

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Accofil 30 millió E/0,5 ml oldatos injekció/infúzió előretöltött fecskendőben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden egyes előretöltött fecskendő 30 millió egység (ME)/300 mikrogramm (µg) filgrasztimot tartalmaz 0,5 ml oldatos injekcióban vagy infúzióban (0,6 mg/ml).

A filgrasztim egy rekombináns metionil humán granulocita-kolónia stimuláló faktor, melyet *Escherichia coli* (BL21) törzsben rekombináns DNS-technológiával állítanak elő.

Ismert hatású segédanyagok:

Az oldat 50 mg szorbitot (E420) tartalmaz milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben

Koncentrátum oldatos infúzióhoz előretöltött fecskendőben

Tiszta, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Accofil a neutropenia időtartamának és a lázas neutropenia előfordulásának csökkentésére javallott malignus betegség (a krónikus myeloid leukaemia és myelodysplasiás szindrómák kivételével) miatt szokásos citotoxikus kemoterápiával kezelt betegeknél, valamint a neutropenia időtartamának csökkentésére javallott myeloablatív terápiában, majd ezt követően csontvelő-átültetésben részesülő betegeknél, akiknél vélhetően fokozott a hosszan tartó, súlyos neutropenia kockázata. Az Accofil biztonságossága és hatásossága hasonló a citotoxikus kemoterápiában részesülő felnőtteknél és gyermekeknél.

Az Accofil a perifériás vér progenitor sejtjeinek (PBPC) mobilizálására is javallott.

Az Accofil hosszú távú alkalmazása javallott a neutrofilszám emelésére és a fertőzésekhez kapcsolódó események előfordulásának, illetve időtartamának csökkentésére súlyos congenitalis, ciklikus vagy idiopátiás neutropeniában szenvedő, $\leq 0,5 \times 10^9/l$ abszolút neutrofilszámmal (absolute neutrophil count – ANC) rendelkező gyermek vagy felnőtt betegeknél, akiknek az anamnézisében súlyos vagy visszatérő fertőzések szerepelnek.

Az Accofil előrehaladott HIV-fertőzésben szenvedő betegeknél a tartós neutropenia (abszolút neutrofilszám $1,0 \times 10^9/l$ vagy kevesebb) kezelésére javallott a bakteriális fertőzések kockázatának csökkentése érdekében, ha a neutropenia egyéb kezelési lehetőségei nem megfelelőek.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Accofil-kezelés kizárólag olyan onkológiai centrummal történő együttműködésben adható, ahol megfelelő tapasztalattal rendelkeznek a granulocita-kolónia stimuláló faktorról (G-CSF-fel) végzett

kezelések, illetve a hematológia terén, és ahol megfelelő diagnosztikai lehetőségek állnak rendelkezésre. A mobilizáció és apheresis eljárásokat ezen a szakterületen bizonyítottan megfelelő tapasztalattal rendelkező onkológiai-hematológiai centrumokkal együttműködésben kell végrehajtani, ahol a haemopoetikus progenitor sejtek monitorozása korrekt módon elvégezhető.

Adagolás

Szokásos citotoxikus kemoterápia

A filgrasztim ajánlott adagja 0,5 millió E (5 µg)/ttkg/nap. Az Accofil első dózisa a citotoxikus kemoterápia után legalább 24 óra elteltével adható. A randomizált klinikai vizsgálatok során 230 µg/m²/nap (4,0–8,4 µg/ttkg/nap) dózist alkalmaztak subcutan.

A filgrasztimot naponta kell adni mindaddig, amíg a neutrofilszám a várt mélyponti értékén túljutva vissza nem tér a normál tartományba. Szolid tumorok, lymphomák és lymphoid leukaemia szokásos kemoterápiáját követően várható, hogy ezeknek a feltételeknek a teljesüléséhez szükséges kezelési időtartam akár 14 nap is lehet. Akut myeloid leukaemia indukciós és konszolidáló kezelése után a kezelés időtartama az alkalmazott citotoxikus kemoterápia típusától, dózisától és adagolási rendjétől függően lényegesen hosszabb lehet (akár 38 nap is).

Citotoxikus kemoterápiában részesülő betegeknél tipikus jelenség, hogy a filgrasztim-terápia megkezdése után 1-2 nappal a neutrofilszám átmenetileg emelkedik. A tartós terápiás válasz érdekében azonban a filgrasztim adagolását mindaddig nem szabad abbahagyni, amíg a neutrofilszám a várt mélyponti értéken túl nem jut, és vissza nem tér a normál tartományba. Nem ajánlott a filgrasztim-terápiát idő előtt, a neutrofilszám várt mélypontjának elérését megelőzően abbahagyni.

Myeloablatív terápiát követően csontvelő átültetésben részesülő betegeknél

A filgrasztim javasolt kezdő dózisa 1,0 millió E (10 µg)/ttkg/nap. Az első adag filgrasztimet legalább 24 órával a citotoxikus kemoterápiát követően, és legalább 24 órával a csontvelő-infúzió után kell beadni.

Amint a neutrofilszám túljutott a mélyponti értéken, a filgrasztim napi dózisát a neutrofil válaszhoz igazodva kell meghatározni, az alábbiak szerint:

Neutrofilszám	Filgrasztim dózis módosítása
> 1,0 × 10 ⁹ /l három egymást követő napon keresztül	Az adag 0,5 millió E (5 µg)/ttkg/nap dózissra csökkentendő
Ezt követően, ha az ANC > 1,0 × 10 ⁹ /l marad további három egymást követő napon át	A filgrasztim-kezelést abba kell hagyni.
Amennyiben az abszolút neutrofilszám < 1,0 × 10 ⁹ /l értékre csökken a kezelési periódus alatt, a filgrasztim adagját a fenti lépéseknek megfelelően újra meg kell emelni.	

ANC = abszolút neutrofilszám

A PBPC mobilizálására myelosuppressív vagy myeloablatív terápia után autológ PBPC transzplantáción áteső betegeknél

Az önmagában alkalmazott filgrasztim PBPC mobilizáláshoz ajánlott adagja 1,0 millió E (10 µg)/ttkg/nap 5-7 egymást követő napon át. A leukapheresis időzítése: 1 vagy 2 leukapheresis az 5. és 6. napon gyakran elegendő. Egyéb körülmények között további leukapheresisek elvégzése válhat szükségessé. A filgrasztim adagolását az utolsó leukapheresisig kell folytatni.

A filgrasztim ajánlott adagja mielosuppresszív kemoterápiát követő PBPC mobilizáláshoz 0,5 millió E (5 µg)/ttkg/nap a kemoterápia befejezése utáni első naptól kezdve, egészen addig, amíg a várt legalacsonyabb neutrofilszám elérése után a neutrofilszám vissza nem tér a normális tartományba. A leukapheresist abban a periódusban célszerű végezni, amikor az abszolút neutrofilszám

$< 0,5 \times 10^9/l$ -ről $> 5,0 \times 10^9/l$ -re emelkedik. Azoknál a betegeknél, akik előzőleg nem részesültek extenzív kemoterápiában, gyakran egy leukapheresis is elegendő. Egyéb körülmények között további leukapheresisek elvégzése javasolt.

PBPC-mobilizáció céljából normál donoroknál allogén perifériás vér progenitor sejtek transzplantációja előtt

Normál donoroknál allogén perifériás vér progenitor sejtek transzplantációja előtt végzett PBPC-mobilizáció céljából a filgrasztimot $1,0$ millió E ($10 \mu g$)/ttkg/nap dózisban kell adni subcutan, 4-5 egymást követő napon. A leukapheresist az 5. napon kell elkezdni és szükség szerint a 6. napig kell folytatni, a 4×10^6 CD34⁺ sejt/recipiens testtömegkilogramm érték elérésre érdekében.

Súlyos krónikus neutropeniában (SCN) szenvedő betegeknél

Congenitalis neutropenia

Az ajánlott kezdő adag $1,2$ millió E ($12 \mu g$)/ttkg/nap, egyszeri vagy megosztott dózisban.

Idiopátiás vagy ciklikus neutropenia

Az ajánlott kezdő adag $0,5$ millió E ($5 \mu g$)/ttkg/nap, egyszeri vagy megosztott dózisban.

Dózismódosítás

A filgrasztimot naponta, subcutan injekcióban kell beadni egészen addig, amíg a neutrofilszám tartósan $1,5 \times 10^9/l$ fölé nem emelkedik. A terápiás válasz elérését követően a minimális hatásos dózist kell beállítani, amely képes ezt a szintet fenntartani. A megfelelő neutrofilszám fenntartásához tartós napi adagolás szükséges. Egy-két hetes kezelést követően a kezdő dózis megduplázható vagy felezhető, a neutrofil választól függően. Ezután a dózis 1-2 hetente egyénileg úgy módosítható, hogy fenntartható legyen az $1,5 \times 10^9/l$ és $10 \times 10^9/l$ közötti átlagos neutrofilszám. Súlyos fertőzésben szenvedő betegek esetében megfontolandó a gyorsabb ütemű dózisznövelés. Klinikai vizsgálatokban a terápiás választ mutató betegek 97%-a komplett választ adott $\leq 24 \mu g$ /ttkg/nap dózis adagolása esetén. A $24 \mu g$ /ttkg/nap adagnál nagyobb dózisban alkalmazott filgrasztim hosszú távú biztonságosságát nem vizsgálták SCN-ben szenvedő betegeknél.

HIV-fertőzött betegeknél

Neutropenia megszüntetésére

A filgrasztim ajánlott kezdő dózisa $0,1$ millió E ($1 \mu g$)/ttkg/nap maximum $0,4$ millió E ($4 \mu g$)/ttkg/nap adagig titrálva, amíg a normális neutrofilszámot eléri, és ez fenntartható (ANC $> 2,0 \times 10^9/l$). A klinikai vizsgálatok során a betegek több mint 90%-a reagált ezekre az adagokra, a neutropenia átlagosan 2 nap alatt megszűnt.

Kis számú beteg ($< 10\%$) esetében $1,0$ millió E ($10 \mu g$)/ttkg/napig terjedő adagokra volt szükség a neutropenia megszüntetéséhez.

A normális neutrofilszám fenntartására

Ha sikerült a neutropeniát megszüntetni, meg kell határozni azt a minimális hatékony adagot, amellyel a normális neutrofilszám fenntartható. Kezdeti dózismódosításra kétnaponta 30 millió E ($300 \mu g$)/nap ajánlott. A beteg abszolút neutrofilszámának értékétől függően további dózismódosításra lehet szükség annak érdekében, hogy a neutrofilszám $> 2,0 \times 10^9/l$ értéken tartható legyen. Klinikai vizsgálatokban 30 millió E ($300 \mu g$)/nap dózist kellett adni hetente 1-7 napon keresztül az abszolút neutrofilszám $> 2,0 \times 10^9/l$ értékének fenntartására. A medián adagolási gyakoriság hetente 3 nap volt. Az abszolút neutrofilszám $> 2,0 \times 10^9/l$ értékének fenntartásához tartós adagolásra lehet szükség.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A filgrasztimmal végzett klinikai vizsgálatokban csupán kis számban vettek részt idős betegek, azonban ebben az életkorcsoportban nem végeztek speciális vizsgálatokat, ezért nem adhatók

specifikus adagolási javaslatok.

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Súlyos vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek bevonásával végzett vizsgálatok kimutatták, hogy a filgrasztim hasonló farmakokinetikai és farmakodinámiai profillal rendelkezik, mint a normál vese- és májműködésű egyének esetében. Ilyen körülmények között nincs szükség dózismódosításra.

Gyermekgyógyászati alkalmazás SCN-ben és daganatok kezelése során

Az SCN vizsgálati programban résztvevő betegek 65%-a 18 éven aluli volt. Ebben a korcsoportban a kezelés hatásossága egyértelmű volt, a bevont betegek nagy része pedig congenitalis neutropeniában szenvedett. A biztonságossági profilt illetően nem volt különbség az SCN miatt kezelt gyermekek és serdülők esetében.

Gyermekekori betegek klinikai vizsgálataiból származó adatok azt jelzik, hogy a filgrasztim biztonságossága és hatásossága a citotoxikus kemoterápiában részesülő felnőtteknél és gyermekeknél hasonló.

Gyermekekori betegeknél az adagolási ajánlások megegyeznek a myelosuppressív citotoxikus kemoterápiában részesülő felnőttekre vonatkozó ajánlásokkal.

Az alkalmazás módja

Szokásos citotoxikus kemoterápia

A filgrasztim naponta beadott subcutan injekció, vagy ugyancsak naponta beadott intravénás infúzió formájában, 5%-os glükóz-oldattal hígítva 30 perc alatt beadva alkalmazható (lásd 6.6 pont). A legtöbb esetben a subcutan beadási mód részesül előnyben. Egy egyszeri dózist alkalmazó vizsgálatból származó néhány bizonyíték arra utal, hogy az intravénás adagolás csökkentheti a hatástartamot. Ennek az eredménynek az ismételt dózisok alkalmazására vonatkozó klinikai jelentősége nem tisztázott. A beadás módja az adott beteg klinikai állapotától kell, hogy függjön.

Myeloablatív terápiát követően csontvelő átültetésben részesülő betegeknél

A filgrasztim 30 perces vagy 24 órás intravénás infúzióban vagy 24 órás folyamatos subcutan infúzióban adható be.

A filgrasztim 20 ml 5%-os glükóz-oldattal hígítandó (lásd 6.6 pont).

PBPC-k mobilizálására myelosuppressív vagy myeloablatív terápia után autológ PBPC transzplantáción áteső betegeknél

PBPC-mobilizáció céljából önmagában alkalmazott filgrasztim:

A filgrasztimot 24 órás folyamatos subcutan infúzióban vagy subcutan injekcióban kell beadni. Az infúzióhoz a filgrasztimot 20 ml 5%-os glükóz-oldatban kell hígítani (lásd 6.6 pont).

PBPC-mobilizáció céljából alkalmazott filgrasztim myelosuppressív kemoterápiát követően:

A filgrasztimot subcutan injekcióban kell beadni.

PBPC-k mobilizálására normál donoroknál allogén perifériás vér progenitor sejtek transzplantációja előtt

A filgrasztimot subcutan injekcióban kell beadni.

Súlyos krónikus neutropeniában (SCN) szenvedő betegeknél

Congenitalis, idiopátiás vagy ciklikus neutropeniában a filgrasztimot subcutan injekcióban kell beadni.

HIV-fertőzésben szenvedő betegeknél

A neutropenia megszüntetésre és a normál neutrofilszám fenntartására: a filgrasztimot subcutan injekció formájában kell beadni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Különleges figyelmeztetések és óvintézkedések minden javallat esetében

Túlérzékenység

A kezdeti vagy a későbbi kezelés során túlérzékenység, többek közt anaphylaxiás reakciók előfordulását is jelentették a filgrasztimmal kezelt betegeknél. Azoknál a betegeknél, akiknél klinikailag jelentős túlérzékenység lépett fel, a filgrasztim alkalmazását végleg le kell állítani. Tilos a filgrasztim alkalmazása olyan betegeknél, akiknek a kórtörténetében filgrasztimra vagy pegfilgrasztimra való túlérzékenység szerepel.

Tüdőt érintő nemkívánatos hatások

G-CSF alkalmazása után ritkán a tüdőt érintő nemkívánatos hatásokról, főként interstitialis tüdőbetegségről számoltak be. Nagyobb lehet a kockázat azoknál a betegeknél, akiknél a közelmúltban tüdő infiltrátumot vagy pneumóniát diagnosztizáltak. A tüdőt érintő tünetek, például köhögés, láz és dyspnoe megjelenése a radiológiai módszerekkel igazolt tüdő infiltráció kíséretében, valamint a tüdőfunkció romlása, az akut respiratorikus distressz szindróma (ARDS) előzetes jelei lehetnek. A filgrasztim-terápiát fel kell függeszteni, és megfelelő kezelést kell biztosítani.

Glomerulonephritis

Filgrasztimmal és pegfilgrasztimmal kezelt betegeknél glomerulonephritisről számoltak be. A glomerulonephritises esetek a filgrasztim és a pegfilgrasztim adagjának csökkentése vagy megvonása után rendszerint megszűntek. A vizeletvizsgálattal történő monitorozás javasolt.

Kapilláriszívárgás-szindróma

Kapilláriszívárgás-szindróma jelentkezéséről, amely késői kezelés esetén életveszélyes lehet, számoltak be granulocitakolónia-stimuláló faktor alkalmazását követően, melyet hypotensio, hypoalbuminemia, oedema és haemoconcentratio jellemzett. Azokat a betegeket, akiknél kapilláriszívárgás-szindróma jelentkezik, szoros megfigyelés alatt kell tartani, és a szokásos tüneti kezelést kell kapniuk, melybe szükség esetén az intenzív osztályon biztosított ellátás is beletartozik (lásd 4.8 pont).

Splenomegalia és lépruptura

Betegeknél és normál donoroknál a filgrasztim alkalmazását követően általában tünetmentes splenomegalia és lépruptura eseteket jelentettek. Néhány léprupturás eset halálos kimenetelű volt. A lép méretét ezért gondosan monitorozni kell (pl. klinikai vizsgálat, ultrahang). A has bal felső részén jelentkező vagy vállcsúcsi fájdalomra panaszkodó donorok és/vagy betegek esetében a lépruptura diagnózisa megfontolandó. A filgrasztim dózisának csökkentése lassította vagy megállította a további lépmegnagyobbodást súlyos krónikus neutropeniában szenvedő betegeknél, és a betegek 3%-ában splenectomiára volt szükség.

Malignus sejtnövekedés

A granulocytakolónia stimuláló faktor elősegítheti a myeloid sejtek *in vitro* növekedését, és hasonló hatás tapasztalható egyes nem myeloid sejteknél is, *in vitro* körülmények között.

Myelodysplasiás szindróma vagy krónikus myeloid leukaemia

A filgrasztim biztonságosságát és hatásosságát myelodysplasiás szindrómában vagy krónikus myeloid leukaemiában szenvedő betegek esetében nem igazolták. A filgrasztim ilyen betegségek esetén nem javallt. Fokozott körültekintéssel kell különbséget tenni a krónikus myeloid leukaemia blasztos

transzformációja és az akut myeloid leukaemia diagnózisa között.

Akut myeloid leukaemia

Mivel szekunder AML-ben szenvedő betegeknél a biztonságosságra és hatásosságra vonatkozóan csak korlátozott számú adat áll rendelkezésre, ezért a filgrasztimot ilyen esetekben óvatosan kell adni. A filgrasztim alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát az 55 éves és fiatalabb, jó citogenetikával [(t(8;21), t(15;17) és inv(16)] rendelkező *de novo* AML betegeknél nem igazolták.

Thrombocytopenia

Filgrasztimot kapó betegek esetében thrombocytopeniát jelentettek. A vérlemezkeszámot szorosan monitorozni kell, különösen a filgrasztim-terápia első néhány hetében. Megfontolandó a filgrasztim-terápia ideiglenes felfüggesztése vagy a dózis csökkentése olyan súlyos krónikus neutropéniában szenvedő betegek esetében, akiknél thrombocytopenia (vérlemezkeszám $< 100 \times 10^9/l$) alakult ki.

Leukocytosis

A 0,3 millió E/ttkg/nap (3 mikrogramm/ttkg/nap) filgrasztim dózisznál nagyobb adagot kapó daganatos betegek kevesebb, mint 5%-ánál észleltek $100 \times 10^9/l$ vagy ennél magasabb fehérvérsejtszámot. Nem számoltak be olyan nemkívánatos hatásokról, melyek közvetlen összefüggést mutattak volna az ilyen fokú leukocytosissal. A súlyos leukocytosishoz köthető potenciális kockázatokra való tekintettel azonban a filgrasztim-terápia alatt a fehérvérsejtszámot rendszeresen ellenőrizni kell. Ha a várt legalacsonyabb értéket követően a fehérvérsejtszám meghaladja az $50 \times 10^9/l$ értéket, a filgrasztim-kezelést azonnal fel kell függeszteni. Ha PBPC mobilizálásra alkalmazzák, a filgrasztim-kezelést csak akkor kell megszakítani, vagy a dózist csökkenteni, ha a fehérvérsejtek száma $> 70 \times 10^9/l$ -re emelkedik.

Immunogenitás

Mint minden terápiás fehérje esetében, ez esetben is fennáll az immunogenitás lehetősége. A filgrasztim elleni antitestek termelődésének sebessége általában alacsony. Minden biológiai szer esetében – a várakozásoknak megfelelően – előfordulnak kötődő antitestek, ugyanakkor ezeket eddig még nem hozták összefüggésbe semlegesítő hatással.

Aortitis

Egészséges önkénteseknél és daganatos betegeknél a G-CSF alkalmazását követően aortitist jelentettek. Az észlelt tünetek közé tartozott a láz, a hasi fájdalom, a rossz közérzet, a hátfájás és az emelkedett gyulladásos markerek (pl. C-reaktív fehérje és fehérvérsejtszám). Az aortitist a legtöbb esetben CT-vizsgálattal diagnosztizálták, és a G-CSF adásának leállítása után rendeződött. Lásd még 4.8 pont.

Társbetegségekkel kapcsolatos különleges figyelmeztetések és óvintézkedések

Különleges óvintézkedések sarlósejtes jellegű és sarlósejtes anaemiában

Sarlósejtes jellegű és sarlósejtes anaemiában szenvedő betegeknél a filgrasztim alkalmazás során sarlósejtes krízisről számoltak be, amely néhány esetben halálos kimenetelű volt. A kezelőorvosoknak óvatossággal kell eljárniuk, amikor felírják a filgrasztimot sarlósejtes jellegű vagy sarlósejtes anaemiában szenvedő betegeknél.

Osteoporosis

A 6 hónapnál hosszabb ideig folyamatos filgrasztim kezelésben részesülő, osteoporosisban is szenvedő betegeknél szükségessé válhat a csontsűrűség ellenőrzése.

Daganatos betegekkel kapcsolatos különleges óvintézkedések

A filgrasztim nem alkalmazható a citotoxikus kemoterápia adagjának a meghatározott dózistartomány fölé történő emelésére.

Nagy dózisú kemoterápia miatt kialakuló kockázatok

A nagy dózisú kemoterápiában részesülő betegek kezelésekor különösen óvatosan kell eljárni, mivel

nem mutattak ki fokozott tumor-ellenes hatékonyságot, az emelt dózisú kemoterápiás szerek viszont súlyosabb toxicitást idézhetnek elő, például szív-, tüdő-, neurológiai és bőrtüneteket (kérjük, olvassa el az alkalmazott kemoterápiás szer alkalmazási előírását).

A kemoterápia hatása a vörösvértest- és a thrombocytaszámra

A filgrasztim-kezelés önmagában nem előzi meg a mieloszuppresszív kemoterápia miatt bekövetkező thrombocytopeniát és anaemiát. Mivel a beteg nagyobb kemoterápiás dózisokat kaphat (például az előírás szerinti teljes adagot), a beteg a thrombocytopenia és anaemia fokozottabb kockázatának lehet kitéve. Javasolt a thrombocytaszám és a hematokrit érték rendszeres ellenőrzése. Fokozott óvatosság szükséges olyan kemoterápiás készítmények alkalmazásakor, melyek önmagukban és kombinációs terápiában is ismerten súlyos thrombocytopeniát okoznak.

A filgrasztim által mobilizált PBPC-k alkalmazása kimutatottan csökkenti a mieloszuppresszív vagy myeloablatív kemoterápiát követő thrombocytopenia súlyosságát és időtartamát.

Myelodysplasiás szindróma és akut myeloid leukaemia mell- vagy tüdőrákban szenvedő betegek esetében

A forgalomba hozatalt követő megfigyeléses vizsgálatok szerint, a myelodysplasiás szindróma (MDS) és az akut myeloid leukaemia (AML) kialakulása összefüggést mutatott egy másik G-CSF gyógyszer, a pegfilgrasztim és a kemoterápia és/vagy a radioterápia együttes alkalmazásával mell- vagy tüdőrákban szenvedő betegek esetében. Hasonló összefüggés a filgrasztim alkalmazása és az MDS/AML között nem volt megfigyelhető. A mellrákban és a tüdőrákban szenvedő betegeket mindazonáltal monitorozni kell az MDS/AML jelei és tünetei tekintetében.

Egyéb különleges óvintézkedések

A filgrasztim hatását jelentősen csökkent myeloid progenitor sejtszámmal rendelkező betegek esetében nem vizsgálták. A filgrasztim elsődlegesen a neutrofil prekursor sejtekre gyakorolt hatáson keresztül emeli a neutrofilszámot. Ezért a csökkent prekursor sejtszámmal rendelkező betegeknél (például extenzív radioterápiával vagy kemoterápiával kezelt betegek, illetve akiknél a tumor infiltrálta a csontvelőt) csökkenhet a neutrofil válasz.

Transzplantációt követően nagy dózisú kemoterápiában részesülő betegeknél alkalmanként vascularis betegségeket, köztük venoocclusiv betegséget és a folyadéktérfogatok zavarait jelentették.

Allogén csontvelő-transzplantáción átesett betegeknél G-CSF alkalmazása után graft versus host betegségről (GvHD) és halálos kimenetelről számoltak be (lásd 4.8 és 5.1 pont).

A növekedési faktoral végzett terápia a csontvelőben fokozott haemopoeticus aktivitást idéz elő, ami a csontfelvételeken átmenetileg pozitív eredményt adhat. A csontfelvételek értékelésekor ezt a tényrt figyelembe kell venni.

Különleges óvintézkedések PBPC mobilizálásán áteső betegek esetében

Mobilizálás

A kétféle ajánlott mobilizálási módszert (filgrasztim önmagában vagy mieloszuppresszív kemoterápiával kombinálva) azonos betegpopuláción összehasonlító prospektív, randomizált vizsgálatok nem állnak rendelkezésre. Az adott betegeknél és a CD34⁺ sejtek laboratóriumi vizsgálatai között fennálló eltérések mértéke miatt nehéz a különböző vizsgálatok közötti közvetlen összehasonlítás. Ennélfogva nehéz optimális módszert ajánlani. A mobilizációs módszer kiválasztását az egyes betegek kezelésének általános célkitűzéseihez viszonyítva kell mérlegelni.

Előzetes citotoxikus kezelés

Az előzőleg extenzív mieloszuppresszív kezelésben részesült betegeknél nem mindig jelentkezik megfelelő PBPC mobilizáció ahhoz, hogy elérhessék az ajánlott minimális mennyiségű progenitor sejtszámot ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺/ttkg) vagy a vérlemezke helyreállítás ugyanilyen fokú gyorsulását.

Egyes citotoxikus szerek különösen toxikus hatást gyakorolnak a haemopoetikus progenitor sejt

raktára, és negatív módon befolyásolhatják a progenitor sejt mobilizációt. A progenitor sejt mobilizáció megkísérlése előtt hosszú ideig adott melfalan, karmusztin (BCNU) és karboplatin kezelés csökkentheti a progenitorok számát. A melfalan, karboplatin vagy karmusztin (BCNU) filgrasztimmal együtt adva azonban hatékonynak bizonyult a progenitor sejtek mobilizálásában. PBPC-transzplantáció elrendelésekor javasolt az őssejt mobilizációs eljárást a beteg kezelésének korai szakaszára tervezni. Az ilyen betegeknek különösen figyelni kell a mobilizált progenitorok számára a nagydózisú kemoterápiás kezelés megkezdése előtt. Ha a fenti kritériumok szerint kinyert őssejtek mennyisége nem megfelelő, akkor megfontolandó olyan alternatív kezelési módok alkalmazása, melyben nem szükséges a progenitor támogatás.

