NESMÍ se použít.

Aby se zlepšila sledovatelnost faktorů stimulujících kolonie granulocytů, má se v dokumentaci pacienta zřetelně zaznamenat název podaného přípravku (Accofil) a číslo šarže.

Accofil se nesmí ředit roztokem chloridu sodného. Tento přípravek nesmí být míchán s jinými léčivými přípravky, s výjimkou těch, které jsou uvedeny dále. Naředěný filgrastim se může adsorbovat na skle a plastech, pokud není ředěný, jak je uvedeno níže.

Pokud je třeba, může se Accofil naředit 5% roztokem glukózy. V žádném případě se nedoporučuje ředit na konečnou koncentraci nižší než 0,2 MU/ml (2 mikrogramy/ml).

Roztok je třeba před použitím vizuálně zkontrolovat. Použít lze pouze čirý roztok bez částic.

Pacientům léčeným filgrastimem zředěným na koncentrace nižší než 1,5 MU/ml (15 mikrogramů/ml) je třeba přidat lidský sérový albumin (HSA, human serum albumin) k dosažení konečné koncentrace 2 mg/ml. Příklad: V konečném injekčním objemu 20 ml mají být celkové dávky filgrastimu nižší než 30 MU (300 mikrogramů) podány až po přidání 0,2 ml 20% (200 mg/ml) roztoku lidského albuminu.

Pokud je Accofil naředěn 5% roztokem glukózy, je kompatibilní se sklem a s různými plasty včetně polyvinylchloridu, polyolefinu (kopolymeru polypropylenu a polyethyleny) a polypropyleny.

Po naředění

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím naředěných infuzních roztoků byla prokázána na dobu 30 hodin při teplotě $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 30 hodin při teplotě $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Používání předplněné injekční stříkačky s bezpečnostním krytem jehly

Bezpečnostní kryt jehly překrývá jehlu po aplikaci, aby zabránil zranění píchnutím jehlou. Tím nijak neruší normální zacházení se stříkačkou. Tlačte na píst a na konci injekce pevně zatlačte, aby bylo zajištěno úplné vyprázdnění injekční stříkačky. Kůži pevně držte, dokud není injekce dokončena. Držte stříkačku v klidu a pomalu zvedejte palec z pístu. Píst se spolu s palcem bude posouvat nahoru a pružina zatáhne jehlu z místa vpichu do ochranného krytu jehly.

Používání předplněné injekční stříkačky bez bezpečnostního krytu jehly

Podajte dávku standardním způsobem.

Nepoužívejte předplněnou injekční stříkačku, pokud spadla na tvrdý povrch.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.