A kinyert progenitor sejtek számának meghatározása

A filgrasztimmal kezelt betegekből begyűjtött progenitor sejtek számának mérésekor különös figyelmet kell szentelni a mérési módszernek. A CD34⁺ sejtszámok áramlási citometriával meghatározott eredményei az alkalmazott precíz módszer szerint változnak, és más laboratóriumok vizsgálatai alapján javasolt sejtszámokat kellő megfontolással kell értelmezni.

A vissza-infundált CD34⁺ sejtek száma és a nagy dózisú kemoterápiát követő vérlemezkeszám növekedési üteme közötti összefüggés statisztikai analízise komplex, de folyamatos kapcsolatot mutat.

Az ajánlott minimális sejtszám legalább $2,0 \times 10^6$ CD34⁺ sejt/ttkg, ami publikált tapasztalatok szerint megfelelő hematológiai rekonstitúciót eredményez. Ennél nagyobb mértékű kinyert őssejt szám gyorsabb normalizálódást, az ennél kevesebb pedig lassúbb normalizálódást eredményez.

Különleges óvintézkedések PBPC-mobilizáláson áteső normál donoroknál

A PBPC mobilizáció nem nyújt közvetlen klinikai előnyöket normál donorok számára, és kizárólag allogén őssejt transzplantáció céljára jöhet számításba.

A PBPC mobilizáció csak azon donorok esetében vehető figyelembe, akik megfelelnek az őssejt donorokra vonatkozó általános klinikai és laboratóriumi alkalmassági kritériumoknak, különös figyelemmel a hematológiai értékekre és fertőző betegségekre. A filgrasztim biztonságosságát és hatásosságát 16 évesnél fiatalabb vagy 60 évesnél idősebb normál donoroknál nem vizsgálták.

A filgrasztim alkalmazása és a leukapheresis után átmeneti thrombocytopeniát (vérlemezkeszám $< 100 \times 10^9/l$) figyeltek meg a vizsgált betegek 35%-ánál. Ezek közül két esetben $< 50 \times 10^9/l$ vérlemezkeszámról számoltak be, amit a leukapheresis eljárásnak tulajdonítottak.

Amennyiben egynél több leukapheresis szükséges, különös figyelmet kell szentelni azoknak a donoroknak, akiknek vérlemezkeszáma $< 100 \times 10^9/l$ a leukapheresis előtt; általában nem szabad apheresist végezni, ha a vérlemezkeszám $< 75 \times 10^9/l$.

Nem végezhető leukapheresis antikoagulánssal kezelt donorokon vagy az ismert haemostasis zavarban szenvedőknél. A PBPC mobilizáció céljából G-CSF-et kapó donorokat megfigyelés alatt kell tartani a hematológiai értékek normalizálódásáig.

Különleges óvintézkedések filgrasztimmal történő allogén PBPC mobilizáción áteső recipienseknél

A jelenlegi adatok azt mutatják, hogy a csontvelő transzplantációval összehasonlítva az allogén PBPC graft és a recipiens közötti immunológiai kölcsönhatás az akut és krónikus GvHD kialakulásának fokozott kockázatával járhat együtt.

Különleges óvintézkedések SCN-ben szenvedő betegeknek

A filgrasztim nem adható súlyos congenitalis neutropeniában szenvedő betegeknek, akiknél leukaemia alakult ki vagy leukaemia kifejlődésére utaló jelek állnak fenn.

Vérsejtszámok

Egyéb véresejtváltozások szintén előfordulnak, ideértve az anaemiát és a myeloid progenitor sejtek számának átmeneti emelkedését, ami a sejtszámok szigorú monitorozását teszi szükségessé.

Leukaemiába vagy myelodisplasiás szindrómába történő átmenet

Fokozott figyelmet kell fordítani arra, hogy a súlyos krónikus neutropenia diagnózisa elkülöníthető legyen az olyan egyéb haemopoetikus betegségektől, mint az anaemia aplastica, myelodysplasia és myeloid leukaemia. A kezelés megkezdése előtt kvalitatív vérképet és vérlemezke számlálást is magába foglaló teljes vérkép, illetve csontvelő morfológiai és karyotypus vizsgálatot kell elvégezni.

Filgrasztimmal kezelt, SCN-ben szenvedő, klinikai vizsgálatban résztvevő betegeknél ritkán (körülbelül 3%) myelodysplasiás szindróma (MDS) vagy leukaemia alakult ki. Ezeket az elváltozásokat csak a congenitalis neutropeniában szenvedő betegeknél figyelték meg. Az MDS és a leukaemia a betegség természetes komplikációi, így a filgrasztim-kezeléssel való összefüggés nem bizonyított. A kiinduláskor normál citogenetikai értékeket mutató betegek kb. 12%-ánál a későbbiekben eltéréseket - beleértve a '7-es monosomiát' - találtak a rutinszerűen ismételt vizsgálat során. Jelenleg nem tisztázott, hogy az SCN-ben szenvedő betegek hosszú távú kezelése fogékonytá teszi-e a betegeket a citogenetikai elváltozásokra, MDS-re vagy leukaemia transzformációra. A betegeknél rendszeres időközönként (körülbelül 12 havonként) morfológiai és citogenetikai csontvelő vizsgálatot ajánlott végezni.

Egyéb különleges óvintézkedések

Az átmeneti neutropeniát kiváltó tényezőket, például a vírusfertőzéseket, ki kell zárni.

A haematuria gyakori volt, néhány betegnél pedig proteinuria fordult elő. Ezek ellenőrzésére rendszeres vizeletvizsgálat szükséges.

A biztonságosságot és hatásosságot újszülötteknél és autoimmun neutropeniában szenvedő betegeknél nem igazolták.

Különleges óvintézkedések HIV-fertőzött betegeknél

Vérsejtszámok

Az abszolút neutrofilszámot (ANC) szigorúan monitorozni kell, különösen a filgrasztim-kezelés első néhány hetében. Néhány beteg nagyon gyorsan és jelentős mértékű neutrofilszám növekedéssel reagálhat a filgrasztim első dózisára. A filgrasztim-kezelés első 2-3 napján az abszolút neutrofilszám értéket ajánlott naponta mérni. Ezt követően ajánlott az abszolút neutrofilszám értéket az első két hétben legalább hetente kétszer, majd a fenntartó terápia alatt hetente egyszer vagy kéthetente egyszer mérni. A 30 millió E (300 µg)/nap filgrasztim dózissal végzett intermittáló adagolásban a betegek abszolút neutrofilszám értéke széles határok között változhat a különböző időszakokban. A beteg legalacsonyabb abszolút neutrofilszámának meghatározásához ajánlott a vérmintát közvetlenül a filgrasztim tervezett beadása előtt levenni.

Az emelt dózisú mieloszuppresszív gyógyszerekkel kapcsolatos kockázat

A filgrasztim-kezelés önmagában nem zárja ki a mieloszuppresszív gyógyszerekkel végzett kezelés miatt kialakuló thrombocytopeniát és anaemiát. Mivel filgrasztim-terápiában fennáll annak a lehetősége, hogy a beteg magasabb dózisokat kap, vagy gyakrabban kapja ezeket a gyógyszereket, így a beteg a thrombocytopenia és anaemia fokozottabb kockázatának lehet kitéve. A vérkép rendszeres ellenőrzése ajánlott (lásd fent).

Mieloszuppressziót okozó fertőzések és rosszindulatú folyamatok

Neutropenia a csontvelőt infiltráló opportunist fertőzések, például a *Mycobacterium avium* komplex vagy rosszindulatú folyamatok, például lymphoma miatt is bekövetkezhet. Azoknál a betegeknél, akik diagnosztizált csontvelőt infiltráló fertőzésben vagy rosszindulatú elváltozásban szenvednek, a neutropenia kezelésére alkalmazott filgrasztim-terápia mellett megfontolandó az alapbetegségek megfelelő kezelése is. A filgrasztim hatása nem kielégítően bizonyított csontvelőt infiltráló fertőzések, illetve rosszindulatú folyamatok miatt kialakuló neutropeniában.

Minden beteg

Az Accofil szorbitot (E420) tartalmaz. Örökletes fruktóztoleranciában szenvedő betegeknek ez a gyógyszer nem alkalmazható, kivéve, ha az feltétlenül szükséges.

Csecsemőknél és fiatal gyermekeknél (2 éves kor alatt) még diagnosztizálatlan örökletes fruktóztolerancia állhat fenn. Az intravénásan alkalmazott (szorbit-/fruktóztartalmú) gyógyszerek életveszélyesek lehetnek, és ennél a betegcsoportnál ellenjavalltak, kivéve, ha alkalmazásuk klinikailag feltétlenül szükséges, és nem áll rendelkezésre más gyógyszer.

A gyógyszer alkalmazása előtt minden egyes beteg esetében meg kell ismerni a részletes kórtörténetet, különös tekintettel az örökletes fruktóztolerancia tüneteinek jelentkezésére.

Az Accofil kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Az előretöltött fecskendő tűvédője száraz, természetes gumit tartalmaz (egy latex-származék), amely súlyos allergiás reakciókat okozhat.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A mieloszuppresszív citotoxikus kemoterápiával azonos napon adott filgrasztim biztonságossága és hatásossága nem egyértelműen igazolt. A gyorsan osztódó myeloid sejtek mieloszuppresszív citotoxikus kemoterápiával szembeni érzékenysége miatt, a filgrasztim alkalmazása nem ajánlott a kemoterápiát megelőző és az azt követő 24 órán belül. Kiszámú betegpopuláció egyidejűleg filgrasztimmal és 5-fluorouracillal végzett kezeléséből származó előzetes bizonyítékok alapján a neutropenia súlyosbodhat.

Egyéb haemopoetikus növekedési faktorokkal és citokinekkal esetleg létrejövő kölcsönhatásokat klinikai vizsgálatok során eddig nem vizsgáltak.

Mivel a lítium elősegíti a neutrofilek felszabadulását, ezért valószínűleg a lítium a filgrasztim hatását is fokozza. Bár ezt a kölcsönhatást formálisan nem vizsgálták, nincs arra vonatkozó bizonyíték, hogy egy ilyen kölcsönhatás káros lenne.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A filgrasztim terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok, vagy korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az állatokkal végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást igazoltak. Nyulaknál a klinikai expozíció sokszorosánál fokozott mértékű embrióvesztést figyeltek meg anyai toxicitás jelenlétében (lásd 5.3 pont). Az irodalomban megtalálhatók olyan jelentések, amelyek terhes nők esetében igazolják a filgrasztim placentán való átjutását.

A filgrasztim alkalmazása nem javasolt terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a filgrasztim/a filgrasztim metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az újszülött/csecsemő vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni. A filgrasztim alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy a kezelést szakítják meg/halasztják el – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, illetve a kezelés előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

A filgrasztim nem volt hatással a reprodukzív teljesítményre vagy a termékenységre hím és nőstény patkányok esetében (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Accofil kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Az Accofil alkalmazását követően szédülés fordulhat elő (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

a. A biztonságossági profil összefoglalása

A legsúlyosabb mellékhatások, amelyek a filgrasztim-kezelés során előfordulhatnak: anaphylaxiás reakció, súlyos, tüdőt érintő nemkívánatos események (beleértve az interstitialis pneumoniát és ARDS-t), kapilláriszívárgás-szindróma, súlyos splenomegalia/lépruptura, myelodysplasiás szindrómába vagy leukaemiába történő átmenet SCN-betegeknél, allogén csontvelő-transzplantáción, vagy perifériás vér progenitor sejtek transzplantációján átesett betegek esetén graft-versus-host betegség (GvHD), sarlósejtes anaemiában szenvedő betegeknél sarlósejtes krízis.

Az alábbi, leggyakrabban előforduló mellékhatásokról számoltak be: láz, musculoskeletális fájdalom (beleértve a csontfájdalmat, hátfájást, arthralgiát, myalgia, végtagfájdalmat, musculoskeletális eredetű mellkasi fájdalmat, nyakfájást), anaemia, hányás és hányinger. Klinikai vizsgálatokban a musculoskeletális fájdalom a daganatos betegek 10%-ánál enyhe vagy közepesen erős, 3%-ánál pedig erős volt.

b. A mellékhatások táblázatos összefoglalója

Az alábbi táblázatokban szereplő adatok a klinikai vizsgálatok során, valamint a spontán jelentett mellékhatásokat adják meg. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

MedDRA szervrendszeri kategória	Mellékhatások			
	Nagyon gyakori (≥ 1/10)	Gyakori (≥ 1/100 - < 1/10)	Nem gyakori (≥ 1/1000 - < 1/100)	Ritka (≥ 1/10 000 - < 1/1000)
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		Sepsis Bronchitis Felső légúti fertőzés Húgyúti fertőzés		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Thrombocytopenia Anaemia ^e	Splenomegalia ^a Csökkent haemoglobin ^e	Leukocytosis ^a	Lépruptura ^a Sarlósejtes anaemia krízissel ^a Extramedullaris haemopoiesis

MedDRA szervrendszeri kategória	Mellékhatások			
	Nagyon gyakori (≥ 1/10)	Gyakori (≥ 1/100 - < 1/10)	Nem gyakori (≥ 1/1000 - < 1/100)	Ritka (≥ 1/10 000 - < 1/1000)
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Túlérzékenység Gyógyszer-túlérzékenység ^a Graft versus host betegség ^b	Anaphylaxiás reakció
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Csökkent étvágy ^a Emelkedett laktát-dehidrogenáz szint a vérben	Hyperuricaemia Emelkedett húgysavszint a vérben	Csökkent vércukorszint Pseudo-köszvény ^b (chondrocalcinosis pyrophosphat) A folyadékterek térfogatának zavarai
Pszichiátriai kórképek		Insomnia		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás ^a	Szédülés, hypoaesthesia, paraesthesia		
Érbetegségek és tünetek		Hypotonia Hypertonia	Veno-occlusiv betegség ^d	Kapilláriszív árgás-szindróma ^a , Aortitis
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Haemoptoe ^e Dyspnoe Köhögés ^a Oropharyngealis fájdalom ^a Epistaxis	Akut respirációs distressz szindróma ^a Légzési elégtelenség ^a Tüdőoedema ^a Interstitialis tüdőbetegség ^a Tüdő-infiltrátumok ^a Tüdővérzés Hypoxia	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés ^{a,e} Hányás ^{a,e} Hányinger ^a	Obstipatio ^e Fájdalom a szájbán		
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		Emelkedett alkalikus foszfatáz-szint a vérben Hepatomegalia	Emelkedett gamma-glutamil-transzferáz-szint Emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szint	

MedDRA szervrendszeri kategória	Mellékhatások			
	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Gyakori ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)	Nem gyakori ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$)	Ritka ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia ^a	Bőrkiütés ^a Erythema	Maculopapulosus kiütés	Sweet-szindróma (akut lázas neutrophil dermatosis) Cutan vasculitis ^a
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Musculo-skeletális fájdalom ^c	Izomgörcsök	Osteoporosis	Csökkent csontsűrűség Rheumatoid arthritis exacerbációja
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Dysuria Haematuria	Proteinuria	Vizeletürítési rendellenességek Glomerulonephritis
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Fáradékonyság ^a Nyálkahártya-gyulladás ^a Láz	Mellkasi fájdalom ^a Asthenia ^a Fájdalom ^a Rossz közérzet Perifériás oedema ^e	Reakció az injekció helyén	
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		Transzfúziós reakció ^e		

^alásd c. pont, „Kiválasztott mellékhatások ismertetése”

^bAllogén csontvelő-transzplantáción átesett betegeknél GvHD-ről és végzetes kimenetelről számoltak be (lásd c. pont)

^cBeletartozik a csontfájdalom, hátfájás, arthralgia, myalgia, végtagfájdalom, musculoskeletális fájdalom, musculoskeletális eredetű mellkasi fájdalom, nyakfájás

^dA posztmarketing vizsgálatok során, csontvelő-transzplantáción vagy PBPC mobilizáción áteső betegeknél megfigyelt esetek

^eFilgrasztimmal kezelt betegekben tapasztalt nemkívánatos események magasabb incidenciával a placebohoz viszonyítva, az alapbetegség vagy a citotoxikus kemoterápia következményeként

c. Kiválasztott mellékhatások ismertetése

GvHD

Allogén csontvelő-transzplantáción átesett, G-CSF-kezelésben részesülő betegeknél GvHD és végzetes kimenetel eseteiről számoltak be (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Kapilláriszivárgás-szindróma

Kapilláriszivárgás-szindróma előfordulását jelentették granulocitakolónia-stimuláló faktor alkalmazásakor. Ezek az esetek általában olyan betegeknél jelentkeztek, akiknél előrehaladott rosszindulatú betegség vagy sepsis fordult elő, illetve apheresis kezelésben részesültek (lásd 4.4 pont).

Sweet-szindróma

Sweet-szindróma (akut lázas neutrofiliás dermatosis) eseteinek előfordulásáról számoltak be filgrasztimmal kezelt betegek esetében.

Tüdőt érintő mellékhatások

Klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően néhány esetben a tüdőt érintő mellékhatásokról, köztük interstitialis tüdőbetegségről, tüdőoedémáról, valamint tüdőinfiltrátumokról számoltak be, melyek következményeként légzési elégtelenség vagy akut respiratoricus distress szindróma (ARDS) alakult ki, amely fatális kimenetelű lehet (lásd 4.4 pont).

Splenomegalia és léruptura

A filgrasztim alkalmazását követően splenomegalia és léruptura eseteket jelentettek. Néhány lérupturás eset halálos kimenetelű volt (lásd 4.4 pont).

Túlérzékenység

Betegeknél túlérzékenységi típusú reakciókról, köztük anaphylaxiáról, kiütésről, csalánkiütésről, angiooedémáról, dyspnoéről, illetve hypotóniáról számoltak be a kezelés kezdetekor vagy a későbbi kezelés során klinikai vizsgálatok és a forgalomba hozatalt követő tapasztalatok. Összességében, gyakrabban érkeztek jelentések az intravénás beadást követően. Néhány esetben a készítmény ismételt alkalmazásakor a tünetek visszatértek, ami ok-okozati összefüggésre utal. Súlyos allergiás reakciót mutató betegeknél a filgrasztim alkalmazását végleg abba kell hagyni.

Cutan vasculitis

Cutan vasculitis eseteiről számoltak be a filgrasztimmal kezelt betegeknél. A filgrasztim-kezelésben részesülő betegeknél a vasculitis kialakulásának mechanizmusa nem ismert. Hosszan tartó alkalmazás mellett az SCN-ben szenvedő betegek 2%-ánál számoltak be cutan vasculitisről.

Pseudo-köszvény (chondrocalcinosis pyrophosphat)

Filgrasztimmal kezelt daganatos betegeknél pseudo-köszvényről (chondrocalcinosis pyrophosphate) számoltak be.

Leukocytosis

A filgrasztim alkalmazását követően a normál donorok 41%-ánál leukocytosist (fehérvérsejtszám $> 50 \times 10^9/l$) és átmeneti thrombocytopeniát (vérlemezkeszám $< 100 \times 10^9/l$) figyeltek meg és leukapheresist a donorok 35%-ánál figyeltek meg (lásd 4.4 pont).

d. Gyermekek

Gyermekkorú betegek klinikai vizsgálataiból származó adatok azt jelzik, hogy a filgrasztim biztonságossága és hatásossága a citotoxikus kemoterápiában részesülő felnőtteknél és gyermekeknél hasonló, ami arra utal, hogy a filgrasztim farmakokinetikájában nincsenek életkori különbségek. Az egyetlen következetesen jelentett nemkívánatos esemény a musculoskeletális fájdalom volt, ami nem különbözik a felnőtt populációban tapasztaltaktól.

Gyermekek esetében nem áll rendelkezésre elegendő adat a filgrasztim alkalmazásának további értékeléséhez.

e. Egyéb különleges betegcsoportok

Geriátriai alkalmazás

Összességében nem volt megfigyelhető különbség a biztonságosság és hatásosság tekintetében a citotoxikus kemoterápiában részesülő 65 éven felüli és a fiatalabb felnőtt (> 18) betegek között, és a klinikai tapasztalatok nem tártak fel különbséget a válaszban a fiatalabb és az idősebb betegek között. Nem áll rendelkezésre megfelelő mennyiségű adat az Accofil geriátriai betegeknél történő alkalmazása értékelésére az Accofil egyéb jóváhagyott indikációi tekintetében.

Gyermekgyógyászati SCN betegek

Krónikus filgrasztim-kezelésben részesülő súlyos krónikus neutropeniában szenvedő gyermekeknél csontsűrűség csökkenésről és osteoporosistról számoltak be.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Az Accofil túladagolásának hatásait nem határozták meg. A filgrasztim-terápia felfüggesztése általában a keringő neutrofilszám 50%-os csökkenését eredményezi 1-2 napon belül; a normál értékek 1-7 napon belül állnak helyre.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: immunstimulánsok, kolóniastimuláló faktorok, ATC kód: L03AA02

Az Accofil hasonló biológiai gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) érhető el.

A humán G-CSF egy glikoprotein, amely funkcionális neutrofilek termelődését és csontvelőből történő felszabadulását szabályozza. Az r-metHuG-CSF (filgrasztim) tartalmú Accofil 24 órán belül jelentős mértékben megemeli a perifériás vér neutrofilszámát, továbbá kismértékű monocyta-szám növekedést is előidéz. Néhány SCN betegnél a filgrasztim hatására a kiindulási értékhez képest kismértékben emelkedik a keringő eozinofilek és bazofilek száma is; az ilyen betegek némelyikénél a kezelést megelőzően eozinofília vagy bazofília tapasztalható. A javasolt dózistartományon belül a neutrofilszám emelkedésének mértéke dózisfüggő. A filgrasztim hatására termelődő neutrofilek normális vagy fokozott működést mutatnak, amint azt a kemotaktikus és fagocita funkciós tesztek igazolják. A filgrasztim-terápia befejezését követően a keringő neutrofilszám 1-2 napon belül 50%-kal csökken, és 1-7 napon belül visszatér a normális szintre.

Citotoxikus kemoterápiás kezelésben részesülő betegeknél a filgrasztim alkalmazása a neutropenia és lázas neutropenia előfordulási gyakoriságának, súlyosságának és időtartamának jelentős csökkenését eredményezi. A filgrasztim-kezelés jelentősen csökkenti a lázas neutropenia, az antibiotikum-használat és a hospitalizáció időtartamát az akut myelogén leukaemia miatt indukciós kemoterápiában vagy myeloablatív terápiát követően csontvelő transzplantációban részesülő betegeknél. A lázas állapotok, illetve dokumentált fertőzések száma egyik kezelési sémában sem csökkent. A lázas állapot időtartama nem csökkent a myeloablatív terápiát követően csontvelő transzplantációban részesülő betegeknél.

A filgrasztim akár monoterápiában, akár kemoterápia után alkalmazva mobilizálja a haemopoetikus progenitor sejteket a perifériás vérbe. Ezeket az autológ PBPC-ket ki lehet nyerni, és a nagy dózisú citotoxikus terápia után csontvelő átültetés helyett vagy annak kiegészítéseként be lehet infundálni. A PBPC infúzió felgyorsítja a haemopoetikus rendszer működésének normalizálódását, ezzel csökkentve a vérzéses szövődmények kockázatának időtartamát és a thrombocyta transzfúzió szükségességét.

A filgrasztimmal mobilizált allogén PBPC-ben részesülő betegeknél jelentősen gyorsabb volt a haematológiai javulás, ami a támogatás nélkül bekövetkező vérlemezkeszám-helyreállítás időtartamának jelentős csökkenését eredményezte, az allogén csontvelő-transzplantációhoz képest.

A G-CSF allogén csontvelő-transzplantációt követő alkalmazását értékelő egyik retrospektív európai

vizsgálat azt vetette fel, hogy akut leukaemiában szenvedő betegek esetén, a G-CSF beadása után növekszik a GvHD kockázata, a kezeléssel összefüggő mortalitás (TRM) és a mortalitás. Egy másik nemzetközi retrospektív vizsgálatban, amelyet akut és krónikus myelogen leukaemiás betegekkel végeztek, nem észleltek a GvHD-ra, a kezeléssel összefüggő mortalitásra és a mortalitásra kifejtett hatást. Az allogén transzplantációs vizsgálatok metaanalízise, amely tartalmazta 9 retrospektív randomizált vizsgálat, 8 retrospektív vizsgálat és 1 eset-kontroll vizsgálat eredményeit, nem mutatott ki hatást az akut GvHD, valamint a krónikus GvHD kockázatára, illetve a korai, kezeléssel összefüggő mortalitásra gyakorolt hatást.

Csontvelő-transzplantáció után végzett G-CSF-kezelést követően a GvHD relatív kockázata (95%-os CI) és a kezeléssel összefüggő mortalitás (TRM)					
Közlemény	A vizsgálat időtartama	N	Akut, II-IV-es súlyosságú GvHD	Krónikus GvHD	TRM
Metaanalízis (2003)	1986 - 2001 ^a	1198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Európai retrospektív vizsgálat (2004)	1992 - 2002 ^b	1789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Nemzetközi retrospektív vizsgálat (2006)	1995 - 2000 ^b	2110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

^aAz elemzés az ezen időszakban végzett csontvelő-transzplantációra vonatkozó vizsgálatokat foglalja magába; néhány vizsgálatban GM-CSF-et (granulocita-makrofág-kolóniasztimuláló-faktor) alkalmaztak

^bAz elemzés az ebben az időszakban csontvelő-transzplantáción átesett beteg bevonásával készült

A filgrasztim alkalmazása normál donorokon végzett PBPC-mobilizáció céljából allogén perifériás vér progenitor sejtek transzplantációja előtt.

Normál donorok esetében a 4-5 egymást követő napon keresztül, subcutan alkalmazott 10 µg/ttkg/nap dózis a donorok többségénél két leukoapheresis után legalább 4×10^6 CD34⁺ sejt/recipiens testtömegkilogramm kinyerését teszi lehetővé.

A filgrasztim alkalmazása SCN-ben (súlyos congenitalis, ciklikus és idiopátiás neutropenia) szenvedő betegeknél, gyermekeknél és felnőtteknél, az abszolút neutrofilszám tartós növekedését idézi elő a perifériás vérben, és csökkenti a fertőzések, illetve az ehhez társuló események számát.

A filgrasztim alkalmazása HIV fertőzött betegeknél fenntartja a normál neutrofilszámot, és ezzel lehetővé teszi az antivirális és/vagy mieloszuppresszív gyógyszerek ütemezett adagolását. Nincs arra utaló jel, hogy a filgrasztimmal kezelt HIV-fertőzött betegeknél fokozott mértékű lenne a HIV replikációja.

Egyéb haemopoetikus növekedési faktorokhoz hasonlóan kimutatták, hogy a G-CSF *in vitro* stimulálja a humán endothel sejteket.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az ajánlott adagok subcutan beadását követően a szérumkoncentráció 10 ng/ml felett maradt 8-16 órán keresztül.

Eloszlás

A megoszlási térfogat a vérben megközelítőleg 150 ml/ttkg.

Elimináció

A filgrasztim clearance elsődrendű farmakokinetikát követ mind subcutan, mind intravénás alkalmazást követően. A filgrasztim szérumszint eliminációs felezési ideje körülbelül 3,5 óra, a körülbelül 0,6 ml/perc/ttkg-os clearance-rátával. Autológ csontvelő átültetésén átesett betegek 28 napos időtartamot is elérő folyamatos Accofil infúziós kezelése során sem tapasztaltak gyógyszerakkumulációt vagy jelentős változást az eliminációs felezési időben.

Linearitás

A filgrasztim dózisa és szérumszintje között pozitív lineáris összefüggés van, akár intravénásan, akár subcutan történik a beadás.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A filgrasztimot legfeljebb egy évig ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban értékelték, amelyek során a várt farmakológiai hatásnak tulajdonítható változásokat tapasztaltak, többek közt az alábbiakat: megnőtt leukocytaszám, a csontvelő myeloid hyperplasiája, extramedullaris granulopoesis és lépmegegyesítés. Ezek az elváltozások a kezelés leállítását követően mind reverzibilisek voltak. A filgrasztim prenatalis fejlődésre gyakorolt hatását patkányokon és nyulakon végzett kísérletek során tanulmányozták. Nyulak esetében az organogenezis idején intravénásan alkalmazott (80 µg/ttkg/nap) filgrasztim anyai toxicitást okozott, növelte a spontán abortuszok számát, a beágyazódás utáni veszteséget, emellett az átlag alomszám és a magzatok testtömegének csökkenése volt megfigyelhető. Az Accofil-hez hasonló, más, filgrasztim-tartalmú készítmény esetében jelentett adatok alapján hasonló eredmények, illetve a magzati fejlődési rendellenességek megnövekedett száma volt megfigyelhető 100 µg/ttkg/nap anyai toxikus dózis esetén, amely akkora szisztémás expozíciónak felel meg, amely az 5 µg/ttkg/nap klinikai dózissal kezelt betegeknél megfigyelt expozíciónak nagyjából 50–90-szerese. A legnagyobb dózis, amely még nem okozott megfigyelhető embrionális-magzati toxicitást, ebben a vizsgálatban 10 µg/ttkg/nap dózis volt, amely akkora szisztémás expozíciónak felel meg, amely a klinikai dózissal kezelt betegeknél megfigyelt expozíciónak nagyjából 3–5-szöröse. Vemhes patkányok esetében nem figyeltek meg anyai vagy magzati toxicitást a legfeljebb 575 µg/ttkg/nap adagoknál. A perinatalis és laktációs időszak alatt filgrasztimmal kezelt vemhes patkányok utódainál elhúzódó külső differenciálódás és a növekedés retardációja (≥ 20 µg/ttkg/nap), illetve enyhén csökkent túlélési arány (100 µg/ttkg/nap) volt megfigyelhető. A filgrasztim nem volt megfigyelhető hatással a termékenységre hím és nőstény patkányok esetében.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tömény ecetsav
Nátrium-hidroxid
Szorbit (E420)
Poliszorbát 80
Injekcióhoz való víz.

6.2 Inkompatibilitások

Az Accofil nem hígítható sóoldatokkal.

A hígított filgrasztim adszorbeálódhat üveghez és műanyaghoz.

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C - 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

Nem gyakorol káros hatást az Accofil stabilitására, ha egy alkalommal véletlenül fagypon alatti hőmérsékletnek van kitéve. Ha az expozíció időtartama meghaladta a 48 órát, vagy egynél több alkalommal fordult elő fagyás, akkor az Accofil-t NEM szabad felhasználni.

A felhasználhatósági időtartamon belül, ambuláns használat céljára a beteg kiveheti a készítményt a hűtőszekrényből, és szobahőmérsékleten (de legfeljebb 25 °C-on) tarthatja egyszer, egy maximum 15 napos időtartamra. Ezen időtartam végén a készítményt nem szabad visszatenni a hűtőbe, és kérjük semmisítse meg.

A fénytől való védelem érdekében a fecskendőt tartsa a dobozában.

Elkészítése után a hígított oldatos infúzió 25 °C ± 2 °C hőmérsékleten 30 órán át igazoltan megőrzi kémiai és fizikai stabilitását. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnali felhasználásra, a felhasználó felelős a felbontás utáni tárolás időtartamáért és a felhasználás előtti tárolási körülményekért, ami szokásos esetben 25 °C ± 2 °C hőmérsékleten nem haladhatja meg a 30 órát, kivéve, ha a hígítást ellenőrzött, validált aszeptikus körülmények között végezték el.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

I-es típusú, üvegből készült előretöltött fecskendő véglegesen rögzített, rozsdamentes acéltűvel és 0,1 ml-től 1 ml-ig terjedően 1/40 nyomtatott térfogatbeosztással a hengeres részen. Az előretöltött fecskendő tűvédője száraz, természetes gumit tartalmaz (lásd 4.4 pont). Mindegyik előretöltött fecskendő 0,5 ml oldatot tartalmaz.

Csomagonként 1, 3, 5, 7 vagy 10 db előretöltött fecskendőt tartalmaz, biztonsági tűvédővel vagy anélkül, és alkoholos törülőkendővel/törülőkendőekkel. A buboréksomagolás nélküli csomagokat biztonsági tűvédőt nem tartalmazó fecskendőknél alkalmazzák. A buboréksomagolásokat egyesével csomagolt, előre rögzített biztonsági tűvédővel ellátott fecskendőknél alkalmazzák.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Szükség esetén az Accofil 5%-os glükóz-oldatban hígítható. Semmi esetre sem javasolt 0,2 millió E (2 mikrogramm) per ml alatti koncentrációra hígítani.

Az oldatot felhasználás előtt meg kell nézni. Csak részecskementes, tiszta oldatot szabad felhasználni. Felrázni tilos!

Azoknál a filgrasztimmal kezelt betegeknél, akiknek a készítményt 1,5 millió E/ml-nél (15 mikrogramm/ml) alacsonyabb koncentrációra hígítva adják, a 2 mg/ml-es végső koncentráció eléréséig humán szérum albumint (HSA) kell az oldathoz adni. Például: 20 ml-es végső injekciós térfogat mellett a 30 millió E-nél (300 mikrogramm) kevesebb összdózisú filgrasztimhoz 0,2 ml 200 mg/ml (20%) koncentrációjú humán albumin oldatot kell adni.

Az Accofil nem tartalmaz tartósítószert. Tekintettel a mikrobiális kontamináció lehetséges kockázatára, az Accofil előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri használatra való.

5%-os glükóz-oldatban hígítva az Accofil már kompatibilis üveggel, különböző műanyagokkal, köztük PVC-vel, poliolefinnel (polipropilén és polietilén kopolimerje) és polipropilén anyagokkal.

Az előretöltött fecskendő alkalmazása biztonsági tűvédővel

A biztonsági tűvédő a tűszúrás okozta sérülések elkerülése érdekében az injekció beadása után elfedi a tűt. Ez nem befolyásolja a fecskendő normál használatát. Nyomja a dugattyút, és **fejtsen ki határozott nyomást** az injekció beadásának végén, hogy biztosítsa a fecskendő teljes kiürítését. Az injekció befejezéséig tartsa biztosan a bőrt. Tartsa mozdulatlanul a fecskendőt, és lassan emelje fel a hüvelykujját a dugattyúrúd fejről. A dugattyúrúd a hüvelykujjával együtt felfelé mozdul, és a rugó visszahúzza a tűt a beadás helyéről a biztonsági tűvédőbe.

Az előretöltött fecskendő alkalmazása biztonsági tűvédő nélkül

A dózist a szokásos módon adja be.

Ne használja az előretöltött fecskendőt, ha kemény felületre esett.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. szeptember 18.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2019. június 12.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Accofil 48 millió E/0,5 ml oldatos injekció/infúzió előretöltött fecskendőben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden egyes előretöltött fecskendő 48 millió egység (ME)/480 mikrogramm (µg) filgrasztimot tartalmaz 0,5 ml (0,96 mg/ml) oldatos injekcióban vagy infúzióban.

A filgrasztim egy rekombináns metionil humán granulocita-kolónia stimuláló faktor, melyet *Escherichia coli* (BL21) törzsben rekombináns DNS-technológiával állítanak elő.

Ismert hatású segédanyagok

Az oldat 50 mg szorbitot (E420) tartalmaz milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben

Koncentrátum oldatos infúzióhoz előretöltött fecskendőben

Tiszta, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Accofil a neutropenia időtartamának és a lázas neutropenia előfordulásának csökkentésére javallott malignus betegség (a krónikus myeloid leukaemia és myelodysplasiás szindrómák kivételével) miatt szokásos citotoxikus kemoterápiával kezelt betegeknél, valamint a neutropenia időtartamának csökkentésére javallott myeloablatív terápiában, majd ezt követően csontvelő-átültetésben részesülő betegeknél, akiknél vélhetően fokozott a hosszan tartó, súlyos neutropenia kockázata.

Az Accofil biztonságossága és hatásossága hasonló a citotoxikus kemoterápiában részesülő felnőtteknél és gyermekeknél.

Az Accofil a perifériás vér progenitor sejtjeinek (PBPC) mobilizálására is javallott.

Az Accofil hosszú távú alkalmazása javallott a neutrofilszám emelésére és a fertőzésekhez kapcsolódó események előfordulásának, illetve időtartamának csökkentésére súlyos congenitalis, ciklikus vagy idiopátiás neutropeniában szenvedő, $\leq 0,5 \times 10^9/l$ abszolút neutrofilszámmal (absolute neutrophil count – ANC) rendelkező gyermek vagy felnőtt betegeknél, akiknek az anamnézisében súlyos vagy visszatérő fertőzések szerepelnek.

Az Accofil előrehaladott HIV-fertőzésben szenvedő betegeknél a tartós neutropenia (abszolút neutrofilszám $1,0 \times 10^9/l$ vagy kevesebb) kezelésére javallott a bakteriális fertőzések kockázatának csökkentése érdekében, ha a neutropenia egyéb kezelési lehetőségei nem megfelelőek.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Accofil-kezelés kizárólag olyan onkológiai centrummal történő együttműködésben adható, ahol

megfelelő tapasztalattal rendelkeznek a granulocyt-kolónia stimuláló faktorról (G-CSF-fel) végzett kezelések, illetve a hematológia terén, és ahol megfelelő diagnosztikai lehetőségek állnak rendelkezésre. A mobilizáció és apheresis eljárásokat ezen a szakterületen bizonyítottan megfelelő tapasztalattal rendelkező onkológiai-hematológiai centrumokkal együttműködésben kell végrehajtani, ahol a haemopoetikus progenitor sejtek monitorozása korrekt módon elvégezhető.

Adagolás

Szokásos citotoxikus kemoterápia

A filgrasztim ajánlott adagja 0,5 millió E (5 µg)/ttkg/nap. Az Accofil első dózisa a citotoxikus kemoterápia után legalább 24 óra elteltével adható. A randomizált klinikai vizsgálatok során 230 µg/m²/nap (4,0–8,4 µg/ttkg/nap) dózist alkalmaztak subcutan.

A filgrasztimot naponta kell adni mindaddig, amíg a neutrofilszám a várt mélyponti értékén túljutva vissza nem tér a normál tartományba. Szolid tumorok, lymphomák és lymphoid leukaemia szokásos kemoterápiáját követően várható, hogy ezeknek a feltételeknek a teljesüléséhez szükséges kezelési időtartam akár 14 nap is lehet. Akut myeloid leukaemia indukciós és konszolidáló kezelése után a kezelés időtartama az alkalmazott citotoxikus kemoterápia típusától, dózisától és adagolási rendjétől függően lényegesen hosszabb lehet (akár 38 nap is).

Citotoxikus kemoterápiában részesülő betegeknél tipikus jelenség, hogy a filgrasztim-terápia megkezdése után 1-2 nappal a neutrofilszám átmenetileg emelkedik. A tartós terápiás válasz érdekében azonban a filgrasztim adagolását mindaddig nem szabad abbahagyni, amíg a neutrofilszám a várt mélyponti értéken túl nem jut, és vissza nem tér a normál tartományba. Nem ajánlott a filgrasztim-terápiát idő előtt, a neutrofilszám várt mélypontjának elérését megelőzően abbahagyni.

Myeloablatív terápiát követően csontvelő átültetésben részesülő betegeknél

A filgrasztim javasolt kezdő dózisa 1,0 millió E (10 µg)/ttkg/nap. Az első adag filgrasztimet legalább 24 órával a citotoxikus kemoterápiát követően, és legalább 24 órával a csontvelő-infúzió után kell beadni.

Amint a neutrofilszám túljutott a mélyponti értéken, a filgrasztim napi dózisát a neutrofil válaszhoz igazodva kell meghatározni, az alábbiak szerint:

Neutrofilszám	Filgrasztim dózis módosítása
> 1,0 × 10 ⁹ /l három egymást követő napon keresztül	Az adag 0,5 millió E (5 µg)/ttkg/nap dózissá csökkentendő
Ezt követően, ha az ANC > 1,0 × 10 ⁹ /l marad további három egymást követő napon át	A filgrasztim-kezelést abba kell hagyni.
Amennyiben az abszolút neutrofilszám < 1,0 × 10 ⁹ /l értékre csökken a kezelési periódus alatt, a filgrasztim adagját a fenti lépéseknek megfelelően újra meg kell emelni.	

ANC = abszolút neutrofilszám

A PBPC mobilizálására myelosuppressív vagy myeloablatív terápia után autológ PBPC transzplantáción áteső betegeknél

Az önmagában alkalmazott filgrasztim PBPC mobilizáláshoz ajánlott adagja 1,0 millió E (10 µg)/ttkg/nap 5-7 egymást követő napon át. A leukapheresis időzítése: 1 vagy 2 leukapheresis az 5. és 6. napon gyakran elegendő. Egyéb körülmények között további leukapheresisek elvégzése válhat szükségessé. A filgrasztim adagolását az utolsó leukapheresisig kell folytatni.

A filgrasztim ajánlott adagja mielosuppresszív kemoterápiát követő PBPC mobilizáláshoz 0,5 millió E (5 µg)/ttkg/nap a kemoterápia befejezése utáni első naptól kezdve, egészen addig, amíg a várt legalacsonyabb neutrofilszám elérése után a neutrofilszám vissza nem tér a normális tartományba. A leukapheresist abban a periódusban célszerű végezni, amikor az abszolút neutrofilszám

$< 0,5 \times 10^9/l$ -ről $> 5,0 \times 10^9/l$ -re emelkedik. Azoknál a betegeknél, akik előzőleg nem részesültek extenzív kemoterápiában, gyakran egy leukapheresis is elegendő. Egyéb körülmények között további leukapheresisek elvégzése javasolt.

PBPC-mobilizáció céljából normál donoroknál allogén perifériás vér progenitor sejtek transzplantációja előtt

Normál donoroknál allogén perifériás vér progenitor sejtek transzplantációja előtt végzett PBPC-mobilizáció céljából a filgrasztimot $1,0$ millió E ($10 \mu g$)/ttkg/nap dózisban kell adni subcutan, 4-5 egymást követő napon. A leukapheresist az 5. napon kell elkezdni és szükség szerint a 6. napig kell folytatni, a 4×10^6 CD34⁺ sejt/recipiens testtömegkilogramm érték elérésre érdekében.

Súlyos krónikus neutropeniában (SCN) szenvedő betegeknél

Congenitalis neutropenia

Az ajánlott kezdő adag $1,2$ millió E ($12 \mu g$)/ttkg/nap, egyszeri vagy megosztott dózisban.

Idiopátiás vagy ciklikus neutropenia

Az ajánlott kezdő adag $0,5$ millió E ($5 \mu g$)/ttkg/nap, egyszeri vagy megosztott dózisban.

Dózismódosítás

A filgrasztimot naponta, subcutan injekcióban kell beadni egészen addig, amíg a neutrofilszám tartósan $1,5 \times 10^9/l$ fölé nem emelkedik. A terápiás válasz elérését követően a minimális hatásos dózist kell beállítani, amely képes ezt a szintet fenntartani. A megfelelő neutrofilszám fenntartásához tartós napi adagolás szükséges. Egy-két hetes kezelést követően a kezdő dózis megduplázható vagy felezhető, a neutrofil választól függően. Ezután a dózis 1-2 hetente egyénileg úgy módosítható, hogy fenntartható legyen az $1,5 \times 10^9/l$ és $10 \times 10^9/l$ közötti átlagos neutrofilszám. Súlyos fertőzésben szenvedő betegek esetében megfontolandó a gyorsabb ütemű dózisznövelés. Klinikai vizsgálatokban a terápiás választ mutató betegek 97%-a komplett választ adott $\leq 24 \mu g$ /ttkg/nap dózis adagolása esetén. A $24 \mu g$ /ttkg/nap adagnál nagyobb dózisban alkalmazott filgrasztim hosszú távú biztonságosságát nem vizsgálták SCN-ben szenvedő betegeknél.

HIV-fertőzött betegeknél

Neutropenia megszüntetésére

A filgrasztim ajánlott kezdő dózisa $0,1$ millió E ($1 \mu g$)/ttkg/nap naponta alkalmazva maximum $0,4$ millió E ($4 \mu g$)/ttkg/nap adagig titrálva, amíg a normális neutrofilszámot eléri, és ez fenntartható ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). A klinikai vizsgálatok során a betegek több mint 90%-a reagált ezekre az adagokra, a neutropenia átlagosan 2 nap alatt megszűnt.

Kis számú beteg ($< 10\%$) esetében $1,0$ millió E ($10 \mu g$)/ttkg/napig terjedő adagokra volt szükség a neutropenia megszüntetéséhez.

A normális neutrofilszám fenntartására

Ha sikerült a neutropeniát megszüntetni, meg kell határozni azt a minimális hatékony adagot, amellyel a normális neutrofilszám fenntartható. Kezdeti dózismódosításra kétnaponta 30 millió E ($300 \mu g$)/nap ajánlott. A beteg abszolút neutrofilszámának értékétől függően további dózismódosításra lehet szükség annak érdekében, hogy a neutrofilszám $> 2,0 \times 10^9/l$ értéken tartható legyen. Klinikai vizsgálatokban 30 millió E ($300 \mu g$)/nap dózist kellett adni hetente 1-7 napon keresztül az abszolút neutrofilszám $> 2,0 \times 10^9/l$ értékének fenntartására. A medián adagolási gyakoriság hetente 3 nap volt. Az abszolút neutrofilszám $> 2,0 \times 10^9/l$ értékének fenntartásához tartós adagolásra lehet szükség.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A filgrasztimmal végzett klinikai vizsgálatokban csupán kis számban vettek részt idős betegek, azonban ebben az életkorcsoportban nem végeztek speciális vizsgálatokat, ezért nem adhatók specifikus adagolási javaslatok.

Vese- és májkárosodásban szenvedő betegek

Súlyos vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek bevonásával végzett vizsgálatok kimutatták, hogy a filgrasztim hasonló farmakokinetikai és farmakodinámiás profillal rendelkezik, mint a normál vese- és májműködésű egyének esetében. Ilyen körülmények között nincs szükség dózismódosításra.

Gyermekgyógyászati alkalmazás SCN-ben és daganatok kezelése során

Az SCN vizsgálati programban résztvevő betegek 65%-a 18 éven aluli volt. Ebben a korcsoportban a kezelés hatásossága egyértelmű volt, a bevont betegek nagy része pedig congenitalis neutropeniában szenvedett. A biztonságossági profilt illetően nem volt különbség az SCN miatt kezelt gyermekek és serdülők esetében.

Gyermekkorú betegek klinikai vizsgálataiból származó adatok azt jelzik, hogy a filgrasztim biztonságossága és hatásossága a citotoxikus kemoterápiában részesülő felnőtteknél és gyermekeknél hasonló.

Gyermekkorú betegeknél az adagolási ajánlások megegyeznek a myelosuppressív citotoxikus kemoterápiában részesülő felnőttekre vonatkozó ajánlásokkal.

Az alkalmazás módja

Szokásos citotoxikus kemoterápia

A filgrasztim naponta beadott subcutan injekció, vagy ugyancsak naponta beadott intravénás infúzió formájában 5% glükóz-oldattal hígítva 30 perc alatt beadva alkalmazható (lásd 6.6 pont). A legtöbb esetben a subcutan beadási mód részesül előnyben. Egy egyszeri dózist alkalmazó vizsgálatból származó néhány bizonyíték arra utal, hogy az intravénás adagolás csökkentheti a hatástartamot. Ennek az eredménynek az ismételt dózisok alkalmazására vonatkozó klinikai jelentősége nem tisztázott. A beadás módja az adott beteg klinikai állapotától kell, hogy függjön.

Myeloablatív terápiát követően csontvelő átültetésben részesülő betegeknél

A filgrasztimot 30 perces vagy 24 órás intravénás infúzióban vagy 24 órás folyamatos subcutan infúzióban adható be.

A filgrasztim 20 ml (5%) koncentrációjú glükóz-oldattal hígítandó (lásd 6.6 pont).

PBPC-k mobilizálására myelosuppressív vagy myeloablatív terápia után autológ PBPC transzplantáción áteső betegeknél

PBPC-mobilizáció céljából önmagában alkalmazott filgrasztim:

A filgrasztimot 24 órás folyamatos subcutan infúzióban vagy subcutan injekcióban kell beadni. Az infúzióhoz a filgrasztimot 20 ml 5%-os glükóz-oldatban kell hígítani (lásd 6.6 pont).

PBPC-mobilizáció céljából alkalmazott filgrasztim myelosuppressív kemoterápiát követően:

A filgrasztimot subcutan injekcióban kell beadni.

PBPC-mobilizálásra normál donoroknál allogén perifériás vér progenitor sejtek transzplantációja előtt

A filgrasztimot subcutan injekcióban kell beadni.

Súlyos krónikus neutropeniában (SCN) szenvedő betegeknél

Congenitalis, idiopátiás vagy ciklikus neutropeniában a filgrasztimot subcutan injekcióban kell beadni.

HIV-fertőzésben szenvedő betegeknél

A neutropenia megszüntetésre és a normál neutrofilszám fenntartására: a filgrasztimot subcutan injekció formájában kell beadni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Különleges figyelmeztetések és óvintézkedések minden javallat esetében

Túlérzékenység

A kezdeti vagy a későbbi kezelés során túlérzékenység, többek közt anaphylaxiás reakciók előfordulását is jelentették a filgrasztimmal kezelt betegeknél. Azoknál a betegeknél, akiknél klinikailag jelentős túlérzékenység lépett fel, a filgrasztim alkalmazását végleg le kell állítani. Tilos a filgrasztim alkalmazása olyan betegeknél, akiknek a kórtörténetében filgrasztimra vagy pegfilgrasztimra való túlérzékenység szerepel.

Tüdőt érintő nemkívánatos hatások

G-CSF alkalmazása után ritkán a tüdőt érintő nemkívánatos hatásokról, főként interstitialis tüdőbetegségről számoltak be. Nagyobb lehet a kockázat azoknál a betegeknél, akiknél a közelmúltban tüdő infiltrátumot vagy pneumóniát diagnosztizáltak. A tüdőt érintő tünetek, például köhögés, láz és dyspnoe megjelenése a radiológiai módszerekkel igazolt tüdő infiltráció kíséretében, valamint a tüdőfunkció romlása, az akut respiratorikus distress szindróma (ARDS) előzetes jelei lehetnek. A filgrasztim-terápiát fel kell függeszteni, és megfelelő kezelést kell biztosítani.

Glomerulonephritis

Filgrasztimmal és pegfilgrasztimmal kezelt betegeknél glomerulonephritisről számoltak be. A glomerulonephritises esetek a filgrasztim és a pegfilgrasztim adagjának csökkentése vagy megvonása után rendszerint megszűntek. A vizeletvizsgálattal történő monitorozás javasolt.

Kapilláriszívárgás-szindróma

Kapilláriszívárgás-szindróma jelentkezéséről, amely késői kezelés esetén életveszélyes lehet, számoltak be granulocitakolónia-stimuláló faktor alkalmazását követően, melyet hypotensio, hypoalbuminemia, oedema és haemoconcentratio jellemzett. Azokat a betegeket, akiknél kapilláriszívárgás-szindróma jelentkezik, szoros megfigyelés alatt kell tartani, és a szokásos tüneti kezelést kell kapniuk, melybe szükség esetén az intenzív osztályon biztosított ellátás is beletartozik (lásd 4.8 pont).

Splenomegalia és lépruptura

Betegeknél és normál donoroknál a filgrasztim alkalmazását követően általában tünetmentes splenomegalia és lépruptura eseteket jelentettek. Néhány léprupturás eset halálos kimenetelű volt. A lép méretét ezért gondosan monitorozni kell (pl. klinikai vizsgálat, ultrahang). A has bal felső részén jelentkező vagy vállcsúcsi fájdalomra panaszkodó donorok és/vagy betegek esetében a lépruptura diagnózisa megfontolandó. A filgrasztim dózisának csökkentése lassította vagy megállította a további lépmegnagyobbodást súlyos krónikus neutropeniában szenvedő betegeknél, és a betegek 3%-ában splenectomiára volt szükség.

Malignus sejtnövekedés

A granulocytakolónia stimuláló faktor elősegítheti a myeloid sejtek *in vitro* növekedését, és hasonló hatás tapasztalható egyes nem myeloid sejteknél is, *in vitro* körülmények között.

Myelodysplasiás szindróma vagy krónikus myeloid leukaemia

A filgrasztim biztonságosságát és hatásosságát myelodysplasiás szindrómában vagy krónikus myeloid leukaemiában szenvedő betegek esetében nem igazolták. A filgrasztim ilyen betegségek esetén nem javallt. Fokozott körültekintéssel kell különbséget tenni a krónikus myeloid leukaemia blasztos

transzformációja és az akut myeloid leukaemia diagnózisa között.

Akut myeloid leukaemia

Mivel szekunder AML-ben szenvedő betegeknél a biztonságosságra és hatásosságra vonatkozóan csak korlátozott számú adat áll rendelkezésre, ezért a filgrasztimot ilyen esetekben óvatosan kell adni. A filgrasztim alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát az 55 éves és fiatalabb, jó citogenetikával [(t(8;21), t(15;17) és inv(16)] rendelkező *de novo* AML betegeknél nem igazolták.

Thrombocytopenia

Filgrasztimot kapó betegek esetében thrombocytopeniát jelentettek. A vérlemezkeszámot szorosan monitorozni kell, különösen a filgrasztim-terápia első néhány hetében. Megfontolandó a filgrasztim-terápia ideiglenes felfüggesztése vagy a dózis csökkentése olyan súlyos krónikus neutropéniában szenvedő betegek esetében, akiknél thrombocytopenia (vérlemezkeszám $< 100 \times 10^9/l$) alakult ki.

Leukocytosis

A 0,3 millió E/ttkg/nap (3 mikrogramm/ttkg/nap) filgrasztim dózisznál nagyobb adagot kapó daganatos betegek kevesebb, mint 5%-ánál észleltek $100 \times 10^9/l$ vagy ennél magasabb fehérvérsejtszámot. Nem számoltak be olyan nemkívánatos hatásokról, melyek közvetlen összefüggést mutattak volna az ilyen fokú leukocytosissal. A súlyos leukocytosishoz köthető potenciális kockázatokra való tekintettel azonban a filgrasztim-terápia alatt a fehérvérsejtszámot rendszeresen ellenőrizni kell. Ha a várt legalacsonyabb értéket követően a fehérvérsejtszám meghaladja az $50 \times 10^9/l$ értéket, a filgrasztim-kezelést azonnal fel kell függeszteni. Ha PBPC mobilizálásra alkalmazzák, a filgrasztim-kezelést csak akkor kell megszakítani, vagy a dózist csökkenteni, ha a fehérvérsejtek száma $> 70 \times 10^9/l$ -re emelkedik.

Immunogenitás

Mint minden terápiás fehérje esetében, ez esetben is fennáll az immunogenitás lehetősége. A filgrasztim elleni antitestek termelődésének sebessége általában alacsony. Minden biológiai szer esetében – a várakozásoknak megfelelően – előfordulnak kötődő antitestek, ugyanakkor ezeket eddig még nem hozták összefüggésbe semlegesítő hatással.

Aortitis

Egészséges önkénteseknél és daganatos betegeknél a G-CSF alkalmazását követően aortitist jelentettek. Az észlelt tünetek közé tartozott a láz, a hasi fájdalom, a rossz közérzet, a hátfájás és az emelkedett gyulladásos markerek (pl. C-reaktív fehérje és fehérvérsejtszám). Az aortitist a legtöbb esetben CT-vizsgálattal diagnosztizálták, és a G-CSF adásának leállítása után rendeződött. Lásd még: 4.8 pont.

Társbetegségekkel kapcsolatos különleges figyelmeztetések és óvintézkedések

Különleges óvintézkedések sarlósejtes jellegű és sarlósejtes anaemiában

Sarlósejtes jellegű és sarlósejtes anaemiában szenvedő betegeknél a filgrasztim alkalmazás során sarlósejtes krízisről számoltak be, amely néhány esetben halálos kimenetelű volt. A kezelőorvosoknak óvatossággal kell eljárniuk, amikor felírják a filgrasztimot sarlósejtes jellegű vagy sarlósejtes anaemiában szenvedő betegeknél.

Osteoporosis

A 6 hónapnál hosszabb ideig folyamatos filgrasztim kezelésben részesülő, osteoporosisban is szenvedő betegeknél szükségessé válhat a csontsűrűség ellenőrzése.

Daganatos betegekkel kapcsolatos különleges óvintézkedések

A filgrasztim nem alkalmazható a citotoxikus kemoterápia adagjának a meghatározott dózistartomány fölé történő emelésére.

Nagy dózisú kemoterápia miatt kialakuló kockázatok

A nagy dózisú kemoterápiában részesülő betegek kezelésekor különösen óvatosan kell eljárni, mivel

nem mutattak ki fokozott tumor-ellenes hatékonyságot, az emelt dózisu kemoterapias szerek viszont súlyosabb toxicitást idézhetnek elő, például szív-, tüdő-, neurológiai és bőrtüneteket (kérjük, olvassa el az alkalmazott kemoterapias szer alkalmazási előírását).

A kemoterápia hatása a vörösvértest- és a thrombocytaszámra

A filgrasztim-kezelés önmagában nem előzi meg a mieloszuppresszív kemoterápia miatt bekövetkező thrombocytopeniát és anaemiát. Mivel a beteg nagyobb kemoterapiás dózisokat kaphat (például az előírás szerinti teljes adagot), a beteg a thrombocytopenia és anaemia fokozottabb kockázatának lehet kitéve. Javasolt a thrombocytaszám és a hematokrit érték rendszeres ellenőrzése. Fokozott óvatosság szükséges olyan kemoterapiás készítmények alkalmazásakor, melyek önmagukban és kombinációs terápiában is ismerten súlyos thrombocytopeniát okoznak.

A filgrasztim által mobilizált PBPC-k alkalmazása kimutatottan csökkenti a mieloszuppresszív vagy myeloablatív kemoterápiát követő thrombocytopenia súlyosságát és időtartamát.

Myelodysplasiás szindróma és akut myeloid leukaemia mell- és tüdőrákban szenvedő betegek esetében

A forgalomba hozatalt követő megfigyeléses vizsgálatok szerint, a myelodysplasiás szindróma (MDS) és az akut myeloid leukaemia (AML) összefüggést mutatott egy alternatív G-CSF gyógyszer, a pegfilgrasztim és a kemoterápia és/vagy a radioterápia együttes alkalmazásával mell- és tüdőrákban szenvedő betegek esetében. Hasonló összefüggés a filgrasztim és az MDS/AML között nem volt megfigyelhető. A mellrákban és a tüdőrákban szenvedő betegeknél mindazonáltal monitorozni kell az MDS/AML jeleit és tüneteit.

Egyéb különleges óvintézkedések

A filgrasztim hatását jelentősen csökkent myeloid progenitor sejtszámmal rendelkező betegek esetében nem vizsgálták. A filgrasztim elsődlegesen a neutrofil prekursor sejtekre gyakorolt hatáson keresztül emeli a neutrofilszámot. Ezért a csökkent prekursor sejtszámmal rendelkező betegeknél (például extenzív radioterápiával vagy kemoterápiával kezelt betegek, illetve akiknél a tumor infiltrálta a csontvelőt) csökkenhet a neutrofil válasz.

Transzplantációt követően nagy dózisu kemoterápiában részesülő betegeknél alkalmanként vascularis betegségeket, köztük venoocclusiv betegséget és a folyadéktérfogatok zavarait jelentették.

Allogén csontvelő-transzplantáción átesett betegeknél G-CSF alkalmazása után graft versus host betegségről (GvHD) és halálos kimenetelről számoltak be (lásd 4.8 és 5.1 pont).

A növekedési faktoral végzett terápia a csontvelőben fokozott haemopoeticus aktivitást idéz elő, ami a csontfelvételeken átmenetileg pozitív eredményt adhat. A csontfelvételek értékelésekor ezt a tényrt figyelembe kell venni.

Különleges óvintézkedések PBPC mobilizálásán áteső betegek esetében

Mobilizálás

A kétféle ajánlott mobilizálási módszert (filgrasztim önmagában vagy mieloszuppresszív kemoterápiával kombinálva) azonos betegpopuláción összehasonlító prospektív, randomizált vizsgálatok nem állnak rendelkezésre. Az adott betegeknél és a CD34⁺ sejtek laboratóriumi vizsgálatai között fennálló eltérések mértéke miatt nehéz a különböző vizsgálatok közötti közvetlen összehasonlítás. Ennélfogva nehéz optimális módszert ajánlani. A mobilizációs módszer kiválasztását az egyes betegek kezelésének általános célkitűzéseihez viszonyítva kell mérlegelni.

Előzetes citotoxikus kezelés

Az előzőleg extenzív mieloszuppresszív kezelésben részesült betegeknél nem mindig jelentkezik megfelelő PBPC mobilizáció ahhoz, hogy elérhessék az ajánlott minimális mennyiségű progenitor sejtszámot ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺/ttkg) vagy a vérlemezke helyreállítás ugyanilyen fokú gyorsulását.

Egyes citotoxikus szerek különösen toxikus hatást gyakorolnak a haemopoetikus progenitor sejt raktárra, és negatív módon befolyásolhatják a progenitor sejt mobilizációt. A progenitor sejt

mobilizáció megkísérlése előtt hosszú ideig adott melfalan, karmusztin (BCNU) és karboplatin kezelés csökkentheti a progenitorok számát. A melfalan, karboplatin vagy karmusztin (BCNU) filgrasztimmal együtt adva azonban hatékonynak bizonyult a progenitor sejtek mobilizálásában. PBPC-transzplantáció elrendelésekor javasolt az őssejt mobilizációs eljárást a beteg kezelésének korai szakaszára tervezni. Az ilyen betegeknek különösen figyelni kell a mobilizált progenitorok számára a nagydózisú kemoterápiás kezelés megkezdése előtt. Ha a fenti kritériumok szerint kinyert őssejtek mennyisége nem megfelelő, akkor megfontolandó olyan alternatív kezelési módok alkalmazása, melyben nem szükséges a progenitor támogatás.

A kinyert progenitor sejtek számának meghatározása

A filgrasztimmal kezelt betegekből begyűjtött progenitor sejtek számának mérésekor különös figyelmet kell szentelni a mérési módszernek. A CD34⁺ sejtszámok áramlási citometriával meghatározott eredményei az alkalmazott precíz módszer szerint változnak, és más laboratóriumok vizsgálatai alapján javasolt sejtszámokat kellő megfontolással kell értelmezni.

A vissza-infundált CD34⁺ sejtek száma és a nagy dózisú kemoterápiát követő vérlemezkeszám növekedési üteme közötti összefüggés statisztikai analízise komplex, de folyamatos kapcsolatot mutat.

Az ajánlott minimális sejtszám legalább $2,0 \times 10^6$ CD34⁺ sejt/ttkg, ami publikált tapasztalatok szerint megfelelő hematológiai rekonstitúciót eredményez. Ennél nagyobb mértékű kinyert őssejt szám gyorsabb normalizálódást, az ennél kevesebb pedig lassúbb normalizálódást eredményez.

Különleges óvintézkedések PBPC mobilizálásán áteső normál donoroknál

A PBPC mobilizáció nem nyújt közvetlen klinikai előnyöket normál donorok számára, és kizárólag allogén őssejt transzplantáció céljára jöhet számításba.

A PBPC mobilizáció csak azon donorok esetében vehető figyelembe, akik megfelelnek az őssejt donorokra vonatkozó általános klinikai és laboratóriumi alkalmassági kritériumoknak, különös figyelemmel a hematológiai értékekre és fertőző betegségekre.

A filgrasztim biztonságosságát és hatásosságát 16 évesnél fiatalabb vagy 60 évesnél idősebb normál donoroknál nem vizsgálták.

A filgrasztim alkalmazása és a leukapheresis után átmeneti thrombocytopeniát (vérlemezkeszám $< 100 \times 10^9/l$) figyeltek meg a vizsgált betegek 35%-ánál. Ezek közül két esetben $< 50 \times 10^9/l$ vérlemezkeszámról számoltak be, amit a leukapheresis eljárásnak tulajdonítottak.

Amennyiben egynél több leukapheresis szükséges, különös figyelmet kell szentelni azoknak a donoroknak, akiknek vérlemezkeszáma $< 100 \times 10^9/l$ a leukapheresis előtt; általában nem szabad apheresist végezni, ha a vérlemezkeszám $< 75 \times 10^9/l$.

Nem végezhető leukapheresis antikoagulánssal kezelt donorokon vagy az ismert haemostasis zavarban szenvedőknél. A PBPC mobilizáció céljából G-CSF-et kapó donorokat megfigyelés alatt kell tartani a hematológiai értékek normalizálódásáig.

Különleges óvintézkedések filgrasztimmal történő allogén PBPC mobilizáción áteső recipienseknél

A jelenlegi adatok azt mutatják, hogy a csontvelő transzplantációval összehasonlítva az allogén PBPC graft és a recipiens közötti immunológiai kölcsönhatás az akut és krónikus GvHD kialakulásának fokozott kockázatával járhat együtt.

Különleges óvintézkedések SCN-ben szenvedő betegeknél

A filgrasztim nem adható súlyos congenitalis neutropeniában szenvedő betegeknél, akiknél leukaemia alakult ki vagy leukaemia kifejlődésére utaló jelek állnak fenn.

Vérsejtszámok

Egyéb vérsejtváltozások szintén előfordulnak, ideértve az anaemiát és a myeloid progenitor sejtek számának átmeneti emelkedését, ami a sejtszámok szigorú monitorozását teszi szükségessé.

Leukaemiába vagy myelodisplasiás szindrómába történő átmenet

Fokozott figyelmet kell fordítani arra, hogy a súlyos krónikus neutropenia diagnózisa elkülöníthető legyen az olyan egyéb haemopoetikus betegségektől, mint az anaemia aplastica, myelodysplasia és myeloid leukaemia. A kezelés megkezdése előtt kvalitatív vérképet és vérlemezke számlálást is magába foglaló teljes vérkép, illetve csontvelő morfológiai és karyotypus vizsgálatot kell elvégezni.

Filgrasztimmal kezelt, SCN-ben szenvedő, klinikai vizsgálatban résztvevő betegeknél ritkán (körülbelül 3%) myelodysplasiás szindróma (MDS) vagy leukaemia alakult ki. Ezeket az elváltozásokat csak a congenitalis neutropeniában szenvedő betegeknél figyelték meg. Az MDS és a leukaemia a betegség természetes komplikációi, így a filgrasztim-kezeléssel való összefüggés nem bizonyított. A kiinduláskor normál citogenetikai értékeket mutató betegek kb. 12%-ánál a későbbiekben eltéréseket - beleértve a '7-es monosomiát' - találtak a rutinszerűen ismételt vizsgálat során. Jelenleg nem tisztázott, hogy az SCN-ben szenvedő betegek hosszú távú kezelése fogékonytá teszi-e a betegeket a citogenetikai elváltozásokra, MDS-re vagy leukaemia transzformációra. A betegeknél rendszeres időközönként (körülbelül 12 havonként) morfológiai és citogenetikai csontvelő vizsgálatot ajánlott végezni.

Egyéb különleges óvintézkedések

Az átmeneti neutropeniát kiváltó tényezőket, például a vírusfertőzéseket, ki kell zárni.

A haematuria gyakori volt, néhány betegnél pedig proteinuria fordult elő. Ezek ellenőrzésére rendszeres vizeletvizsgálat szükséges.

A biztonságosságot és hatásosságot újszülötteknél és autoimmun neutropeniában szenvedő betegeknél nem igazolták.

Különleges óvintézkedések HIV-fertőzött betegeknél

Vérsejtszámok

Az abszolút neutrofilszámot (ANC) szigorúan monitorozni kell, különösen a filgrasztim-kezelés első néhány hetében. Néhány beteg nagyon gyorsan és jelentős mértékű neutrofilszám növekedéssel reagálhat a filgrasztim első dózisára. A filgrasztim-kezelés első 2-3 napján az abszolút neutrofilszám értéket ajánlott naponta mérni. Ezt követően ajánlott az abszolút neutrofilszám értéket az első két hétben legalább hetente kétszer, majd a fenntartó terápia alatt hetente egyszer vagy kéthetente egyszer mérni. A 30 millió E (300 µg)/nap filgrasztim dózissal végzett intermittáló adagolásban a betegek abszolút neutrofilszám értéke széles határok között változhat a különböző időszakokban. A beteg legalacsonyabb abszolút neutrofilszámának meghatározásához ajánlott a vérmintát közvetlenül a filgrasztim tervezett beadása előtt levenni.

Az emelt dózisu mieloszuppresszív gyógyszerekkel kapcsolatos kockázat

A filgrasztim-kezelés önmagában nem zárja ki a mieloszuppresszív gyógyszerekkel végzett kezelés miatt kialakuló thrombocytopeniát és anaemiát. Mivel filgrasztim-terápiában fennáll annak a lehetősége, hogy a beteg magasabb dózisokat kap, vagy gyakrabban kapja ezeket a gyógyszereket, így a beteg a thrombocytopenia és anaemia fokozottabb kockázatának lehet kitéve. A vérkép rendszeres ellenőrzése ajánlott (lásd fent).

Mieloszuppressziót okozó fertőzések és rosszindulatú folyamatok

Neutropenia a csontvelőt infiltráló opportunist fertőzések, például a *Mycobacterium avium* komplex vagy rosszindulatú folyamatok, például lymphoma miatt is bekövetkezhet. Azoknál a betegeknél, akik diagnosztizált csontvelőt infiltráló fertőzésben vagy rosszindulatú elváltozásban szenvednek, a neutropenia kezelésére alkalmazott filgrasztim-terápia mellett megfontolandó az alapbetegségek megfelelő kezelése is. A filgrasztim hatása nem kielégítően bizonyított csontvelőt infiltráló fertőzések, illetve rosszindulatú folyamatok miatt kialakuló neutropeniában.

Minden beteg

Az Accofil szorbitot (E420) tartalmaz. Örökletes fruktózintoleranciában szenvedő betegeknél ez a gyógyszer nem alkalmazható, kivéve, ha az feltétlenül szükséges.

Csecsemőknél és fiatal gyermekeknél (2 éves kor alatt) még diagnosztizálatlan örökletes fruktózintolerancia állhat fenn. Az intravénásan alkalmazott (szorbit-/fruktóztartalmú) gyógyszerek életveszélyesek lehetnek, és ennél a betegcsoportnál ellenjavalltak, kivéve, ha alkalmazásuk klinikailag feltétlenül szükséges, és nem áll rendelkezésre más gyógyszer.

A gyógyszer alkalmazása előtt minden egyes beteg esetében meg kell ismerni a részletes kórtörténetet, különös tekintettel az örökletes fruktózintolerancia tüneteinek jelentkezésére.

Az Accofil kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Az előretöltött fecskendő tűvédője száraz, természetes gumit tartalmaz (egy latex-származék), amely súlyos allergiás reakciókat okozhat.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A mieloszuppresszív citotoxikus kemoterápiával azonos napon adott filgrasztim biztonságossága és hatásossága nem egyértelműen igazolt. A gyorsan osztódó myeloid sejtek mieloszuppresszív citotoxikus kemoterápiával szembeni érzékenysége miatt, a filgrasztim alkalmazása nem ajánlott a kemoterápiát megelőző és az azt követő 24 órán belül. Kiszámú betegpopuláció egyidejűleg filgrasztimmal és 5-fluorouracillal végzett kezeléséből származó előzetes bizonyítékok alapján a neutropenia súlyosbodhat.

Egyéb haemopoetikus növekedési faktorokkal és citokinekkal esetleg létrejövő kölcsönhatásokat klinikai vizsgálatok során eddig nem vizsgáltak.

Mivel a lítium elősegíti a neutrofilek felszabadulását, ezért valószínűleg a lítium a filgrasztim hatását is fokozza. Bár ezt a kölcsönhatást formálisan nem vizsgálták, nincs arra vonatkozó bizonyíték, hogy egy ilyen kölcsönhatás káros lenne.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A filgrasztim terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok, vagy korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az állatokkal végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást igazoltak. Nyulaknál a klinikai expozíció sokszorosánál fokozott mértékű embrióvesztést figyeltek meg anyai toxicitás jelenlétében (lásd 5.3 pont). Az irodalomban megtalálhatók olyan jelentések, amelyek terhes nők esetében igazolják a filgrasztim placentán való átjutását.

A filgrasztim alkalmazása nem javasolt terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a filgrasztim/a filgrasztim metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az újszülött/csecsemő vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni. A filgrasztim alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy a kezelést szakítják meg/halasztják el – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, illetve a kezelés előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

A filgrasztim nem volt hatással a reprodukzív teljesítményre vagy a termékenységre hím és nőstény

patkányok esetében (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Accofil kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Az Accofil alkalmazását követően szédülés fordulhat elő (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

a. A biztonságossági profil összefoglalása

A legsúlyosabb mellékhatások, amelyek a filgrasztim-kezelés során előfordulhatnak: anaphylaxiás reakció, súlyos, tüdőt érintő nemkívánatos események (beleértve az interstitialis pneumoniát és ARDS-t), kapilláriszívárgás-szindróma, súlyos splenomegalia/lépruptura, myelodysplasiás szindrómába vagy leukaemiába történő átmenet SCN-betegeknél, allogén csontvelő-transzplantáción, vagy perifériás vér progenitor sejtek transzplantációján átesett betegek esetén graft-versus-host betegség (GvHD), sarlósejtes anaemiában szenvedő betegeknél sarlósejtes krízis.

Az alábbi, leggyakrabban előforduló mellékhatásokról számoltak be: láz, musculoskeletális fájdalom (beleértve a csontfájdalmat, hátfájást, arthralgiát, myalgia, végtagfájdalmat, musculoskeletális eredetű mellkasi fájdalmat, nyakfájást), anaemia, hányás és hányinger. Klinikai vizsgálatokban a musculoskeletális fájdalom a daganatos betegek 10%-ánál enyhe vagy közepesen erős, 3%-ánál pedig erős volt.

b. A mellékhatások táblázatos összefoglalója

Az alábbi táblázatokban szereplő adatok a klinikai vizsgálatok során, valamint a spontán jelentett mellékhatásokat adják meg. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

MedDRA szervrendszeri kategória	Mellékhatások			
	Nagyon gyakori (≥ 1/10)	Gyakori (≥ 1/100 - < 1/10)	Nem gyakori (≥ 1/1000 - < 1/100)	Ritka (≥ 1/10 000 - < 1/1000)
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések		Sepsis Bronchitis Felső légúti fertőzés Húgyúti fertőzés		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Thrombocytopenia Anaemia ^e	Splenomegalia ^a Csökkent haemoglobin ^e	Leukocytosis ^a	Lépruptura ^a Sarlósejtes anaemia krízissel ^a Extramedullaris haemopoiesis

MedDRA szervrendszeri kategória	Mellékhatások			
	Nagyon gyakori (≥ 1/10)	Gyakori (≥ 1/100 - < 1/10)	Nem gyakori (≥ 1/1000 - < 1/100)	Ritka (≥ 1/10 000 - < 1/1000)
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Túlérzékenység Gyógyszer-túlérzékenység ^a Graft versus host betegség ^b	Anaphylaxiás reakció
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Csökkent étvágy ^a Emelkedett laktát-dehidrogenáz szint a vérben	Hyperuricaemia Emelkedett húgysavszint a vérben	Csökkent vércukorszint Pseudo-köszvény ^b (chondrocalcinosis pyrophosphat) A folyadékterek térfogatának zavarai
Pszichiátriai kórképek		Insomnia		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás ^a	Szédülés, hypoaesthesia, paraesthesia		
Érbetegségek és tünetek		Hypotonia Hypertonia	Veno-occlusiv betegség ^d	Kapilláriszivárgás-szindróma ^a , Aortitis
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Haemoptoe ^e Dyspnoe Köhögés ^a Oropharyngeal is fájdalom ^a Epistaxis	Akut respirációs distressz szindróma ^a Légzési elégtelenség ^a Tüdőoedema ^a Interstitialis tüdőbetegség ^a Tüdő-infiltrátumok ^a Tüdővérzés Hypoxia	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés ^{a,e} Hányás ^{a,e} Hányinger ^a	Obstipatio ^e Fájdalom a szájban		
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		Emelkedett alkalikus foszfátáz-szint a vérben Hepatomegalia	Emelkedett gamma-glutamil-transzferáz-szint Emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szint	

MedDRA szervrendszeri kategória	Mellékhatások			
	Nagyon gyakori (≥ 1/10)	Gyakori (≥ 1/100 - < 1/10)	Nem gyakori (≥ 1/1000 - < 1/100)	Ritka (≥ 1/10 000 - < 1/1000)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia ^a	Bőrkiütés ^a Erythema	Maculopapulosus kiütés	Sweet-szindróma (akut lázas neutrophil dermatosis) Cutan vasculitis ^a
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Musculo-skeletális fájdalom ^c	Izomgörcsök	Osteoporosis	Csökkent csontsűrűség Rheumatoid arthritis exacerbációja
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Dysuria Haematuria	Proteinuria	Vizeletürítési rendellenességek Glomerulonephritis
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Fáradékony-ság ^a Nyálkahártya-gyulladás ^a Láz	Mellkasi fájdalom ^a Asthenia ^a Fájdalom ^a Rossz közérzet Perifériás oedema ^e	Reakció az injekció helyén	
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		Transzfúziós reakció ^e		

^alásd c. pont, „Kiválasztott mellékhatások ismertetése”

^bAllogén csontvelő-transzplantáción átesett betegeknél GvHD-ről és végzetes kimenetelről számoltak be (lásd c. pont)

^cBeletartozik a csontfájdalom, hátfájás, arthralgia, myalgia, végtagfájdalom, musculoskeletális fájdalom, musculoskeletális eredetű mellkasi fájdalom, nyakfájás

^dA posztmarketing vizsgálatok során, csontvelő-transzplantáción vagy PBPC mobilizáción áteső betegeknél megfigyelt esetek

^eFilgrasztimmal kezelt betegekben tapasztalt nemkívánatos események magasabb incidenciával a placebohoz viszonyítva, az alapbetegség vagy a citotoxikus kemoterápia következményeként

c. Kiválasztott mellékhatások ismertetése

GvHD

Allogén csontvelő-transzplantáción átesett, G-CSF-kezelésben részesülő betegeknél GvHD és végzetes kimenetel eseteiről számoltak be (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Kapilláriszivárgás-szindróma

Kapilláriszivárgás-szindróma előfordulását jelentették granulocitakolónia-stimuláló faktor alkalmazásakor. Ezek az esetek általában olyan betegeknél jelentkeztek, akiknél előrehaladott rosszindulatú betegség vagy sepsis fordult elő, illetve apheresis kezelésben részesültek (lásd 4.4 pont).

Sweet-szindróma

Sweet-szindróma (akut lázas neutrofiliás dermatosis) eseteinek előfordulásáról számoltak be filgrasztimmal kezelt betegek esetében.

Tüdőt érintő mellékhatások

Klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően néhány esetben a tüdőt érintő mellékhatásokról, köztük interstitialis tüdőbetegségről, tüdőoedémáról, valamint tüdőinfiltrátumokról számoltak be, melyek következményeként légzési elégtelenség vagy akut respiratoricus distress szindróma (ARDS) alakult ki, amely fatális kimenetelű lehet (lásd 4.4 pont).

Splenomegalia és léruptura

A filgrasztim alkalmazását követően splenomegalia és léruptura eseteket jelentettek. Néhány lérupturás eset halálos kimenetelű volt (lásd 4.4 pont).

Túlérzékenység

Betegeknél túlérzékenységi típusú reakciókról, köztük anaphylaxiáról, kiütésről, csalánkiütésről, angiooedémáról, dyspnoéről, illetve hypotóniáról számoltak be a kezelés kezdetekor vagy a későbbi kezelés során klinikai vizsgálatok és a forgalomba hozatalt követő tapasztalatok. Összességében, gyakrabban érkeztek jelentések az intravénás beadást követően. Néhány esetben a készítmény ismételt alkalmazásakor a tünetek visszatértek, ami ok-okozati összefüggésre utal. Súlyos allergiás reakciót mutató betegeknél a filgrasztim alkalmazását végleg abba kell hagyni.

Cutan vasculitis

Cutan vasculitis eseteiről számoltak be a filgrasztimmal kezelt betegeknél. A filgrasztim-kezelésben részesülő betegeknél a vasculitis kialakulásának mechanizmusa nem ismert. Hosszan tartó alkalmazás mellett az SCN-ben szenvedő betegek 2%-ánál számoltak be cutan vasculitisről.

Pseudo-köszvény (chondrocalcinosis pyrophosphat)

Filgrasztimmal kezelt daganatos betegeknél pseudo-köszvényről (chondrocalcinosis pyrophosphate) számoltak be.

Leukocytosis

A filgrasztim alkalmazását követően a normál donorok 41%-ánál leukocytosist (fehérvérsejtszám $> 50 \times 10^9/l$) és átmeneti thrombocytopeniát (vérlemezkeszám $< 100 \times 10^9/l$) figyeltek meg és leukapheresist a donorok 35%-ánál figyeltek meg (lásd 4.4 pont).

d. Gyermekek

Gyermekkorú betegek klinikai vizsgálataiból származó adatok azt jelzik, hogy a filgrasztim biztonságossága és hatásossága a citotoxikus kemoterápiában részesülő felnőtteknél és gyermekeknél hasonló, ami arra utal, hogy a filgrasztim farmakokinetikájában nincsenek életkori különbségek. Az egyetlen következetesen jelentett nemkívánatos esemény a musculoskeletális fájdalom volt, ami nem különbözik a felnőtt populációban tapasztaltaktól.

Gyermekek esetében nem áll rendelkezésre elegendő adat a filgrasztim alkalmazásának további értékeléséhez.

e. Egyéb különleges betegcsoportok

Geriátriai alkalmazás

Összességében nem volt megfigyelhető különbség a biztonságosság és hatásosság tekintetében a citotoxikus kemoterápiában részesülő 65 éven felüli és a fiatalabb felnőtt (> 18) betegek között, és a klinikai tapasztalatok nem tártak fel különbséget a válaszban a fiatalabb és az idősebb betegek között. Nem áll rendelkezésre megfelelő mennyiségű adat az Accofil geriátriai betegeknél történő alkalmazása értékelésére az Accofil egyéb jóváhagyott indikációi tekintetében.

Gyermekgyógyászati SCN betegek

Krónikus filgrasztim-kezelésben részesülő súlyos krónikus neutropeniában szenvedő gyermekeknél csontsűrűség csökkenésről és osteoporosisiról számoltak be.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Az Accofil túladagolásának hatásait nem határozták meg. A filgrasztim-terápia felfüggesztése általában a keringő neutrofilszám 50%-os csökkenését eredményezi 1-2 napon belül; a normál értékek 1-7 napon belül állnak helyre.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: immunstimulánsok, kolóniastimuláló faktorok, ATC kód: L03AA02

Az Accofil hasonló biológiai gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) érhető el.

A humán G-CSF egy glikoprotein, amely funkcionális neutrofilek termelődését és csontvelőből történő felszabadulását szabályozza. Az r-metHuG-CSF (filgrasztim) tartalmú Accofil 24 órán belül jelentős mértékben megemeli a perifériás vér neutrofilszámát, továbbá kismértékű monocyta-szám növekedést is előidéz. Néhány SCN betegnél a filgrasztim hatására a kiindulási értékhez képest kismértékben emelkedik a keringő eozinofilek és bazofilek száma is; az ilyen betegek némelyikénél a kezelést megelőzően eozinofília vagy bazofília tapasztalható. A javasolt dózistartományon belül a neutrofilszám emelkedésének mértéke dózisfüggő. A filgrasztim hatására termelődő neutrofilek normális vagy fokozott működést mutatnak, amint azt a kemotaktikus és fagocita funkciós tesztek igazolják. A filgrasztim-terápia befejezését követően a keringő neutrofilszám 1-2 napon belül 50%-kal csökken, és 1-7 napon belül visszatér a normális szintre.

Citotoxikus kemoterápiás kezelésben részesülő betegeknél a filgrasztim alkalmazása a neutropenia és lázas neutropenia előfordulási gyakoriságának, súlyosságának és időtartamának jelentős csökkenését eredményezi. A filgrasztim-kezelés jelentősen csökkenti a lázas neutropenia, az antibiotikum-használat és a hospitalizáció időtartamát az akut myelogén leukaemia miatt indukciós kemoterápiában vagy myeloablatív terápiát követően csontvelő transzplantációban részesülő betegeknél. A lázas állapotok, illetve dokumentált fertőzések száma egyik kezelési sémában sem csökkent. A lázas állapot időtartama nem csökkent a myeloablatív terápiát követően csontvelő transzplantációban részesülő betegeknél.

A filgrasztim akár monoterápiában, akár kemoterápia után alkalmazva mobilizálja a haemopoetikus progenitor sejteket a perifériás vérbe. Ezeket az autológ PBPC-ket ki lehet nyerni, és a nagydózisú citotoxikus terápia után csontvelő átültetés helyett vagy annak kiegészítéseként be lehet infundálni. A PBPC infúzió felgyorsítja a haemopoetikus rendszer működésének normalizálódását, ezzel csökkentve a vérzéses szövődmények kockázatának időtartamát és a thrombocyta transfúzió szükségességét.

A filgrasztimmal mobilizált allogén PBPC-ben részesülő betegeknél jelentősen gyorsabb volt a haematológiai javulás, ami a támogatás nélkül bekövetkező vérlemezkeszám-helyreállítás időtartamának jelentős csökkenését eredményezte, az allogén csontvelő- transzplantációhoz képest.

A G-CSF allogén csontvelő-transzplantációt követő alkalmazását értékelő egyik retrospektív európai vizsgálat azt vetette fel, hogy akut leukaemiában szenvedő betegek esetén, a G-CSF beadása után növekszik a GvHD kockázata, a kezeléssel összefüggő mortalitás (TRM) és a mortalitás. Egy másik nemzetközi retrospektív vizsgálatban, amelyet akut és krónikus myelogen leukaemiás betegekkel végeztek, nem észleltek a GvHD-ra, a kezeléssel összefüggő mortalitásra és a mortalitásra kifejtett hatást. Az allogén transzplantációs vizsgálatok metaanalízise, amely tartalmazta 9 retrospektív randomizált vizsgálat, 8 retrospektív vizsgálat és 1 eset-kontroll vizsgálat eredményeit, nem mutatott ki hatást az akut GvHD, valamint a krónikus GvHD kockázatára, illetve a korai, kezeléssel összefüggő mortalitásra gyakorolt hatást.

Csontvelő-transzplantáció után végzett G-CSF-kezelést követően a GvHD relatív kockázata (95%-os CI) és a kezeléssel összefüggő mortalitás (TRM)					
Közlemény	A vizsgálat időtartama	N	Akut, II-IV-es súlyosságú GvHD	Krónikus GvHD	TRM
Metaanalízis (2003)	1986 - 2001 ^a	1198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Európai retrospektív vizsgálat (2004)	1992 - 2002 ^b	1789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Nemzetközi retrospektív vizsgálat (2006)	1995 - 2000 ^b	2110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

^aAz elemzés az ezen időszakban végzett csontvelő-transzplantációra vonatkozó vizsgálatokat foglalja magába; néhány vizsgálatban GM-CSF-et (granulocita-makrofág-kolóniasztimuláló-faktor) alkalmaztak

^bAz elemzés az ebben az időszakban csontvelő-transzplantáción átesett beteg bevonásával készült

A filgrasztim alkalmazása normál donorokon végzett PBPC-mobilizáció céljából allogén perifériás vér progenitor sejtek transzplantációja előtt.

Normál donorok esetében a 4-5 egymást követő napon keresztül, subcutan alkalmazott 10 µg/ttkg/nap dózis a donorok többségénél két leukoapheresis után legalább 4×10^6 CD34⁺ sejt/recipiens testtömegkilogramm kinyerését teszi lehetővé.

A filgrasztim alkalmazása SCN-ben (súlyos congenitalis, ciklikus és idiopátiás neutropenia) szenvedő betegeknél, gyermekeknél és felnőtteknél, az abszolút neutrofilszám tartós növekedését idézi elő a perifériás vérben, és csökkenti a fertőzések, illetve az ehhez társuló események számát.

A filgrasztim alkalmazása HIV fertőzött betegeknél fenntartja a normál neutrofilszámot, és ezzel lehetővé teszi az antivirális és/vagy mieloszuppresszív gyógyszerek ütemezett adagolását. Nincs arra utaló jel, hogy a filgrasztimmal kezelt HIV-fertőzött betegeknél fokozott mértékű lenne a HIV replikációja.

Egyéb haemopoetikus növekedési faktorokhoz hasonlóan kimutatták, hogy a G-CSF *in vitro* stimulálja a humán endothel sejteket.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az ajánlott adagok subcutan beadását követően a szérumkoncentráció 10 ng/ml felett maradt 8-16 órán keresztül.

Eloszlás

A megoszlási térfogat a vérben megközelítőleg 150 ml/ttkg.

Elimináció

A filgrasztim clearance elsőrendű farmakokinetikát követ mind subcutan és intravénás alkalmazást követően. A filgrasztim szérumszint eliminációs felezési ideje körülbelül 3,5 óra, a körülbelül 0,6 ml/perc/ttkg-os clearance-rátával. Autológ csontvelő átültetésen átesett betegek 28 napos időtartamot is elérő folyamatos Accofil infúziós kezelése során sem tapasztaltak gyógyszerakkumulációt vagy jelentős változást az eliminációs felezési időben.

Linearitás

A filgrasztim dózisa és szérumszintje között pozitív lineáris összefüggés van, akár intravénásan, akár subcutan történik a beadás.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A filgrasztimot legfeljebb egy évig ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban értékelték, amelyek során a várt farmakológiai hatásnak tulajdonítható változásokat tapasztaltak, többek közt az alábbiakat: megnőtt leukocytaszám, a csontvelő myeloid hyperplasiája, extramedullaris granulopoesis és lépmegegyesítés. Ezek az elváltozások a kezelés leállítását követően mind reverzibilisek voltak. A filgrasztim prenatalis fejlődésre gyakorolt hatását patkányokon és nyulakon végzett kísérletek során tanulmányozták. Nyulak esetében az organogenezis idején intravénásan alkalmazott (80 µg/ttkg/nap) filgrasztim anyai toxicitást okozott, növelte a spontán abortuszok számát, a beágyazódás utáni veszteséget, emellett az átlag alomszám és a magzatok testtömegének csökkenése volt megfigyelhető. Az Accofil-hez hasonló, más, filgrasztim-tartalmú készítmény esetében jelentett adatok alapján hasonló eredmények, illetve a magzati fejlődési rendellenességek megnövekedett száma volt megfigyelhető 100 µg/ttkg/nap anyai toxikus dózis esetén, amely akkora szisztémás expozíciónak felel meg, amely az 5 µg/ttkg/nap klinikai dózissal kezelt betegeknél megfigyelt expozíciónak nagyjából 50–90-szerese. A legnagyobb dózis, amely még nem okozott megfigyelhető embrionális-magzati toxicitást, ebben a vizsgálatban 10 µg/ttkg/nap dózis volt, amely akkora szisztémás expozíciónak felel meg, amely a klinikai dózissal kezelt betegeknél megfigyelt expozíciónak nagyjából 3–5-szöröse. Vemhes patkányok esetében nem figyeltek meg anyai vagy magzati toxicitást a legfeljebb 575 µg/ttkg/nap adagoknál. A perinatalis és laktációs időszak alatt filgrasztimmal kezelt vemhes patkányok utódainál elhúzódó külső differenciálódás és a növekedés retardációja (≥ 20 µg/ttkg/nap), illetve enyhén csökkent túlélési arány (100 µg/ttkg/nap) volt megfigyelhető. A filgrasztim nem volt megfigyelhető hatással a termékenységre hím és nőstény patkányok esetében.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tömény ecetsav
Nátrium-hidroxid
Szorbit (E420)
Poliszorbát 80
Injekcióhoz való víz.

6.2 Inkompatibilitások

Az Accofil nem hígítható sóoldatokkal.

A hígított filgrasztim adszorbeálódhat üveghez és műanyaghoz.

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C - 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

Nem gyakorol káros hatást az Accofil stabilitására, ha egy alkalommal véletlenül fagypon alatti hőmérsékletnek van kitéve. Ha az expozíció időtartama meghaladta a 48 órát, vagy egynél több alkalommal fordult elő fagyás, akkor az Accofil-t NEM szabad felhasználni.

A felhasználhatósági időtartamon belül, ambuláns használat céljára a beteg kiveheti a készítményt a hűtőszekrényből, és szobahőmérsékleten (de legfeljebb 25 °C-on) tarthatja egyszer, egy maximum 15 napos időtartamra. Ezen időtartam végén a készítményt nem szabad visszatenni a hűtőbe, és kérjük semmisítse meg.

A fénytől való védelem érdekében a fecskendőt tartsa a dobozában.

Elkészítése után a hígított oldatos infúzió 25 °C ± 2 °C hőmérsékleten 30 órán át igazoltan megőrzi kémiai és fizikai stabilitását. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnali felhasználásra, a felhasználó felelős a felbontás utáni tárolás időtartamáért és a felhasználás előtti tárolási körülményekért, ami szokásos esetben 25 °C ± 2 °C hőmérsékleten nem haladhatja meg a 30 órát, kivéve, ha a hígítást ellenőrzött, validált aseptikus körülmények között végezték el.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

I-es típusú, üvegből készült előretöltött fecskendő véglegesen rögzített, rozsdamentes acéltüvel és 0,1 ml-től 1 ml-ig terjedően 1/40 nyomtatott térfogatbeosztással a hengeres részen. Az előretöltött fecskendő tűvédője száraz, természetes gumit tartalmaz (lásd 4.4 pont). Mindegyik előretöltött fecskendő 0,5 ml oldatot tartalmaz.

Csomagonként 1, 3, 5, 7 vagy 10 db előretöltött fecskendőt tartalmaz, biztonsági tűvédővel vagy anélkül, és alkoholos törlőkendővel/törlőkendőekkel. A buborékcsoomagolás nélküli csomagokat biztonsági tűvédőt nem tartalmazó fecskendőknel alkalmazzák. A buborékcsoomagolásokat egyesével csomagolt, előre rögzített biztonsági tűvédővel ellátott fecskendőknel alkalmazzák.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Szükség esetén az Accofil 5%-os glükóz-oldatban hígítható. Semmi esetre sem javasolt 0,2 millió E (2 mikrogramm) per ml alatti koncentrációra hígítani.

Az oldatot felhasználás előtt meg kell nézni. Csak részecskementes, tiszta oldatot szabad felhasználni. Felrázni tilos!

Azoknál a filgrasztimmal kezelt betegeknél, akiknek a készítményt 1,5 millió E/ml-nél (15 mikrogramm/ml) alacsonyabb koncentrációra hígítva adják, a 2 mg/ml-es végső koncentráció eléréséig humán szérum albumint (HSA) kell az oldathoz adni. Például: 20 ml-es végső injekciós térfogat mellett a 30 millió E-nél (300 mikrogramm) kevesebb összdózisú filgrasztimhoz 0,2 ml 200 mg/ml (20%) koncentrációjú humán albumin oldatot kell adni.

Az Accofil nem tartalmaz tartósítószert. Tekintettel a mikrobiális kontamináció lehetséges kockázatára, az Accofil előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri használatra való.

5%-os glükóz-oldatban hígítva az Accofil már kompatibilis üveggel, különböző műanyagokkal, köztük PVC-vel, poliolefinnel (polipropilén és polietilén kopolimerje) és polipropilén anyagokkal.

Az előretöltött fecskendő alkalmazása biztonsági tűvédővel

A biztonsági tűvédő a tűszúrás okozta sérülések elkerülése érdekében az injekció beadása után elfedi a tűt. Ez nem befolyásolja a fecskendő normál használatát. Nyomja a dugattyút, és **fejtsen ki határozott nyomást** az injekció beadásának végén, hogy biztosítsa a fecskendő teljes kiürítését. Az injekció befejezéséig tartsa biztosan a bőrt. Tartsa mozdulatlanul a fecskendőt, és lassan emelje fel a hüvelykujját a dugattyúrúd fejről. A dugattyúrúd a hüvelykujjával együtt felfelé mozdul, és a rugó visszahúzza a tűt a beadás helyéről a biztonsági tűvédőbe.

Az előretöltött fecskendő alkalmazása biztonsági tűvédő nélkül

A dózist a szokásos módon adja be.

Ne használja az előretöltött fecskendőt, ha kemény felületre esett.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. szeptember 18.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2019. június 12.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Accofil 12 millió E/0,2 ml oldatos injekció/infúzió előretöltött fecskendőben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden egyes előretöltött fecskendő 12 millió egység (ME)/ 120 mikrogramm (µg) filgrasztimot tartalmaz 0,2 ml (0,6 mg/ml) oldatos injekcióban vagy infúzióban.

A filgrasztim egy rekombináns metionil humán granulocita-kolónia stimuláló faktor, melyet *Escherichia coli* (BL21) törzsben rekombináns DNS-technológiával állítanak elő.

Ismert hatású segédanyagok:

Az oldat 50 mg szorbitot (E420) tartalmaz milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben

Koncentrátum oldatos infúzióhoz előretöltött fecskendőben

Tiszta, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Accofil a neutropenia időtartamának és a lázas neutropenia előfordulásának csökkentésére javallott malignus betegség (a krónikus myeloid leukaemia és myelodysplasiás szindrómák kivételével) miatt szokásos citotoxikus kemoterápiával kezelt betegeknél, valamint a neutropenia időtartamának csökkentésére javallott myeloablatív terápiában, majd ezt követően csontvelő-átültetésben részesülő betegeknél, akiknél vélhetően fokozott a hosszan tartó, súlyos neutropenia kockázata. Az Accofil biztonságossága és hatásossága hasonló a citotoxikus kemoterápiában részesülő felnőtteknél és gyermekeknél.

Az Accofil a perifériás vér progenitor sejtjeinek (PBPC) mobilizálására is javallott.

Az Accofil hosszú távú alkalmazása javallott a neutrofilszám emelésére és a fertőzésekhez kapcsolódó események előfordulásának, illetve időtartamának csökkentésére súlyos congenitalis, ciklikus vagy idiopátiás neutropeniában szenvedő, $\leq 0,5 \times 10^9/l$ abszolút neutrofilszámmal (absolute neutrophil count – ANC) rendelkező gyermek vagy felnőtt betegeknél, akiknek az anamnézisében súlyos vagy visszatérő fertőzések szerepelnek.

Az Accofil előrehaladott HIV-fertőzésben szenvedő betegeknél a tartós neutropenia (abszolút neutrofilszám $1,0 \times 10^9/l$ vagy kevesebb) kezelésére javallott a bakteriális fertőzések kockázatának csökkentése érdekében, ha a neutropenia egyéb kezelési lehetőségei nem megfelelőek.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Accofil-kezelés kizárólag olyan onkológiai centrummal történő együttműködésben adható, ahol megfelelő tapasztalattal rendelkeznek a granulocita-kolónia stimuláló faktorról (G-CSF-fel) végzett

kezelések, illetve a hematológia terén, és ahol megfelelő diagnosztikai lehetőségek állnak rendelkezésre. A mobilizáció és apheresis eljárásokat ezen a szakterületen bizonyítottan megfelelő tapasztalattal rendelkező onkológiai-hematológiai centrumokkal együttműködésben kell végrehajtani, ahol a haemopoetikus progenitor sejtek monitorozása korrekt módon elvégezhető.

Az Accofil 12 ME/0,2 ml előretöltött fecskendő kifejezetten 12 ME vagy annál kisebb adagok beadásának lehetővé tételére szolgál gyermekeknél és serdülőknél. A fecskendőn beosztásjelek vannak (nagyobb jelek 0,1 ml-enként és kisebbek 0,025 ml-enként, 1,0 ml-ig), amelyek az Accofil 12 ME-nyi vagy annál kisebb adagjának pontos méréséhez szükségesek, ezzel biztosítva a gyermekek és serdülők egyéni adagolási követelményeinek való megfelelést.

Adagolás

Szokásos citotoxikus kemoterápia

A filgrasztim ajánlott adagja 0,5 millió E (5 µg)/ttkg/nap. Az Accofil első dózisa a citotoxikus kemoterápia után legalább 24 óra elteltével adható. A randomizált klinikai vizsgálatok során 230 µg/m²/nap (4,0–8,4 µg/ttkg/nap) dózist alkalmaztak subcutan.

A filgrasztimot naponta kell adni mindaddig, amíg a neutrofilszám a várt mélyponti értéken túljutva vissza nem tér a normál tartományba. Szolid tumorok, lymphomák és lymphoid leukaemia szokásos kemoterápiáját követően várható, hogy ezeknek a feltételeknek a teljesüléséhez szükséges kezelési időtartam akár 14 nap is lehet. Akut myeloid leukaemia indukciós és konszolidáló kezelése után a kezelés időtartama az alkalmazott citotoxikus kemoterápia típusától, dózisától és adagolási rendjétől függően lényegesen hosszabb lehet (akár 38 nap is).

Citotoxikus kemoterápiában részesülő betegeknél tipikus jelenség, hogy a filgrasztim-terápia megkezdése után 1-2 nappal a neutrofilszám átmenetileg emelkedik. A tartós terápiás válasz érdekében azonban a filgrasztim adagolását mindaddig nem szabad abbahagyni, amíg a neutrofilszám a várt mélyponti értéken túl nem jut, és vissza nem tér a normál tartományba. Nem ajánlott a filgrasztim-terápiát idő előtt, a neutrofilszám várt mélypontjának elérését megelőzően abbahagyni.

Myeloablatív terápiát követően csontvelő átültetésben részesülő betegeknél

A filgrasztim javasolt kezdő dózisa 1,0 millió E (10 µg)/ttkg/nap. Az első adag filgrasztimet legalább 24 órával a citotoxikus kemoterápiát követően, és legalább 24 órával a csontvelő-infúzió után kell beadni.

Amint a neutrofilszám túljutott a mélyponti értéken, a filgrasztim napi dózisát a neutrofil válaszhoz igazodva kell meghatározni, az alábbiak szerint:

Neutrofilszám	Filgrasztim dózis módosítása
> 1,0 × 10 ⁹ /l három egymást követő napon keresztül	Az adag 0,5 millió E (5 µg)/ttkg/nap dózissra csökkentendő
Ezt követően, ha az ANC > 1,0 × 10 ⁹ /l marad további három egymást követő napon át	A filgrasztim-kezelést abba kell hagyni.
Amennyiben az abszolút neutrofilszám < 1,0 × 10 ⁹ /l értékre csökken a kezelési periódus alatt, a filgrasztim adagját a fenti lépéseknek megfelelően újra meg kell emelni.	

ANC = abszolút neutrofilszám

A PBPC mobilizálására myelosuppressív vagy myeloablatív terápia után autológ PBPC transzplantáción áteső betegeknél

Az önmagában alkalmazott filgrasztim PBPC mobilizáláshoz ajánlott adagja 1,0 millió E (10 µg)/ttkg/nap 5-7 egymást követő napon át. A leukapheresis időzítése: 1 vagy 2 leukapheresis az 5. és 6. napon gyakran elegendő. Egyéb körülmények között további leukapheresisek elvégzése válhat

szükségessé. A filgrasztim adagolását az utolsó leukapheresisig kell folytatni.

A filgrasztim ajánlott adagja mieloszuppresszív kemoterápiát követő PBPC mobilizáláshoz 0,5 millió E (5 µg)/ttkg/nap a kemoterápia befejezése utáni első naptól kezdve, egészen addig, amíg a várt legalacsonyabb neutrofilszám elérése után a neutrofilszám vissza nem tér a normális tartományba. A leukapheresist abban a periódusban célszerű végezni, amikor az abszolút neutrofilszám $< 0,5 \times 10^9/l$ -ről $> 5,0 \times 10^9/l$ -re emelkedik. Azoknál a betegeknél, akik előzőleg nem részesültek extenzív kemoterápiában, gyakran egy leukapheresis is elegendő. Egyéb körülmények között további leukapheresisek elvégzése javasolt.

PBPC-mobilizáció céljából normál donoroknál allogén perifériás vér progenitor sejtek transzplantációja előtt

Normál donoroknál allogén perifériás vér progenitor sejtek transzplantációja előtt végzett PBPC-mobilizáció céljából a filgrasztimot 1,0 millió E (10 µg)/ttkg/nap dózisban kell adni subcutan, 4-5 egymást követő napon. A leukapheresist az 5. napon kell elkezdni és szükség szerint a 6. napig kell folytatni, a 4×10^6 CD34⁺ sejt/recipiens testtömegkilogramm érték elérésre érdekében.

Súlyos krónikus neutropeniában (SCN) szenvedő betegeknél

Congenitalis neutropenia

Az ajánlott kezdő adag 1,2 millió E (12 µg)/ttkg/nap, egyszeri vagy megosztott dózisban.

Idiopátiás vagy ciklikus neutropenia

Az ajánlott kezdő adag 0,5 millió E (5 µg)/ttkg/nap, egyszeri vagy megosztott dózisban.

Dózismódosítás

A filgrasztimot naponta, subcutan injekcióban kell beadni egészen addig, amíg a neutrofilszám tartósan $1,5 \times 10^9/l$ fölé nem emelkedik. A terápiás válasz elérését követően a minimális hatásos dózist kell beállítani, amely képes ezt a szintet fenntartani. A megfelelő neutrofilszám fenntartásához tartós napi adagolás szükséges. Egy-két hetes kezelést követően a kezdő dózis megduplázható vagy felezhető, a neutrofil választól függően. Ezután a dózis 1-2 hetente egyénileg úgy módosítható, hogy fenntartható legyen az $1,5 \times 10^9/l$ és $10 \times 10^9/l$ közötti átlagos neutrofilszám. Súlyos fertőzésben szenvedő betegek esetében megfontolandó a gyorsabb ütemű dózisznövelés. Klinikai vizsgálatokban a terápiás választ mutató betegek 97%-a komplett választ adott ≤ 24 µg/ttkg/nap dózis adagolása esetén. A 24 µg/ttkg/nap adagnál nagyobb dózisban alkalmazott filgrasztim hosszú távú biztonságosságát nem vizsgálták SCN-ben szenvedő betegeknél.

HIV-fertőzött betegeknél

Neutropenia megszüntetése

A filgrasztim ajánlott kezdő dózisa 0,1 millió E (1 µg)/ttkg/nap maximum 0,4 millió E (4 µg)/ttkg/nap adagig titrálva, amíg a normális neutrofilszámot eléri, és ez fenntartható (ANC $> 2,0 \times 10^9/l$). A klinikai vizsgálatok során a betegek több mint 90%-a reagált ezekre az adagokra, a neutropenia átlagosan 2 nap alatt megszűnt.

Kis számú beteg ($< 10\%$) esetében 1,0 millió E (10 µg)/ttkg/napig terjedő adagokra volt szükség a neutropenia megszüntetéséhez.

A normális neutrofilszám fenntartására

Ha sikerült a neutropeniát megszüntetni, meg kell határozni azt a minimális hatékony adagot, amellyel a normális neutrofilszám fenntartható. Kezdeti dózismódosításra kétnaponta 30 millió E (300 µg)/nap ajánlott. A beteg abszolút neutrofilszámának értékétől függően további dózismódosításra lehet szükség annak érdekében, hogy a neutrofilszám $> 2,0 \times 10^9/l$ értéken tartható legyen. Klinikai vizsgálatokban 30 millió E (300 µg)/nap dózist kellett adni hetente 1-7 napon keresztül az abszolút neutrofilszám $> 2,0 \times 10^9/l$ értékének fenntartására. A medián adagolási gyakoriság hetente 3 nap volt. Az abszolút neutrofilszám $> 2,0 \times 10^9/l$ értékének fenntartásához tartós adagolásra lehet szükség.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A filgrasztimmal végzett klinikai vizsgálatokban csupán kis számban vettek részt idős betegek, azonban ebben az életkorcsoportban nem végeztek speciális vizsgálatokat, ezért nem adhatók specifikus adagolási javaslatok.

Vese- és májkárosodásban szenvedő betegek

Súlyos vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek bevonásával végzett vizsgálatok kimutatták, hogy a filgrasztim hasonló farmakokinetikai és farmakodinámiás profillal rendelkezik, mint a normál vese- és májműködésű egyének esetében. Ilyen körülmények között nincs szükség dózismódosításra.

Gyermekgyógyászati alkalmazás SCN-ben és daganatok kezelése során

Az SCN vizsgálati programban résztvevő betegek 65%-a 18 éven aluli volt. Ebben a korcsoportban a kezelés hatásossága egyértelmű volt, a bevont betegek nagy része pedig congenitalis neutropeniában szenvedett. A biztonságossági profilt illetően nem volt különbség az SCN miatt kezelt gyermekek és serdülők esetében.

Gyermekkorú betegek klinikai vizsgálataiból származó adatok azt jelzik, hogy a filgrasztim biztonságossága és hatásossága a citotoxikus kemoterápiában részesülő felnőtteknél és gyermekeknél hasonló.

Gyermekkorú betegeknél az adagolási ajánlások megegyeznek a myelosuppressív citotoxikus kemoterápiában részesülő felnőttekre vonatkozó ajánlásokkal.

Az alkalmazás módja

Szokásos citotoxikus kemoterápia

A filgrasztim naponta beadott subcutan injekció, vagy ugyancsak naponta beadott intravénás infúzió formájában, 5%-os glükóz-oldattal hígítva 30 perc alatt beadva alkalmazható (lásd 6.6 pont). A legtöbb esetben a subcutan beadási mód részesül előnyben. Egy egyszeri dózist alkalmazó vizsgálatból származó néhány bizonyíték arra utal, hogy az intravénás adagolás csökkentheti a hatástartamot. Ennek az eredménynek az ismételt dózisok alkalmazására vonatkozó klinikai jelentősége nem tisztázott. A beadás módja az adott beteg klinikai állapotától kell, hogy függjön.

Myeloablatív terápiát követően csontvelő átültetésben részesülő betegeknél

A filgrasztimot 30 perces vagy 24 órás intravénás infúzióban vagy 24 órás folyamatos subcutan infúzióban adható be.

A filgrasztim 20 ml 5%-os koncentrációjú glükóz-oldattal hígítandó (lásd 6.6 pont).

PBPC-k mobilizálására myelosuppressív vagy myeloablatív terápia után autológ PBPC transzplantáción áteső betegeknél

PBPC-mobilizáció céljából önmagában alkalmazott filgrasztim:

A filgrasztimot 24 órás folyamatos subcutan infúzióban vagy subcutan injekcióban kell beadni. Az infúzióhoz a filgrasztimot 20 ml 5%-os glükóz-oldatban kell hígítani (lásd 6.6 pont).

PBPC-mobilizáció céljából alkalmazott filgrasztim myelosuppressív kemoterápiát követően:

A filgrasztimot subcutan injekcióban kell beadni.

PBPC-mobilizálásra normál donoroknál allogén perifériás vér progenitor sejtek transzplantációja előtt

A filgrasztimot subcutan injekcióban kell beadni.

Súlyos krónikus neutropeniában (SCN) szenvedő betegeknél

Congenitalis, idiopátiás vagy ciklikus neutropeniában a filgrasztimot subcutan injekcióban kell beadni.

HIV-fertőzésben szenvedő betegeknél

A neutropenia megszüntetésre és a normál neutrofilszám fenntartására: a filgrasztimot subcutan injekció formájában kell beadni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Különleges figyelmeztetések és óvintézkedések minden javallat esetében

Túlérzékenység

A kezdeti vagy a későbbi kezelés során túlérzékenység, többek közt anaphylaxiás reakciók előfordulását is jelentették a filgrasztimmal kezelt betegeknél. Azoknál a betegeknél, akiknél klinikailag jelentős túlérzékenység lépett fel, a filgrasztim alkalmazását végleg le kell állítani. Tilos a filgrasztim alkalmazása olyan betegeknél, akiknek a kórtörténetében filgrasztimra vagy pegfilgrasztimra való túlérzékenység szerepel.

Tüdőt érintő nemkívánatos hatások

G-CSF alkalmazása után ritkán a tüdőt érintő nemkívánatos hatásokról, főként interstitialis tüdőbetegségről számoltak be. Nagyobb lehet a kockázat azoknál a betegeknél, akiknél a közelmúltban tüdő infiltrátumot vagy pneumóniát diagnosztizáltak. A tüdőt érintő tünetek, például köhögés, láz és dyspnoe megjelenése a radiológiai módszerekkel igazolt tüdő infiltráció kíséretében, valamint a tüdőfunkció romlása, az akut respiratorikus distressz szindróma (ARDS) előzetes jelei lehetnek. A filgrasztim-terápiát fel kell függeszteni, és megfelelő kezelést kell biztosítani.

Glomerulonephritis

Filgrasztimmal és pegfilgrasztimmal kezelt betegeknél glomerulonephritisről számoltak be. A glomerulonephritises esetek a filgrasztim és a pegfilgrasztim adagjának csökkentése vagy megvonása után rendszerint megszűntek. A vizeletvizsgálattal történő monitorozás javasolt.

Kapilláriszívárgás-szindróma

Kapilláriszívárgás-szindróma jelentkezéséről, amely késői kezelés esetén életveszélyes lehet, számoltak be granulocitakolónia-stimuláló faktor alkalmazását követően, melyet hypotensio, hypoalbuminemia, oedema és haemoconcentratio jellemzett. Azokat a betegeket, akiknél kapilláriszívárgás-szindróma jelentkezik, szoros megfigyelés alatt kell tartani, és a szokásos tüneti kezelést kell kapniuk, melybe szükség esetén az intenzív osztályon biztosított ellátás is beletartozik (lásd 4.8 pont).

Splenomegalia és lépruptura

Betegeknél és normál donoroknál a filgrasztim alkalmazását követően általában tünetmentes splenomegalia és lépruptura eseteket jelentettek. Néhány léprupturás eset halálos kimenetelű volt. A lép méretét ezért gondosan monitorozni kell (pl. klinikai vizsgálat, ultrahang). A has bal felső részén jelentkező vagy vállcsúcsi fájdalomra panaszkodó donorok és/vagy betegek esetében a lépruptura diagnózisa megfontolandó. A filgrasztim dózisának csökkentése lassította vagy megállította a további lépmegnagyobbodást súlyos krónikus neutropeniában szenvedő betegeknél, és a betegek 3%-ában splenectomiára volt szükség.

Malignus sejtnövekedés

A granulocyta-kolónia stimuláló faktor elősegítheti a myeloid sejtek *in vitro* növekedését, és hasonló hatás tapasztalható egyes nem myeloid sejteknél is, *in vitro* körülmények között.

Myelodysplasiás szindróma vagy krónikus myeloid leukaemia

A filgrasztim biztonságosságát és hatásosságát myelodysplasiás szindrómában vagy krónikus myeloid leukaemiában szenvedő betegek esetében nem igazolták. A filgrasztim ilyen betegségek esetén nem javallt. Fokozott körültekintéssel kell különbséget tenni a krónikus myeloid leukaemia blasztos transzformációja és az akut myeloid leukaemia diagnózisa között.

Akut myeloid leukaemia

Mivel szekunder AML-ben szenvedő betegeknek a biztonságosságra és hatásosságra vonatkozóan csak korlátozott számú adat áll rendelkezésre, ezért a filgrasztimot ilyen esetekben óvatosan kell adni. A filgrasztim alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát az 55 éves és fiatalabb, jó citogenetikával [(t(8;21), t(15;17) és inv(16))] rendelkező *de novo* AML betegeknek nem igazolták.

Thrombocytopenia

Filgrasztimot kapó betegek esetében thrombocytopeniát jelentettek. A vérlemezkeszámot szorosan monitorozni kell, különösen a filgrasztim-terápia első néhány hetében. Megfontolandó a filgrasztim-terápia ideiglenes felfüggesztése vagy a dózis csökkentése olyan súlyos krónikus neutropéniában szenvedő betegek esetében, akiknél thrombocytopenia (vérlemezkeszám $< 100 \times 10^9/l$) alakult ki.

Leukocytosis

A 0,3 millió E/ttkg/nap (3 mikrogramm/ttkg/nap) filgrasztim dózissal nagyobb adagot kapó daganatos betegek kevesebb, mint 5%-ánál észleltek $100 \times 10^9/l$ vagy ennél magasabb fehérvérsejtszámot. Nem számoltak be olyan nemkívánatos hatásokról, melyek közvetlen összefüggést mutattak volna az ilyen fokú leukocytosissal. A súlyos leukocytosishoz köthető potenciális kockázatokra való tekintettel azonban a filgrasztim-terápia alatt a fehérvérsejtszámot rendszeresen ellenőrizni kell. Ha a várt legalacsonyabb értéket követően a fehérvérsejtszám meghaladja az $50 \times 10^9/l$ értéket, a filgrasztim-kezelést azonnal fel kell függeszteni. Ha PBPC mobilizálásra alkalmazzák, a filgrasztim-kezelést csak akkor kell megszakítani, vagy a dózist csökkenteni, ha a fehérvérsejtek száma $> 70 \times 10^9/l$ -re emelkedik.

Immunogenitás

Mint minden terápiás fehérje esetében, ez esetben is fennáll az immunogenitás lehetősége. A filgrasztim elleni antitestek termelődésének sebessége általában alacsony. Minden biológiai szer esetében – a várakozásoknak megfelelően – előfordulnak kötődő antitestek, ugyanakkor ezeket eddig még nem hozták összefüggésbe semlegesítő hatással.

Aortitis

Egészséges önkénteseknél és daganatos betegeknek a G-CSF alkalmazását követően aortitist jelentettek. Az észlelt tünetek közé tartozott a láz, a hasi fájdalom, a rossz közérzet, a hátfájás és az emelkedett gyulladásos markerek (pl. C-reaktív fehérje és fehérvérsejtszám). Az aortitist a legtöbb esetben CT-vizsgálattal diagnosztizálták, és a G-CSF adásának leállítása után rendeződött. Lásd még 4.8 pont.

Társbetegségekkel kapcsolatos különleges figyelmeztetések és óvintézkedések

Különleges óvintézkedések sarlósejtes jellegű és sarlósejtes anaemiában

Sarlósejtes jellegű és sarlósejtes anaemiában szenvedő betegeknek a filgrasztim alkalmazás során sarlósejtes krízisről számoltak be, amely néhány esetben halálos kimenetelű volt. A kezelőorvosoknak óvatossággal kell eljárniuk, amikor felírják a filgrasztimot sarlósejtes jellegű vagy sarlósejtes anaemiában szenvedő betegeknek.

Osteoporosis

A 6 hónapnál hosszabb ideig folyamatos filgrasztim kezelésben részesülő, osteoporosisban is

szenvedő betegeknél szükségessé válhat a csontsűrűség ellenőrzése.

Daganatos betegekkal kapcsolatos különleges óvintézkedések

A filgrasztim nem alkalmazható a citotoxikus kemoterápia adagjának a meghatározott dózistartomány fölé történő emelésére.

Nagy dózisú kemoterápia miatt kialakuló kockázatok

A nagy dózisú kemoterápiában részesülő betegek kezelésekor különösen óvatosan kell eljárni, mivel nem mutattak ki fokozott tumor-ellenes hatékonyságot, az emelt dózisú kemoterápiás szerek viszont súlyosabb toxicitást idézhetnek elő, például szív-, tüdő-, neurológiai és bőrtüneteket (kérjük, olvassa el az alkalmazott kemoterápiás szer alkalmazási előírását).

A kemoterápia hatása a vörösvértest- és a thrombocytaszámra

A filgrasztim-kezelés önmagában nem előzi meg a mieloszuppresszív kemoterápia miatt bekövetkező thrombocytopeniát és anaemiát. Mivel a beteg nagyobb kemoterápiás dózisokat kaphat (például az előírás szerinti teljes adagot), a beteg a thrombocytopenia és anaemia fokozottabb kockázatának lehet kitéve. Javasolt a thrombocytaszám és a hematokrit érték rendszeres ellenőrzése. Fokozott óvatosság szükséges olyan kemoterápiás készítmények alkalmazásakor, melyek önmagukban és kombinációs terápiában is ismerten súlyos thrombocytopeniát okoznak.

A filgrasztim által mobilizált PBPC-k alkalmazása kimutatottan csökkenti a mieloszuppresszív vagy myeloablatív kemoterápiát követő thrombocytopenia súlyosságát és időtartamát.

Myelodysplasiás szindróma és akut myeloid leukaemia mell- és tüdőrákban szenvedő betegek esetében

A forgalomba hozatalt követő megfigyeléses vizsgálatok szerint, a myelodysplasiás szindróma (MDS) és az akut myeloid leukaemia (AML) összefüggést mutatott egy alternatív G-CSF gyógyszer, a pegfilgrasztim és a kemoterápia és/vagy a radioterápia együttes alkalmazásával mell- és tüdőrákban szenvedő betegek esetében. Hasonló összefüggés a filgrasztim és az MDS/AML között nem volt megfigyelhető. A mellrákban és a tüdőrákban szenvedő betegeknél mindazonáltal monitorozni kell az MDS/AML jeleit és tüneteit.

Egyéb különleges óvintézkedések

A filgrasztim hatását jelentősen csökkent myeloid progenitor sejtszámmal rendelkező betegek esetében nem vizsgálták. A filgrasztim elsődlegesen a neutrofil prekursor sejtekre gyakorolt hatáson keresztül emeli a neutrofilszámot. Ezért a csökkent prekursor sejtszámmal rendelkező betegeknél (például extenzív radioterápiával vagy kemoterápiával kezelt betegek, illetve akiknél a tumor infiltrálta a csontvelőt) csökkenhet a neutrofil válasz.

Transzplantációt követően nagy dózisú kemoterápiában részesülő betegeknél alkalmanként vascularis betegségeket, köztük venoocclusív betegséget és a folyadéktérfogatok zavarait jelentették.

Allogén csontvelő-transzplantáción átesett betegeknél G-CSF alkalmazása után graft versus host betegségről (GvHD) és halálos kimenetelről számoltak be (lásd 4.8 és 5.1 pont).

A növekedési faktoralal végzett terápia a csontvelőben fokozott haemopoeticus aktivitást idéz elő, ami a csontfelvételeken átmenetileg pozitív eredményt adhat. A csontfelvételek értékelésekor ezt a tényrt figyelembe kell venni.

Különleges óvintézkedések perifériás vér progenitor sejtjeinek mobilizálásán áteső betegek esetében

Mobilizálás

A kétféle ajánlott mobilizálási módszert (filgrasztim önmagában vagy mieloszuppresszív kemoterápiával kombinálva) azonos betegpopuláción összehasonlító prospektív, randomizált vizsgálatok nem állnak rendelkezésre. Az adott betegeknél és a CD34⁺ sejtek laboratóriumi vizsgálatai között fennálló eltérések mértéke miatt nehéz a különböző vizsgálatok közötti közvetlen összehasonlítás. Ennélfogva nehéz optimális módszert ajánlani. A mobilizációs módszer kiválasztását

az egyes betegek kezelésének általános célkitűzéseikhez viszonyítva kell mérlegelni.

Előzetes citotoxikus kezelés

Az előzőleg extenzív mieloszuppresszív kezelésben részesült betegeknél nem mindig jelentkezik megfelelő PBPC mobilizáció ahhoz, hogy elérhessék az ajánlott minimális mennyiségű progenitor sejtszámot ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺/ttkg) vagy a vérlemezke helyreállítás ugyanilyen fokú gyorsulását.

Egyes citotoxikus szerek különösen toxikus hatást gyakorolnak a haemopoetikus progenitor sejt raktárra, és negatív módon befolyásolhatják a progenitor sejt mobilizációt. A progenitor sejt mobilizáció megkísérlése előtt hosszú ideig adott melfalan, karmusztin (BCNU) és karboplatin kezelés csökkentheti a progenitorok számát. A melfalan, karboplatin vagy karmusztin (BCNU) filgrasztimmal együtt adva azonban hatékonyan bizonyult a progenitor sejtek mobilizálásában.

PBPC-transzplantáció elrendelésekor javasolt az őssejt mobilizációs eljárást a beteg kezelésének korai szakaszára tervezni. Az ilyen betegeknél különösen figyelni kell a mobilizált progenitorok számára a nagy dózisú kemoterápiás kezelés megkezdése előtt. Ha a fenti kritériumok szerint kinyert őssejtek mennyisége nem megfelelő, akkor megfontolandó olyan alternatív kezelési módok alkalmazása, melyben nem szükséges a progenitor támogatás.

A kinyert progenitor sejtek számának meghatározása

A filgrasztimmal kezelt betegekből begyűjtött progenitor sejtek számának mérésekor különös figyelmet kell szentelni a mérési módszernek. A CD34⁺ sejtszámok áramlási citometriával meghatározott eredményei az alkalmazott precíz módszer szerint változnak, ezért a más laboratóriumok vizsgálatait alapján javasolt sejtszámokat kellő megfontolással kell értelmezni.

A vissza-infundált CD34⁺ sejtek száma és a nagy dózisú kemoterápiát követő vérlemezkeszám növekedési üteme közötti összefüggés statisztikai analízise komplex, de folyamatos kapcsolatot mutat.

Az ajánlott minimális sejtszám legalább $2,0 \times 10^6$ CD34⁺ sejt/ttkg, ami publikált tapasztalatok szerint megfelelő hematológiai rekonstitúciót eredményez. Ennél nagyobb mértékű kinyert őssejt szám gyorsabb normalizálódást, az ennél kevesebb pedig lassúbb normalizálódást eredményez.

Különleges óvintézkedések PBPC mobilizálásán áteső normál donoroknál

A PBPC mobilizáció nem nyújt közvetlen klinikai előnyöket normál donorok számára, és kizárólag allogén őssejt transzplantáció céljára jöhet számításba.

A PBPC mobilizáció csak azon donorok esetében vehető figyelembe, akik megfelelnek az őssejt donorokra vonatkozó általános klinikai és laboratóriumi alkalmassági kritériumoknak, különös figyelemmel a hematológiai értékekre és fertőző betegségekre. A filgrasztim biztonságosságát és hatásosságát 16 évesnél fiatalabb vagy 60 évesnél idősebb normál donoroknál nem vizsgálták.

A filgrasztim alkalmazása és a leukapheresis után átmeneti thrombocytopeniát (vérlemezkeszám $< 100 \times 10^9/l$) figyeltek meg a vizsgált betegek 35%-ánál. Ezek közül két esetben $< 50 \times 10^9/l$ vérlemezkeszámról számoltak be, amit a leukapheresis eljárásnak tulajdonítottak.

Amennyiben egynél több leukapheresis szükséges, különös figyelmet kell szentelni azoknak a donoroknak, akiknek vérlemezkeszáma $< 100 \times 10^9/l$ a leukapheresis előtt; általában nem szabad apheresist végezni, ha a vérlemezkeszám $< 75 \times 10^9/l$.

Nem végezhető leukapheresis antikoagulánssal kezelt donorokon vagy az ismert haemostasis zavarban szenvedőknél. A PBPC mobilizáció céljából G-CSF-et kapó donorokat megfigyelés alatt kell tartani a hematológiai értékek normalizálódásáig.

Különleges óvintézkedések filgrasztimmal történő allogén PBPC mobilizáción áteső recipienseknél

A jelenlegi adatok azt mutatják, hogy a csontvelő transzplantációval összehasonlítva az allogén PBPC graft és a recipiens közötti immunológiai kölcsönhatás az akut és krónikus GvHD kialakulásának

fokozott kockázatával járhat együtt.

Különleges óvintézkedések SCN-ben szenvedő betegeknél

A filgrasztim nem adható súlyos congenitalis neutropeniában szenvedő betegeknél, akiknél leukaemia alakult ki vagy leukaemia kifejlődésére utaló jelek állnak fenn.

Vérsejtszámok

Egyéb vérsejtváltozások szintén előfordulnak, ideértve az anaemiát és a myeloid progenitor sejtek számának átmeneti emelkedését, ami a sejtszámok szigorú monitorozását teszi szükségessé.

Leukaemiába vagy myelodisplasiás szindrómába történő átmenet

Fokozott figyelmet kell fordítani arra, hogy a súlyos krónikus neutropenia diagnózisa elkülöníthető legyen az olyan egyéb haemopoetikus betegségektől, mint az anaemia aplastica, myelodysplasia és myeloid leukaemia. A kezelés megkezdése előtt kvalitatív vérképet és vérlemezke számlálást is magába foglaló teljes vérkép, illetve csontvelő morfológiai és karyotypus vizsgálatot kell elvégezni.

Filgrasztimmal kezelt, SCN-ben szenvedő, klinikai vizsgálatban résztvevő betegeknél ritkán (körülbelül 3%) myelodysplasiás szindróma (MDS) vagy leukaemia alakult ki. Ezeket az elváltozásokat csak a congenitalis neutropeniában szenvedő betegeknél figyelték meg. Az MDS és a leukaemia a betegség természetes komplikációi, így a filgrasztim-kezeléssel való összefüggés nem bizonyított. A kiinduláskor normál citogenetikai értékeket mutató betegek kb. 12%-ánál a későbbiekben eltéréseket - beleértve a '7-es monosomiát' - találtak a rutinszerűen ismételt vizsgálat során. Jelenleg nem tisztázott, hogy az SCN-ben szenvedő betegek hosszú távú kezelése fogékonytá teszi-e a betegeket a citogenetikai elváltozásokra, MDS-re vagy leukaemia transzformációra. A betegeknél rendszeres időközönként (körülbelül 12 havonként) morfológiai és citogenetikai csontvelő vizsgálatot ajánlott végezni.

Egyéb különleges óvintézkedések

Az átmeneti neutropeniát kiváltó tényezőket, például a vírusfertőzéseket, ki kell zárni.

A haematuria gyakori volt, néhány betegnél pedig proteinuria fordult elő. Ezek ellenőrzésére rendszeres vizeletvizsgálat szükséges.

A biztonságosságot és hatásosságot újszülötteknél és autoimmun neutropeniában szenvedő betegeknél nem igazolták.

Különleges óvintézkedések HIV-fertőzött betegeknél

Vérsejtszámok

Az abszolút neutrofilszámot (ANC) szigorúan monitorozni kell, különösen a filgrasztim-kezelés első néhány hetében. Néhány beteg nagyon gyorsan és jelentős mértékű neutrofilszám növekedéssel reagálhat a filgrasztim első dózisára. A filgrasztim-kezelés első 2-3 napján az abszolút neutrofilszám értéket ajánlott naponta mérni. Ezt követően ajánlott az abszolút neutrofilszám értéket az első két hétben legalább hetente kétszer, majd a fenntartó terápia alatt hetente egyszer vagy kéthetente egyszer mérni. A 30 millió E (300 µg)/nap filgrasztim dózissal végzett intermittáló adagolásban a betegek abszolút neutrofilszám értéke széles határok között változhat a különböző időszakokban. A beteg legalacsonyabb abszolút neutrofilszámának meghatározásához ajánlott a vérmintát közvetlenül a filgrasztim tervezett beadása előtt levenni.

Az emelt dózisú mieloszuppresszív gyógyszerekkel kapcsolatos kockázat

A filgrasztim-kezelés önmagában nem zárja ki a mieloszuppresszív gyógyszerekkel végzett kezelés miatt kialakuló thrombocytopeniát és anaemiát. Mivel filgrasztim-terápiában fennáll annak a lehetősége, hogy a beteg magasabb dózisokat kap, vagy gyakrabban kapja ezeket a gyógyszereket, így a beteg a thrombocytopenia és anaemia fokozottabb kockázatának lehet kitéve. A vérkép rendszeres ellenőrzése ajánlott (lásd fent).

Mielosuppressziót okozó fertőzések és rosszindulatú folyamatok

Neutropenia a csontvelőt infiltráló opportunist fertőzések, például a *Mycobacterium avium* komplex vagy rosszindulatú folyamatok, például lymphoma miatt is bekövetkezhet. Azoknál a betegeknél, akik diagnosztizált csontvelőt infiltráló fertőzésben vagy rosszindulatú elváltozásban szenvednek, a neutropenia kezelésére alkalmazott filgrasztim-terápia mellett megfontolandó az alapbetegségek megfelelő kezelése is. A filgrasztim hatása nem kielégítően bizonyított csontvelőt infiltráló fertőzések, illetve rosszindulatú folyamatok miatt kialakuló neutropeniában.

Minden beteg

Az Accofil szorbitot (E420) tartalmaz. Örökletes fruktózintoleranciában szenvedő betegeknél ez a gyógyszer nem alkalmazható, kivéve, ha az feltétlenül szükséges.

Csecsemőknél és fiatal gyermekeknél (2 éves kor alatt) még diagnosztizálatlan örökletes fruktózintolerancia állhat fenn. Az intravénásan alkalmazott (szorbit-/fruktóztartalmú) gyógyszerek életveszélyesek lehetnek, és ennél a betegcsoportnál ellenjavalltak, kivéve, ha alkalmazásuk klinikailag feltétlenül szükséges, és nem áll rendelkezésre más gyógyszer.

A gyógyszer alkalmazása előtt minden egyes beteg esetében meg kell ismerni a részletes kórtörténetet, különös tekintettel az örökletes fruktózintolerancia tüneteinek jelentkezésére.

Az Accofil kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Az előretöltött fecskendő tűvédője száraz, természetes gumit tartalmaz (egy latex-származék), amely súlyos allergiás reakciókat okozhat.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A mielosuppresszív citotoxikus kemoterápiával azonos napon adott filgrasztim biztonságossága és hatásossága nem egyértelműen igazolt. A gyorsan osztódó myeloid sejtek mielosuppresszív citotoxikus kemoterápiával szembeni érzékenysége miatt, a filgrasztim alkalmazása nem ajánlott a kemoterápiát megelőző és az azt követő 24 órán belül. Kiszámú betegpopuláció egyidejűleg filgrasztimmal és 5-fluorouracillal végzett kezeléséből származó előzetes bizonyítékok alapján a neutropenia súlyosbodhat.

Egyéb haemopoetikus növekedési faktorokkal és citokinekkal esetleg létrejövő kölcsönhatásokat klinikai vizsgálatok során eddig nem vizsgáltak.

Mivel a lítium elősegíti a neutrofilek felszabadulását, ezért valószínűleg a lítium a filgrasztim hatását is fokozza. Bár ezt a kölcsönhatást formálisan nem vizsgálták, nincs arra vonatkozó bizonyíték, hogy egy ilyen kölcsönhatás káros lenne.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A filgrasztim terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok vagy korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az állatokkal végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást igazoltak. Nyulaknál a klinikai expozíció sokszorosánál fokozott mértékű embrióvesztést figyeltek meg anyai toxicitás jelenlétében (lásd 5.3 pont). Az irodalomban megtalálhatók olyan jelentések, amelyek terhes nők esetében igazolják a filgrasztim placentán való átjutását.

A filgrasztim alkalmazása nem javasolt terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a filgrasztim/a filgrasztim metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az újszülött/csecsemő vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni. A filgrasztim alkalmazása előtt el

kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy a kezelést szakítják meg/halasztják el – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, illetve a kezelés előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

A filgrasztim nem volt hatással a reprodukív teljesítményre vagy a termékenységre hím és nőstény patkányok esetében (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Accofil kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Az Accofil alkalmazását követően szédülés fordulhat elő (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

a. A biztonságossági profil összefoglalása

A legsúlyosabb mellékhatások, amelyek a filgrasztim-kezelés során előfordulhatnak: anaphylaxiás reakció, súlyos, tüdőt érintő nemkívánatos események (beleértve az interstitialis pneumoniát és ARDS-t), kapilláriszívárgás-szindróma, súlyos splenomegalia/lépruptura, myelodysplasiás szindrómába vagy leukaemiába történő átmenet SCN-betegeknél, allogén csontvelő-transzplantáción, vagy perifériás vér progenitor sejtek transzplantációján átesett betegek esetén graft-versus-host betegség (GvHD), sarlósejtes anaemiában szenvedő betegeknél sarlósejtes krízis.

Az alábbi, leggyakrabban előforduló mellékhatásokról számoltak be: láz, musculoskeletális fájdalom (beleértve a csontfájalmat, hátfájást, arthralgiát, myalgia, végtagfájalmat, musculoskeletális eredetű mellkasi fájalmat, nyakfájást), anaemia, hányás és hányinger. Klinikai vizsgálatokban a musculoskeletális fájdalom a daganatos betegek 10%-ánál enyhe vagy közepesen erős, 3%-ánál pedig erős volt.

b. A mellékhatások táblázatos összefoglalója

Az alábbi táblázatokban szereplő adatok a klinikai vizsgálatok során, valamint a spontán jelentett mellékhatásokat adják meg. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

MedDRA szervrendszeri kategória	Mellékhatások			
	Nagyon gyakori (≥ 1/10)	Gyakori (≥ 1/100 - < 1/10)	Nem gyakori (≥ 1/1000 - < 1/100)	Ritka (≥ 1/10 000 - < 1/1000)
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		Sepsis		
		Bronchitis		
		Felső légúti fertőzés		
		Húgyúti fertőzés		

MedDRA szervrendszeri kategória	Mellékhatások			
	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Gyakori ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)	Nem gyakori ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$)	Ritka ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Thrombocytopenia Anaemia ^e	Splenomegalia ^a Csökkent haemoglobin ^e	Leukocytosis ^a	Lépruptura ^a Sarlósejtes anaemia krízissel ^a Extramedullaris haemopoiesis
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Túlérzékenység Gyógyszer-túlérzékenység ^a Graft versus host betegség ^b	Anaphylaxiás reakció
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Csökkent étvágy ^a Emelkedett laktát-dehidrogenáz szint a vérben	Hyperuricaemia Emelkedett húgysavszint a vérben	Csökkent vércukorszint Pseudo-köszvény ^b (chondrocalcinosis pyrophosphat) A folyadékterek térfogatának zavarai
Pszichiátriai kórképek		Insomnia		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás ^a	Szédülés, hypoaesthesia, paraesthesia		
Érbetegségek és tünetek		Hypotonia Hypertonia	Veno-occlusiv betegség ^d	Kapilláriszívárgás-szindróma ^a . Aortitis
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Haemoptoe ^e Dyspnoe Köhögés ^a Oropharyngealis fájdalom ^a Epistaxis	Akut respirációs distressz szindróma ^a Légzési elégtelenség ^a Tüdőoedema ^a Interstitialis tüdőbetegség ^a Tüdőinfiltrátumok ^a Tüdővérzés Hypoxia	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés ^{a,e} Hányás ^{a,e} Hányinger ^a	Obstipatio ^e Fájdalom a szájban		

MedDRA szervrendszeri kategória	Mellékhatások			
	Nagyon gyakori (≥ 1/10)	Gyakori (≥ 1/100 - < 1/10)	Nem gyakori (≥ 1/1000 - < 1/100)	Ritka (≥ 1/10 000 - < 1/1000)
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		Emelkedett alkalikus foszfatáz-szint a vérben Hepatomegalia	Emelkedett gamma-glutamil-transzferáz-szint Emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szint	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia ^a	Bőrkütiés ^a Erythema	Maculopapulosus kiütés	Sweet-szindróma (akut lázas neutrophil dermatosis) Cutan vasculitis ^a
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Musculo-skeletális fájdalom ^c	Izomgörcsök	Osteoporosis	Csökkent csontsűrűség Rheumatoid arthritis exacerbatiója
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Dysuria Haematuria	Proteinuria	Vizeletürítési rendellenességek Glomerulonephritis
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Fáradékonyság ^a Nyálkahártya-gyulladás ^a Láz	Mellkasi fájdalom ^a Asthenia ^a Fájdalom ^a Rossz közérzet Perifériás oedema ^e	Reakció az injekció helyén	
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		Transzfúziós reakció ^e		

^alásd c. pont, „Kiválasztott mellékhatások ismertetése”

^bAllogén csontvelő-transzplantáción átesett betegeknél GvHD-ről és végzetes kimenetelről számoltak be (lásd c. pont)

^cBeletartozik a csontfájdalom, hátfájás, arthralgia, myalgia, végtagfájdalom, musculoskeletális fájdalom, musculoskeletális eredetű mellkasi fájdalom, nyakfájás

^dA posztmarketing vizsgálatok során, csontvelő-transzplantáción vagy PBPC mobilizáción áteső betegeknél megfigyelt esetek

^eFilgrasztimmal kezelt betegekben tapasztalt nemkívánatos események magasabb incidenciával a placebohoz viszonyítva, az alapbetegség vagy a citotoxikus kemoterápia következményeként

c. Kiválasztott mellékhatások ismertetése

GvHD

Allogén csontvelő-transzplantáción átesett, G-CSF-kezelésben részesülő betegeknél GvHD és

végzetes kimenetel eseteiről számoltak be (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Kapilláriszivárgás-szindróma

Kapilláriszivárgás-szindróma előfordulását jelentették granulocitakolónia-stimuláló faktor alkalmazásakor. Ezek az esetek általában olyan betegeknél jelentkeztek, akiknél előrehaladott rosszindulatú betegség vagy sepsis fordult elő, illetve apheresis kezelésben részesültek (lásd 4.4 pont).

Sweet-szindróma

Sweet-szindróma (akut lázas neutrofiliás dermatosis) eseteinek előfordulásáról számoltak be filgrasztimmal kezelt betegek esetében.

Tüdőt érintő mellékhatások

Klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően néhány esetben a tüdőt érintő mellékhatásokról, köztük interstitialis tüdőbetegségről, tüdőoedémáról, valamint tüdőinfiltrátumokról számoltak be, melyek következményeként légzési elégtelenség vagy akut respiratoricus distress szindróma (ARDS) alakult ki, amely fatális kimenetelű lehet (lásd 4.4 pont).

Splenomegalia és léruptura

A filgrasztim alkalmazását követően splenomegalia és léruptura eseteket jelentettek. Néhány lérupturás eset halálos kimenetelű volt (lásd 4.4 pont).

Túlérzékenység

Betegeknél túlérzékenységi típusú reakciókról, köztük anaphylaxiáról, kiütésről, csalánkiütésről, angiooedémáról, dyspnoéről, illetve hypotoniáról számoltak be a kezelés kezdetekor vagy a későbbi kezelés során klinikai vizsgálatok és a forgalomba hozatalt követő tapasztalatok. Összességében, gyakrabban érkeztek jelentések az intravénás beadást követően. Néhány esetben a készítmény ismételt alkalmazásakor a tünetek visszatértek, ami ok-okozati összefüggésre utal. Súlyos allergiás reakciót mutató betegeknél a filgrasztim alkalmazását végleg abba kell hagyni.

Cutan vasculitis

Cutan vasculitis eseteiről számoltak be a filgrasztimmal kezelt betegeknél. A filgrasztim-kezelésben részesülő betegeknél a vasculitis kialakulásának mechanizmusa nem ismert. Hosszan tartó alkalmazás mellett az SCN-ben szenvedő betegek 2%-ánál számoltak be cutan vasculitisről.

Pseudo-köszvény (chondrocalcinosis pyrophosphat)

Filgrasztimmal kezelt daganatos betegeknél pseudo-köszvényről (chondrocalcinosis pyrophosphate) számoltak be.

Leukocytosis

A filgrasztim alkalmazását követően a normál donorok 41%-ánál leukocytosist (fehérvérsejtszám $> 50 \times 10^9/l$) és átmeneti thrombocytopeniát (vérlemezkeszám $< 100 \times 10^9/l$) figyeltek meg és leukapheresist a donorok 35%-ánál figyeltek meg (lásd 4.4 pont).

d. Gyermekek

Gyermekekori betegek klinikai vizsgálataiból származó adatok azt jelzik, hogy a filgrasztim biztonságossága és hatásossága a citotoxikus kemoterápiában részesülő felnőtteknél és gyermekeknél hasonló, ami arra utal, hogy a filgrasztim farmakokinetikájában nincsenek életkori különbségek. Az egyetlen következetesen jelentett nemkívánatos esemény a musculoskeletális fájdalom volt, ami nem különbözik a felnőtt populációban tapasztaltaktól.

Gyermekek esetében nem áll rendelkezésre elegendő adat a filgrasztim alkalmazásának további értékeléséhez.

e. Egyéb különleges betegcsoportok

Geriátriai alkalmazás

Összességében nem volt megfigyelhető különbség a biztonságosság és hatásosság tekintetében a citotoxikus kemoterápiában részesülő 65 éven felüli és a fiatalabb felnőtt (> 18) betegek között, és a klinikai tapasztalatok nem tártak fel különbséget a válaszban a fiatalabb és az idősebb betegek között. Nem áll rendelkezésre megfelelő mennyiségű adat az Accofil geriátriai betegeknél történő alkalmazása értékelésére az Accofil egyéb jóváhagyott indikációi tekintetében.

Gyermekgyógyászati SCN betegek

Krónikus filgrasztim-kezelésben részesülő súlyos krónikus neutropeniában szenvedő gyermekeknek csontsűrűség csökkenésről és osteoporosisról számoltak be.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Az Accofil túlادagolásának hatásait nem határozták meg. A filgrasztim-terápia felfüggesztése általában a keringő neutrofilszám 50%-os csökkenését eredményezi 1-2 napon belül; a normál értékek 1-7 napon belül állnak helyre.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: immunstimulánsok, kolóniastimuláló faktorok, ATC kód: L03AA02

Az Accofil hasonló biológiai gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) érhető el.

A humán G-CSF egy glikoprotein, amely funkcionális neutrofilek termelődését és csontvelőből történő felszabadulását szabályozza. Az r-metHuG-CSF (filgrasztim) tartalmú Accofil 24 órán belül jelentős mértékben megemeli a perifériás vér neutrofilszámát, továbbá kismértékű monocyta-szám növekedést is előidéz. Néhány SCN betegnél a filgrasztim hatására a kiindulási értékhez képest kismértékben emelkedik a keringő eozinofilek és bazofilek száma is; az ilyen betegek némelyikénél a kezelést megelőzően eozinofília vagy bazofília tapasztalható. A javasolt dózistartományon belül a neutrofilszám emelkedésének mértéke dózisfüggő. A filgrasztim hatására termelődő neutrofilek normális vagy fokozott működést mutatnak, amint azt a kemotaktikus és fagocita funkciók tesztek igazolják. A filgrasztim-terápia befejezését követően a keringő neutrofilszám 1-2 napon belül 50%-kal csökken, és 1-7 napon belül visszatér a normális szintre.

Citotoxikus kemoterápiás kezelésben részesülő betegeknél a filgrasztim alkalmazása a neutropenia és lázas neutropenia előfordulási gyakoriságának, súlyosságának és időtartamának jelentős csökkenését eredményezi. A filgrasztim-kezelés jelentősen csökkenti a lázas neutropenia, az antibiotikum-használat és a hospitalizáció időtartamát az akut myelogén leukaemia miatt indukciós kemoterápiában vagy myeloablatív terápiát követően csontvelő transzplantációban részesülő betegeknél. A lázas állapotok, illetve dokumentált fertőzések száma egyik kezelési sémában sem csökkent. A lázas állapot időtartama nem csökkent a myeloablatív terápiát követően csontvelő transzplantációban részesülő betegeknél.

A filgrasztim akár monoterápiában, akár kemoterápia után alkalmazva mobilizálja a haemopoetikus progenitor sejteket a perifériás vérbe. Ezeket az autológ PBPC-ket ki lehet nyerni, és a nagy dózisú citotoxikus terápia után csontvelő átültetés helyett vagy annak kiegészítéseként be lehet infundálni. A PBPC infúzió felgyorsítja a haemopoetikus rendszer működésének normalizálódását, ezzel csökkentve

a vérzéses szövődmények kockázatának időtartamát és a thrombocyta transzfúzió szükségességét.

A filgrasztimmal mobilizált allogén PBPC-ben részesülő betegeknél jelentősen gyorsabb volt a haematológiai javulás, ami a támogatás nélkül bekövetkező vérlemezkeszám-helyreállítás időtartamának jelentős csökkenését eredményezte, az allogén csontvelő-transzplantációhoz képest.

A G-CSF allogén csontvelő-transzplantációt követő alkalmazását értékelő egyik retrospektív európai vizsgálat azt vetette fel, hogy akut leukaemiában szenvedő betegek esetén, a G-CSF beadása után növekszik a GvHD kockázata, a kezeléssel összefüggő mortalitás (TRM) és a mortalitás. Egy másik nemzetközi retrospektív vizsgálatban, amelyet akut és krónikus myelogen leukaemiás betegekkel végeztek, nem észleltek a GvHD-ra, a kezeléssel összefüggő mortalitásra és a mortalitásra kifejtett hatást. Az allogén transzplantációs vizsgálatok metaanalízise, amely tartalmazta 9 retrospektív randomizált vizsgálat, 8 retrospektív vizsgálat és 1 eset-kontroll vizsgálat eredményeit, nem mutatott ki hatást az akut GvHD, valamint a krónikus GvHD kockázatára, illetve a korai, kezeléssel összefüggő mortalitásra gyakorolt hatást.

Csontvelő-transzplantáció után végzett G-CSF-kezelést követően a GvHD relatív kockázata (95%-os CI) és a kezeléssel összefüggő mortalitás (TRM)					
Közlemény	A vizsgálat időtartama	N	Akut, II-IV-es súlyosságú GvHD	Krónikus GvHD	TRM
Metaanalízis (2003)	1986 - 2001 ^a	1198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Európai retrospektív vizsgálat (2004)	1992 - 2002 ^b	1789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Nemzetközi retrospektív vizsgálat (2006)	1995 - 2000 ^b	2110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

^aAz elemzés az ezen időszakban végzett csontvelő-transzplantációra vonatkozó vizsgálatokat foglalja magába; néhány vizsgálatban GM-CSF-et (granulocita-makrofág-kolóniasztimuláló-faktor) alkalmaztak

^bAz elemzés az ebben az időszakban csontvelő-transzplantáción átesett beteg bevonásával készült

A filgrasztim alkalmazása normál donorokon végzett PBPC-mobilizáció céljából allogén perifériás vér progenitor sejtek transzplantációja előtt.

Normál donorok esetében a 4-5 egymást követő napon keresztül, subcutan alkalmazott 10 µg/ttkg/nap dózis a donorok többségénél két leukoapheresis után legalább 4×10^6 CD34⁺ sejt/recipiens testtömegkilogramm kinyerését teszi lehetővé.

A filgrasztim alkalmazása SCN-ben (súlyos congenitalis, ciklikus és idiopátiás neutropenia) szenvedő betegeknél, gyermekeknél és felnőtteknél, az abszolút neutrofilszám tartós növekedését idézi elő a perifériás vérben, és csökkenti a fertőzések, illetve az ehhez társuló események számát.

A filgrasztim alkalmazása HIV fertőzött betegeknél fenntartja a normál neutrofilszámot, és ezzel lehetővé teszi az antivirális és/vagy mieloszuppresszív gyógyszerek ütemezett adagolását. Nincs arra utaló jel, hogy a filgrasztimmal kezelt HIV-fertőzött betegeknél fokozott mértékű lenne a HIV replikációja.

Egyéb haemopoetikus növekedési faktorokhoz hasonlóan kimutatták, hogy a G-CSF *in vitro* stimulálja a humán endothel sejteket.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az ajánlott adagok subcutan beadását követően a szérumkoncentráció 10 ng/ml felett maradt

8-16 órán keresztül.

Eloszlás

A megoszlási térfogat a vérben megközelítőleg 150 ml/ttkg.

Elimináció

A filgrasztim clearance elsőrendű farmakokinetikát követ mind subcutan, és intravénás alkalmazást követően. A filgrasztim szérum eliminációs felezési ideje körülbelül 3,5 óra, a körülbelül 0,6 ml/perc/ttkg-os clearance-rátával. Autológ csontvelő átültetésen átesett betegek 28 napos időtartamot is elérő folyamatos Accofil infúziós kezelése során sem tapasztaltak gyógyszerakkumulációt vagy jelentős változást az eliminációs felezési időben.

Linearitás

A filgrasztim dózisa és szérumkoncentrációja között pozitív lineáris összefüggés van, akár intravénásan, akár subcutan történik a beadás.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A filgrasztimot legfeljebb egy évig ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban értékelték, amelyek során a várt farmakológiai hatásnak tulajdonítható változásokat tapasztaltak, többek közt az alábbiakat: megnőtt leukocytaszám, a csontvelő myeloid hyperplasiája, extramedullaris granulopoesis és lépmegegyesítés. Ezek az elváltozások a kezelés leállítását követően mind reverzibilisek voltak. A filgrasztim prenatalis fejlődésre gyakorolt hatását patkányokon és nyulakon végzett kísérletek során tanulmányozták. Nyulak esetében az organogenezis idején intravénásan alkalmazott (80 µg/ttkg/nap) filgrasztim anyai toxicitást okozott, növelte a spontán abortuszok számát, a beágyazódás utáni veszteséget, emellett az átlag alomszám és a magzatok testtömegének csökkenése volt megfigyelhető. Az Accofil-hez hasonló, más, filgrasztim-tartalmú készítmény esetében jelentett adatok alapján hasonló eredmények, illetve a magzati fejlődési rendellenességek megnövekedett száma volt megfigyelhető 100 µg/ttkg/nap anyai toxikus dózis esetén, amely akkora szisztémás expozíciónak felel meg, amely az 5 µg/ttkg/nap klinikai dózissal kezelt betegeknél megfigyelt expozíciónak nagyjából 50–90-szerese. A legnagyobb dózis, amely még nem okozott megfigyelhető embrionális-magzati toxicitást, ebben a vizsgálatban 10 µg/ttkg/nap dózis volt, amely akkora szisztémás expozíciónak felel meg, amely a klinikai dózissal kezelt betegeknél megfigyelt expozíciónak nagyjából 3–5-szöröse. Vemhes patkányok esetében nem figyeltek meg anyai vagy magzati toxicitást a legfeljebb 575 µg/ttkg/nap adagoknál. A perinatalis és laktációs időszak alatt filgrasztimmal kezelt vemhes patkányok utódainál elhúzódó külső differenciálódás és a növekedés retardációja (≥ 20 µg/ttkg/nap), illetve enyhén csökkent túlélési arány (100 µg/ttkg/nap) volt megfigyelhető. A filgrasztim nem volt megfigyelhető hatással a termékenységre hím és nőstény patkányok esetében.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tömény ecetsav
Nátrium-hidroxid
Szorbit (E420)
Poliszorbit 80
Injekcióhoz való víz.

6.2 Inkompatibilitások

Az Accofil nem hígítható sóoldatokkal.

A hígított filgrasztim adszorbeálódhat üveghez és műanyaghoz.

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C - 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

Nem gyakorol káros hatást az Accofil stabilitására, ha egy alkalommal véletlenül fagypon alatti hőmérsékletnek van kitéve. Ha az expozíció időtartama meghaladta a 48 órát, vagy egynél több alkalommal fordult elő fagyás, akkor az Accofil-t NEM szabad felhasználni.

A felhasználhatósági időtartamon belül, ambuláns használat céljára a beteg kiveheti a készítményt a hűtőszekrényből, és szobahőmérsékleten (de legfeljebb 25 °C-on) tarthatja egyszer, egy maximum 15 napos időtartamra. Ezen időtartam végén a készítményt nem szabad visszatenni a hűtőbe, és kérjük semmisítse meg.

A fénytől való védelem érdekében a fecskendőt tartsa a dobozában.

Elkészítése után a hígított oldatos infúzió 25 °C ± 2 °C hőmérsékleten 30 órán át igazoltan megőrzi kémiai és fizikai stabilitását. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnali felhasználásra, a felhasználó felelős a felbontás utáni tárolás időtartamáért és a felhasználás előtti tárolási körülményekért, ami szokásos esetben 25 °C ± 2 °C hőmérsékleten nem haladhatja meg a 30 órát, kivéve, ha a hígítást ellenőrzött, validált aszeptikus körülmények között végezték el.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

I-es típusú, üvegből készült előretöltött fecskendő véglegesen rögzített, rozsdamentes acéltüvel és 0,1 ml-től 1 ml-ig terjedően 1/40 nyomtatott térfogatbeosztással a hengeres részen. Az előretöltött fecskendő tűvédője száraz, természetes gumit tartalmaz (lásd 4.4 pont). Mindegyik előretöltött fecskendő 0,2 ml oldatot tartalmaz.

Csomagonként 1, 3, 5, 7 vagy 10 db előretöltött fecskendőt tartalmaz, biztonsági tűvédővel vagy anélkül, és alkoholos törlőkendővel/törlőkendőekkel. A buboréksomagolás nélküli csomagokat biztonsági tűvédőt nem tartalmazó fecskendőknél alkalmazzák. A buboréksomagolásokat egyesével csomagolt, előre rögzített biztonsági tűvédővel ellátott fecskendőknél alkalmazzák.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Szükség esetén az Accofil 5%-os glükóz-oldatban hígítható. Semmi esetre sem javasolt 0,2 millió E (2 mikrogramm) per ml alatti koncentrációra hígítani.

Az oldatot felhasználás előtt meg kell nézni. Csak részecskementes, tiszta oldatot szabad felhasználni. Felrázni tilos!

Azoknál a filgrasztimmal kezelt betegeknél, akiknek a készítményt 1,5 millió E/ml-nél (15 mikrogramm/ml) alacsonyabb koncentrációra hígítva adják, a 2 mg/ml-es végső koncentráció eléréséig humán szérum albumint (HSA) kell az oldathoz adni. Például: 20 ml-es végső injekciós térfogat mellett a 30 millió E-nél (300 mikrogramm) kevesebb összdózisú filgrasztimhoz 0,2 ml

200 mg/ml (20%) koncentrációjú humán albumin oldatot kell adni.

Az Accofil nem tartalmaz tartósítószert. Tekintettel a mikrobiális kontamináció lehetséges kockázatára, az Accofil előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri használatra való.

5%-os glükóz-oldatban hígítva az Accofil már kompatibilis üveggel, különböző műanyagokkal, köztük PVC-vel, poliolefinnel (polipropilén és polietilén kopolimerje) és polipropilén anyagokkal.

Az előretöltött fecskendő alkalmazása biztonsági tűvédővel

A biztonsági tűvédő a tűszúrás okozta sérülések elkerülése érdekében az injekció beadása után elfedi a tűt. Ez nem befolyásolja a fecskendő normál használatát. Nyomja a dugattyút, és **fejtsen ki határozott nyomást** az injekció beadásának végén, hogy biztosítsa a fecskendő teljes kiürítését. Az injekció befejezéséig tartsa biztosan a bőrt. Tartsa mozdulatlanul a fecskendőt, és lassan emelje fel a hüvelykujját a dugattyúrúd fejről. A dugattyúrúd a hüvelykujjával együtt felfelé mozdul, és a rugó visszahúzza a tűt a beadás helyéről a biztonsági tűvédőbe.

Az előretöltött fecskendő alkalmazása biztonsági tűvédő nélkül

A dózist a szokásos módon adja be.

Ne használja az előretöltött fecskendőt, ha kemény felületre esett.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/946/019
EU/1/14/946/020
EU/1/14/946/021
EU/1/14/946/022
EU/1/14/946/023
EU/1/14/946/024
EU/1/14/946/025
EU/1/14/946/026
EU/1/14/946/027

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. szeptember 18.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2019. június 12.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Accofil 70 millió E/0,73 ml oldatos injekció/infúzió előretöltött fecskendőben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden egyes előretöltött fecskendő 70 millió egység (ME)/ 700 mikrogramm (µg) filgrasztimot tartalmaz 0,73 ml (0,96 mg/ml) oldatos injekcióban vagy infúzióban.

A filgrasztim egy rekombináns metionil humán granulocita-kolónia stimuláló faktor, melyet *Escherichia coli* (BL21) törzsben rekombináns DNS-technológiával állítanak elő.

Ismert hatású segédanyagok:

Az oldat 50 mg szorbitot (E420) tartalmaz milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben

Koncentrátum oldatos infúzióhoz előretöltött fecskendőben

Tiszta, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Accofil a neutropenia időtartamának és a lázas neutropenia előfordulásának csökkentésére javallott malignus betegség (a krónikus myeloid leukaemia és myelodysplasiás szindrómák kivételével) miatt szokásos citotoxikus kemoterápiával kezelt betegeknél, valamint a neutropenia időtartamának csökkentésére javallott myeloablatív terápiában, majd ezt követően csontvelő-átültetésben részesülő betegeknél, akiknél vélhetően fokozott a hosszan tartó, súlyos neutropenia kockázata. Az Accofil biztonságossága és hatásossága hasonló a citotoxikus kemoterápiában részesülő felnőtteknél és gyermekeknél.

Az Accofil a perifériás vér progenitor sejtjeinek (PBPC) mobilizálására is javallott.

Az Accofil hosszú távú alkalmazása javallott a neutrofilszám emelésére és a fertőzésekhez kapcsolódó események előfordulásának, illetve időtartamának csökkentésére súlyos congenitalis, ciklikus vagy idiopátiás neutropeniában szenvedő, $\leq 0,5 \times 10^9/l$ abszolút neutrofilszámmal (absolute neutrophil count – ANC) rendelkező gyermek vagy felnőtt betegeknél, akiknek az anamnézisében súlyos vagy visszatérő fertőzések szerepelnek.

Az Accofil előrehaladott HIV-fertőzésben szenvedő betegeknél a tartós neutropenia (abszolút neutrofilszám $1,0 \times 10^9/l$ vagy kevesebb) kezelésére javallott a bakteriális fertőzések kockázatának csökkentése érdekében, ha a neutropenia egyéb kezelési lehetőségei nem megfelelőek.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Accofil-kezelés kizárólag olyan onkológiai centrummal történő együttműködésben adható, ahol megfelelő tapasztalattal rendelkeznek a granulocita-kolónia stimuláló faktorról (G-CSF-fel) végzett

kezelések, illetve a hematológia terén, és ahol megfelelő diagnosztikai lehetőségek állnak rendelkezésre. A mobilizáció és apheresis eljárásokat ezen a szakterületen bizonyítottan megfelelő tapasztalattal rendelkező onkológiai-hematológiai centrumokkal együttműködésben kell végrehajtani, ahol a haemopoetikus progenitor sejtek monitorozása korrekt módon elvégezhető.

Az Accofil 70 ME/0,73 ml előretöltött fecskendőt kifejezetten úgy tervezték, hogy lehetővé tegye 10 mikrogramm/kg/nap filgrasztim-adagok beadását felnőtt betegeknek, ezáltal minimalizálva a több, 30 ME/0,5 ml-es és 48 ME/0,5 ml-es előretöltött fecskendővel való kezelés szükségességét az alábbi helyzetekben:

- perifériás vér progenitor sejtek (PBPC) nem kemoterápiával kapcsolatos mobilizálása autológ PBPC-transzplantációhoz,
- PBPC-mobilizáció mieloszuppresszív kemoterápiát követően,
- PBPC-mobilizálásra egészséges önkénteseknél allogén PBPC-transzplantációhoz,
- a neutropenia időtartamának csökkentésére myeloablatív terápiát követően csontvelő-átültetésben részesülő betegeknél.

Adagolás

Szokásos citotoxikus kemoterápia

A filgrasztim ajánlott adagja 0,5 millió E (5 µg)/ttkg/nap. Az Accofil első dózisa a citotoxikus kemoterápia után legalább 24 óra elteltével adható. A randomizált klinikai vizsgálatok során 230 µg/m²/nap (4,0–8,4 µg/ttkg/nap) dózist alkalmaztak subcutan.

A filgrasztimot naponta kell adni mindaddig, amíg a neutrofilszám a várt mélyponti értékén túljutva vissza nem tér a normál tartományba. Szolid tumorok, lymphomák és lymphoid leukaemia szokásos kemoterápiáját követően várható, hogy ezeknek a feltételeknek a teljesüléséhez szükséges kezelési időtartam akár 14 nap is lehet. Akut myeloid leukaemia indukciós és konszolidáló kezelése után a kezelés időtartama az alkalmazott citotoxikus kemoterápia típusától, dózistól és adagolási rendjétől függően lényegesen hosszabb lehet (akár 38 nap is).

Citotoxikus kemoterápiában részesülő betegeknél tipikus jelenség, hogy a filgrasztim-terápia megkezdése után 1-2 nappal a neutrofilszám átmenetileg emelkedik. A tartós terápiás válasz érdekében azonban a filgrasztim adagolását mindaddig nem szabad abbahagyni, amíg a neutrofilszám a várt mélyponti értéken túl nem jut, és vissza nem tér a normál tartományba. Nem ajánlott a filgrasztim-terápiát idő előtt, a neutrofilszám várt mélypontjának elérését megelőzően abbahagyni.

Myeloablatív terápiát követően csontvelő átültetésben részesülő betegeknél

A filgrasztim javasolt kezdő dózisa 1,0 millió E (10 µg)/ttkg/nap. Az első adag filgrasztimet legalább 24 órával a citotoxikus kemoterápiát követően, és legalább 24 órával a csontvelő-infúzió után kell beadni.

Amint a neutrofilszám túljutott a mélyponti értéken, a filgrasztim napi dózisát a neutrofil válaszhoz igazodva kell meghatározni, az alábbiak szerint:

Neutrofilszám	Filgrasztim dózis módosítása
> 1,0 × 10 ⁹ /l három egymást követő napon keresztül	Az adag 0,5 millió E (5 µg)/ttkg/nap dózissra csökkentendő
Ezt követően, ha az ANC > 1,0 × 10 ⁹ /l marad további három egymást követő napon át	A filgrasztim-kezelést abba kell hagyni.
Amennyiben az abszolút neutrofilszám < 1,0 × 10 ⁹ /l értékre csökken a kezelési periódus alatt, a filgrasztim adagját a fenti lépéseknek megfelelően újra meg kell emelni.	

ANC = abszolút neutrofilszám

PBPC mobilizálására myelosuppressív vagy myeloablatív terápia után autológ PBPC transzplantáción áteső betegeknél

Az önmagában alkalmazott filgrasztim PBPC mobilizáláshoz ajánlott adagja 1,0 millió E (10 µg)/ttkg/nap 5-7 egymást követő napon át. A leukapheresis időzítése: 1 vagy 2 leukapheresis az 5. és 6. napon gyakran elegendő. Egyéb körülmények között további leukapheresisek elvégzése válhat szükségessé. A filgrasztim adagolását az utolsó leukapheresisig kell folytatni.

A filgrasztim ajánlott adagja mielosuppresszív kemoterápiát követő PBPC mobilizáláshoz 0,5 millió E (5 µg)/ttkg/nap a kemoterápia befejezése utáni első naptól kezdve, egészen addig, amíg a várt legalacsonyabb neutrofilszám elérése után a neutrofilszám vissza nem tér a normális tartományba. A leukapheresist abban a periódusban célszerű végezni, amikor az abszolút neutrofilszám $< 0,5 \times 10^9/l$ -ről $> 5,0 \times 10^9/l$ -re emelkedik. Azoknál a betegeknél, akik előzőleg nem részesültek extenzív kemoterápiában, gyakran egy leukapheresis is elegendő. Egyéb körülmények között további leukapheresisek elvégzése javasolt.

PBPC-mobilizáció céljából normál donoroknál allogén perifériás vér progenitor sejtek transzplantációja előtt

Normál donoroknál allogén perifériás vér progenitor sejtek transzplantációja előtt végzett PBPC-mobilizáció céljából a filgrasztimot 1,0 millió E (10 µg)/ttkg/nap dózisban kell adni subcutan, 4-5 egymást követő napon. A leukapheresist az 5. napon kell elkezdni és szükség szerint a 6. napig kell folytatni, a 4×10^6 CD34⁺ sejt/recipiens testtömegkilogramm érték elérésre érdekében.

Súlyos krónikus neutropeniában (SCN) szenvedő betegeknél

Congenitalis neutropenia

Az ajánlott kezdő adag 1,2 millió E (12 µg)/ttkg/nap, egyszeri vagy megosztott dózisban.

Idiopátiás vagy ciklikus neutropenia

Az ajánlott kezdő adag 0,5 millió E (5 µg)/ttkg/nap, egyszeri vagy megosztott dózisban.

Dózismódosítás

A filgrasztimot naponta, subcutan injekcióban kell beadni egészen addig, amíg a neutrofilszám tartósan $1,5 \times 10^9/l$ fölé nem emelkedik. A terápiás válasz elérését követően a minimális hatásos dózist kell beállítani, amely képes ezt a szintet fenntartani. A megfelelő neutrofilszám fenntartásához tartós napi adagolás szükséges. Egy-két hetes kezelést követően a kezdő dózis megduplázható vagy felezhető, a neutrofil választól függően. Ezután a dózis 1-2 hetente egyénileg úgy módosítható, hogy fenntartható legyen az $1,5 \times 10^9/l$ és $10 \times 10^9/l$ közötti átlagos neutrofilszám. Súlyos fertőzésben szenvedő betegek esetében megfontolandó a gyorsabb ütemű dózisznövelés. Klinikai vizsgálatokban a terápiás választ mutató betegek 97%-a komplett választ adott ≤ 24 µg/ttkg/nap dózis adagolása esetén. A 24 µg/ttkg/nap adagnál nagyobb dózisban alkalmazott filgrasztim hosszú távú biztonságosságát nem vizsgálták SCN-ben szenvedő betegeknél.

HIV-fertőzött betegeknél

Neutropenia megszüntetésére

A filgrasztim ajánlott kezdő dózisa 0,1 millió E (1 µg)/ttkg/nap naponta alkalmazva maximum 0,4 millió E (4 µg)/ttkg/nap adagig titrálva, amíg a normális neutrofilszámot eléri, és ez fenntartható (ANC $> 2,0 \times 10^9/l$). A klinikai vizsgálatok során a betegek több mint 90%-a reagált ezekre az adagokra, a neutropenia átlagosan 2 nap alatt megszűnt.

Kis számú beteg (< 10%) esetében 1,0 millió E (10 µg)/ttkg/napig terjedő adagokra volt szükség a neutropenia megszüntetéséhez.

A normális neutrofilszám fenntartására

Ha sikerült a neutropeniát megszüntetni, meg kell határozni azt a minimális hatékony adagot, amellyel

a normális neutrofilszám fenntartható. Kezdeti dózismódosításra kétnaponta 30 millió E (300 µg)/nap ajánlott. A beteg abszolút neutrofilszámának értékétől függően további dózismódosításra lehet szükség annak érdekében, hogy a neutrofilszám $> 2,0 \times 10^9/l$ értéken tartható legyen. Klinikai vizsgálatokban 30 millió E (300 µg)/nap dózist kellett adni hetente 1-7 napon keresztül az abszolút neutrofilszám $> 2,0 \times 10^9/l$ értékének fenntartására. A medián adagolási gyakoriság hetente 3 nap volt. Az abszolút neutrofilszám $> 2,0 \times 10^9/l$ értékének fenntartásához tartós adagolásra lehet szükség.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A filgrasztimmal végzett klinikai vizsgálatokban csupán kis számban vettek részt idős betegek, azonban ebben az életkorcsoportban nem végeztek speciális vizsgálatokat, ezért nem adhatók specifikus adagolási javaslatok.

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Súlyos vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek bevonásával végzett vizsgálatok kimutatták, hogy a filgrasztim hasonló farmakokinetikai és farmakodinámiás profillal rendelkezik, mint a normál vese- és májműködésű egyének esetében. Ilyen körülmények között nincs szükség dózismódosításra.

Gyermekgyógyászati alkalmazás SCN-ben és daganatok kezelése során

Az SCN vizsgálati programban résztvevő betegek 65%-a 18 éven aluli volt. Ebben a korcsoportban a kezelés hatásossága egyértelmű volt, a bevont betegek nagy része pedig congenitalis neutropeniában szenvedett. A biztonságossági profilt illetően nem volt különbség az SCN miatt kezelt gyermekek és serdülők esetében.

Gyermekkorú betegek klinikai vizsgálataiból származó adatok azt jelzik, hogy a filgrasztim biztonságossága és hatásossága a citotoxikus kemoterápiában részesülő felnőtteknél és gyermekeknél hasonló.

Gyermekkorú betegeknél az adagolási ajánlások megegyeznek a myelosuppressív citotoxikus kemoterápiában részesülő felnőttekre vonatkozó ajánlásokkal.

Az alkalmazás módja

Szokásos citotoxikus kemoterápia

A filgrasztim naponta beadott subcutan injekció, vagy ugyancsak naponta beadott intravénás infúzió formájában, 5%-os glükóz-oldattal hígítva 30 perc alatt beadva alkalmazható (lásd 6.6 pont). A legtöbb esetben a subcutan beadási mód részesül előnyben. Egy egyszeri dózist alkalmazó vizsgálatból származó néhány bizonyíték arra utal, hogy az intravénás adagolás csökkentheti a hatástartamot. Ennek az eredménynek az ismételt dózisok alkalmazására vonatkozó klinikai jelentősége nem tisztázott. A beadás módja az adott beteg klinikai állapotától kell, hogy függjön.

Myeloablatív terápiát követően csontvelő átültetésben részesülő betegeknél

A filgrasztimot 30 perces vagy 24 órás intravénás folyamatos infúzióban vagy 24 órás folyamatos subcutan infúzióban adható be.

A filgrasztim 20 ml (5%) glükóz-oldattal hígítandó (lásd 6.6 pont).

PBPC-k mobilizálására myelosuppressív vagy myeloablatív terápia után autológ PBPC transzplantáción áteső betegeknél

PBPC-mobilizáció céljából önmagában alkalmazott filgrasztim:

A filgrasztimot 24 órás folyamatos subcutan infúzióban vagy subcutan injekcióban kell beadni. Az infúzióhoz a filgrasztimot 20 ml 5%-os glükóz-oldatban kell hígítani (lásd 6.6 pont).

PBPC-mobilizáció céljából alkalmazott filgrasztim myelosuppresszív kemoterápiát követően:

A filgrasztimot subcutan injekcióban kell beadni.

PBPC-mobilizálásra normál donoroknál allogén perifériás vér progenitor sejtek transzplantációja előtt

A filgrasztimot subcutan injekcióban kell beadni.

Súlyos krónikus neutropénia (SCN) szenvedő betegeknél

Congenitalis, idiopátiás vagy ciklikus neutropeniában a filgrasztimot subcutan injekcióban kell beadni.

HIV-fertőzésben szenvedő betegeknél

A neutropenia megszüntetésre és a normál neutrofilszám fenntartására a filgrasztimot subcutan injekció formájában kell beadni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Különleges figyelmeztetések és óvintézkedések minden javallat esetében

Túlérzékenység

A kezdeti vagy a későbbi kezelés során túlérzékenység, többek közt anaphylaxiás reakciók előfordulását is jelentették a filgrasztimmal kezelt betegeknél. Azoknál a betegeknél, akiknél klinikailag jelentős túlérzékenység lépett fel, a filgrasztim alkalmazását végleg le kell állítani. Tilos a filgrasztim alkalmazása olyan betegeknél, akiknek a kórtörténetében filgrasztimra vagy pegfilgrasztimra való túlérzékenység szerepel.

Tüdőt érintő nemkívánatos hatások

G-CSF alkalmazása után ritkán a tüdőt érintő nemkívánatos hatásokról, főként interstitialis tüdőbetegségről számoltak be. Nagyobb lehet a kockázat azoknál a betegeknél, akiknél a közelmúltban tüdő infiltrátumot vagy pneumóniát diagnosztizáltak. A tüdőt érintő tünetek, például köhögés, láz és dyspnoe megjelenése a radiológiai módszerekkel igazolt tüdő infiltráció kíséretében, valamint a tüdőfunkció romlása, az akut respiratorikus distressz szindróma (ARDS) előzetes jelei lehetnek. A filgrasztim-terápiát fel kell függeszteni, és megfelelő kezelést kell biztosítani.

Glomerulonephritis

Filgrasztimmal és pegfilgrasztimmal kezelt betegeknél glomerulonephritisről számoltak be. A glomerulonephritises esetek a filgrasztim és a pegfilgrasztim adagjának csökkentése vagy megvonása után rendszerint megszűntek. A vizeletvizsgálattal történő monitorozás javasolt.

Kapilláriszívárgás-szindróma

Kapilláriszívárgás-szindróma jelentkezéséről, amely késői kezelés esetén életveszélyes lehet, számoltak be granulocitakolónia-stimuláló faktor alkalmazását követően, melyet hypotensio, hypoalbuminemia, oedema és haemoconcentratio jellemzett. Azokat a betegeket, akiknél kapilláriszívárgás-szindróma jelentkezik, szoros megfigyelés alatt kell tartani, és a szokásos tüneti kezelést kell kapniuk, melybe szükség esetén az intenzív osztályon biztosított ellátás is beletartozik (lásd 4.8 pont).

Splenomegalia és lépruptura

Betegeknél és normál donoroknál a filgrasztim alkalmazását követően általában tünetmentes splenomegalia és lépruptura eseteket jelentettek. Néhány lépruptúra eset halálos kimenetelű volt. A

lép méretét ezért gondosan monitorozni kell (pl. klinikai vizsgálat, ultrahang). A has bal felső részén jelentkező vagy vállcsúcsi fájdalomra panaszkodó donorok és/vagy betegek esetében a lépruptura diagnózisa megfontolandó. A filgrasztim dózisának csökkentése lassította vagy megállította a további lépmegnagyobbodást súlyos krónikus neutropeniában szenvedő betegeknél, és a betegek 3%-ában splenectomiára volt szükség.

Malignus sejtnövekedés

A granulocytá-kolónia stimuláló faktor elősegítheti a myeloid sejtek *in vitro* növekedését, és hasonló hatás tapasztalható egyes nem myeloid sejteknél is, *in vitro* körülmények között.

Myelodysplasiás szindróma vagy krónikus myeloid leukaemia

A filgrasztim biztonságosságát és hatásosságát myelodysplasiás szindrómában vagy krónikus myeloid leukaemiában szenvedő betegek esetében nem igazolták. A filgrasztim ilyen betegségek esetén nem javallt. Fokozott körültekintéssel kell különbséget tenni a krónikus myeloid leukaemia blasztos transzformációja és az akut myeloid leukaemia diagnózisa között.

Akut myeloid leukaemia

Mivel szekunder AML-ben szenvedő betegeknél a biztonságosságra és hatásosságra vonatkozóan csak korlátozott számú adat áll rendelkezésre, ezért a filgrasztimot ilyen esetekben óvatosan kell adni. A filgrasztim alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát az 55 éves és fiatalabb, jó citogenetikával [(t(8;21), t(15;17) és inv(16)] rendelkező *de novo* AML betegeknél nem igazolták.

Thrombocytopenia

Filgrasztimot kapó betegek esetében thrombocytopeniát jelentettek. A vérlemezkeszámot szorosan monitorozni kell, különösen a filgrasztim-terápia első néhány hetében. Megfontolandó a filgrasztim-terápia ideiglenes felfüggesztése vagy a dózis csökkentése olyan súlyos krónikus neutropeniában szenvedő betegek esetében, akiknél thrombocytopenia (vérlemezkeszám $< 100 \times 10^9/l$) alakult ki.

Leukocytosis

A 0,3 millió E/ttkg/nap (3 mikrogramm/ttkg/nap) filgrasztim dózissal nagyobb adagot kapó daganatos betegek kevesebb, mint 5%-ánál észleltek $100 \times 10^9/l$ vagy ennél magasabb fehérvérsejtszámot. Nem számoltak be olyan nemkívánatos hatásokról, melyek közvetlen összefüggést mutattak volna az ilyen fokú leukocytosiszal. A súlyos leukocytosishoz köthető potenciális kockázatokra való tekintettel azonban a filgrasztim-terápia alatt a fehérvérsejtszámot rendszeresen ellenőrizni kell. Ha a várt legalacsonyabb értéket követően a fehérvérsejtszám meghaladja az $50 \times 10^9/l$ értéket, a filgrasztim-kezelést azonnal fel kell függeszteni. Ha PBPC mobilizálásra alkalmazzák, a filgrasztim-kezelést csak akkor kell megszakítani, vagy a dózist csökkenteni, ha a fehérvérsejtek száma $> 70 \times 10^9/l$ -re emelkedik.

Immunogenitás

Mint minden terápiás fehérje esetében, ez esetben is fennáll az immunogenitás lehetősége. A filgrasztim elleni antitestek termelődésének sebessége általában alacsony. Minden biológiai szer esetében – a várakozásoknak megfelelően – előfordulnak kötődő antitestek, ugyanakkor ezeket eddig még nem hozták összefüggésbe semlegesítő hatással.

Aortitis

Egészséges önkénteseknél és daganatos betegeknél a G-CSF alkalmazását követően aortitist jelentettek. Az észlelt tünetek közé tartozott a láz, a hasi fájdalom, a rossz közérzet, a hátfájás és az emelkedett gyulladásos markerek (pl. C-reaktív fehérje és fehérvérsejtszám). Az aortitist a legtöbb esetben CT-vizsgálattal diagnosztizálták, és a G-CSF adásának leállítása után rendeződött. Lásd még: 4.8 pont.

Társbetegségekkel kapcsolatos különleges figyelmeztetések és óvintézkedések

Különleges óvintézkedések sarlósejtes jellegű és sarlósejtes anaemiában

Sarlósejtes jellegű és sarlósejtes anaemiában szenvedő betegeknél a filgrasztim alkalmazás során sarlósejtes krízisről számoltak be, amely néhány esetben halálos kimenetelű volt. A kezelőorvosoknak

óvatossággal kell eljárniuk, amikor felírják a filgrasztimot sarlósejtes jellegű vagy sarlósejtes anaemiában szenvedő betegeknek.

Osteoporosis

A 6 hónapnál hosszabb ideig folyamatos filgrasztim kezelésben részesülő, osteoporosisban is szenvedő betegeknél szükségessé válhat a csontsűrűség ellenőrzése.

Daganatos betegekkel kapcsolatos különleges óvintézkedések

A filgrasztim nem alkalmazható a citotoxikus kemoterápia adagjának a meghatározott dózistartomány fölé történő emelésére.

Nagy dózisú kemoterápia miatt kialakuló kockázatok

A nagy dózisú kemoterápiában részesülő betegek kezelésekor különösen óvatosan kell eljárni, mivel nem mutattak ki fokozott tumor-ellenes hatékonyságot, az emelt dózisú kemoterápiás szerek viszont súlyosabb toxicitást idézhetnek elő, például szív-, tüdő-, neurológiai és bőrtüneteket (kérjük, olvassa el az alkalmazott kemoterápiás szer alkalmazási előírását).

A kemoterápia hatása a vörösvértest- és a thrombocytaszámra

A filgrasztim-kezelés önmagában nem előzi meg a mieloszuppresszív kemoterápia miatt bekövetkező thrombocytopeniát és anaemiát. Mivel a beteg nagyobb kemoterápiás dózisokat kaphat (például az előírás szerinti teljes adagot), a beteg a thrombocytopenia és anaemia fokozottabb kockázatának lehet kitéve. Javasolt a thrombocytaszám és a hematokrit érték rendszeres ellenőrzése. Fokozott óvatosság szükséges olyan kemoterápiás készítmények alkalmazásakor, melyek önmagukban és kombinációs terápiában is ismertén súlyos thrombocytopeniát okoznak.

A filgrasztim által mobilizált PBPC-k alkalmazása kimutatottan csökkenti a mieloszuppresszív vagy myeloablatív kemoterápiát követő thrombocytopenia súlyosságát és időtartamát.

Myelodysplasiás szindróma és akut myeloid leukaemia mell- és tüdőrákban szenvedő betegek esetében

A forgalomba hozatalt követő megfigyeléses vizsgálatok szerint, a myelodysplasiás szindróma (MDS) és az akut myeloid leukaemia (AML) összefüggést mutatott egy alternatív G-CSF gyógyszer, a pegfilgrasztim és a kemoterápia és/vagy a radioterápia együttes alkalmazásával mell- és tüdőrákban szenvedő betegek esetében. Hasonló összefüggés a filgrasztim és az MDS/AML között nem volt megfigyelhető. A mellrákban és a tüdőrákban szenvedő betegeknél mindazonáltal monitorozni kell az MDS/AML jeleit és tüneteit.

Egyéb különleges óvintézkedések

A filgrasztim hatását jelentősen csökkent myeloid progenitor sejtszámmal rendelkező betegek esetében nem vizsgálták. A filgrasztim elsődlegesen a neutrofil prekursor sejtekre gyakorolt hatáson keresztül emeli a neutrofilszámot. Ezért a csökkent prekursor sejtszámmal rendelkező betegeknél (például extenzív radioterápiával vagy kemoterápiával kezelt betegek, illetve akiknél a tumor infiltrálta a csontvelőt) csökkenhet a neutrofil válasz.

Transzplantációt követően nagy dózisú kemoterápiában részesülő betegeknél alkalmanként vascularis betegségeket, köztük venoocclusiv betegséget és a folyadéktérfogatok zavarait jelentették.

Allogén csontvelő-transzplantáción átesett betegeknél G-CSF alkalmazása után graft versus host betegségről (GvHD) és halálos kimenetelről számoltak be (lásd 4.8 és 5.1 pont).

A növekedési faktoral végzett terápia a csontvelőben fokozott haemopoeticus aktivitást idéz elő, ami a csontfelvételeken átmenetileg pozitív eredményt adhat. A csontfelvételek értékelésekor ezt a tényrt figyelembe kell venni.

Különleges óvintézkedések perifériás vér progenitor sejtjeinek mobilizálásán áteső betegek esetében

Mobilizálás

A kétféle ajánlott mobilizálási módszert (filgrasztim önmagában vagy mieloszuppresszív kemoterápiával kombinálva) azonos betegpopuláción összehasonlító prospektív, randomizált vizsgálatok nem állnak rendelkezésre. Az adott betegeknek és a CD34⁺ sejtek laboratóriumi vizsgálataik között fennálló eltérések mértéke miatt nehéz a különböző vizsgálatok közötti közvetlen összehasonlítás. Ennélfogva nehéz optimális módszert ajánlani. A mobilizációs módszer kiválasztását az egyes betegek kezelésének általános célkitűzéseihez viszonyítva kell mérlegelni.

Előzetes citotoxikus kezelés

Az előzőleg extenzív mieloszuppresszív kezelésben részesült betegeknek nem mindig jelentkezik megfelelő PBPC mobilizáció ahhoz, hogy elérhessék az ajánlott minimális mennyiségű progenitor sejtszámot ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺/ttkg) vagy a vérlemezke helyreállítás ugyanilyen fokú gyorsulását.

Egyes citotoxikus szerek különösen toxikus hatást gyakorolnak a haemopoetikus progenitor sejt raktárra, és negatív módon befolyásolhatják a progenitor sejt mobilizációt. A progenitor sejt mobilizáció megkísérlése előtt hosszú ideig adott melfalan, karmusztin (BCNU) és karboplatin kezelés csökkentheti a progenitorok számát. A melfalan, karboplatin vagy karmusztin (BCNU) filgrasztimmal együtt adva azonban hatékonyan bizonyult a progenitor sejtek mobilizálásában.

PBPC-transzplantáció elrendelésekor javasolt az őssejt mobilizációs eljárást a beteg kezelésének korai szakaszára tervezni. Az ilyen betegeknek különösen figyelni kell a mobilizált progenitorok számára a nagydózisú kemoterápiás kezelés megkezdése előtt. Ha a fenti kritériumok szerint kinyert őssejtek mennyisége nem megfelelő, akkor megfontolandó olyan alternatív kezelési módok alkalmazása, melyben nem szükséges a progenitor támogatás.

A kinyert progenitor sejtek számának meghatározása

A filgrasztimmal kezelt betegekből begyűjtött progenitor sejtek számának mérésekor különös figyelmet kell szentelni a mérési módszernek. A CD34⁺ sejtszámok áramlási citometriával meghatározott eredményei az alkalmazott precíz módszer szerint változnak, ezért a más laboratóriumok vizsgálatainak alapján javasolt sejtszámokat kellő megfontolással kell értelmezni.

A vissza-infundált CD34⁺ sejtek száma és a nagy dózisú kemoterápiát követő vérlemezkeszám növekedési üteme közötti összefüggés statisztikai analízise komplex, de folyamatos kapcsolatot mutat.

Az ajánlott minimális sejtszám legalább $2,0 \times 10^6$ CD34⁺ sejt/ttkg, ami publikált tapasztalatok szerint megfelelő hematológiai rekonstitúciót eredményez. Ennél nagyobb mértékű kinyert őssejt szám gyorsabb normalizálódást, az ennél kevesebb pedig lassúbb normalizálódást eredményez.

Különleges óvintézkedések PBPC mobilizálásán áteső normál donoroknál

A PBPC mobilizáció nem nyújt közvetlen klinikai előnyöket normál donorok számára, és kizárólag allogén őssejt transzplantáció céljára jöhet számításba.

A PBPC mobilizáció csak azon donorok esetében vehető figyelembe, akik megfelelnek az őssejt donorokra vonatkozó általános klinikai és laboratóriumi alkalmassági kritériumoknak, különös figyelemmel a hematológiai értékekre és fertőző betegségekre. A filgrasztim biztonságosságát és hatásosságát 16 évesnél fiatalabb vagy 60 évesnél idősebb normál donoroknál nem vizsgálták.

A filgrasztim alkalmazása és a leukapheresis után átmeneti thrombocytopeniát (vérlemezkeszám $< 100 \times 10^9/l$) figyeltek meg a vizsgált betegek 35%-ánál. Ezek közül két esetben $< 50 \times 10^9/l$ vérlemezkeszámról számoltak be, amit a leukapheresis eljárásnak tulajdonítottak.

Amennyiben egynél több leukapheresis szükséges, különös figyelmet kell szentelni azoknak a donoroknak, akiknek vérlemezkeszáma $< 100 \times 10^9/l$ a leukapheresis előtt; általában nem szabad apheresist végezni, ha a vérlemezkeszám $< 75 \times 10^9/l$.

Nem végezhető leukapheresis antikoagulánssal kezelt donorokon vagy az ismert haemostasis zavarban szenvedőknél. A PBPC mobilizáció céljából G-CSF-et kapó donorokat megfigyelés alatt kell tartani a hematológiai értékek normalizálódásáig.

Különleges óvintézkedések filgrasztimmal történő allogén PBPC mobilizáción áteső recipienséknél

A jelenlegi adatok azt mutatják, hogy a csontvelő transzplantációval összehasonlítva az allogén PBPC graft és a recipiens közötti immunológiai kölcsönhatás az akut és krónikus GvHD kialakulásának fokozott kockázatával járhat együtt.

Különleges óvintézkedések SCN-ben szenvedő betegeknek

A filgrasztim nem adható súlyos congenitalis neutropeniában szenvedő betegeknek, akiknél leukaemia alakult ki vagy leukaemia kifejlődésére utaló jelek állnak fenn.

Vérsejtszámok

Egyéb vérsejtváltozások szintén előfordulnak, ideértve az anaemiát és a myeloid progenitor sejtek számának átmeneti emelkedését, ami a sejtszámok szigorú monitorozását teszi szükségessé.

Leukaemiába vagy myelodisplasiás szindrómába történő átmenet

Fokozott figyelmet kell fordítani arra, hogy a súlyos krónikus neutropenia diagnózisa elkülöníthető legyen az olyan egyéb haemopoetikus betegségektől, mint az anaemia aplastica, myelodysplasia és myeloid leukaemia. A kezelés megkezdése előtt kvalitatív vérképet és vérlemezke számlálást is magába foglaló teljes vérkép, illetve csontvelő morfológiai és karyotypus vizsgálatot kell elvégezni.

Filgrasztimmal kezelt, SCN-ben szenvedő, klinikai vizsgálatban résztvevő betegeknek ritkán (körülbelül 3%) myelodisplasiás szindróma (MDS) vagy leukaemia alakult ki. Ezeket az elváltozásokat csak a congenitalis neutropeniában szenvedő betegeknek figyelték meg. Az MDS és a leukaemia a betegség természetes komplikációi, így a filgrasztim-kezeléssel való összefüggés nem bizonyított. A kiinduláskor normál citogenetikai értékeket mutató betegek kb. 12%-ánál a későbbiekben eltéréseket - beleértve a '7-es monosomiát' - találtak a rutinszerűen ismételt vizsgálat során. Jelenleg nem tisztázott, hogy az SCN-ben szenvedő betegek hosszú távú kezelése fogékonnyá teszi-e a betegeket a citogenetikai elváltozásokra, MDS-re vagy leukaemia transzformációra. A betegeknek rendszeres időközönként (körülbelül 12 havonként) morfológiai és citogenetikai csontvelő vizsgálatot ajánlott végezni.

Egyéb különleges óvintézkedések

Az átmeneti neutropeniát kiváltó tényezőket, például a vírusfertőzéseket, ki kell zárni.

A haematuria gyakori volt, néhány betegnél pedig proteinuria fordult elő. Ezek ellenőrzésére rendszeres vizeletvizsgálat szükséges.

A biztonságosságot és hatásosságot újszülötteknél és autoimmun neutropeniában szenvedő betegeknek nem igazolták.

Különleges óvintézkedések HIV-fertőzött betegeknek

Vérsejtszámok

Az abszolút neutrofilszámot (ANC) szigorúan monitorozni kell, különösen a filgrasztim-kezelés első néhány hetében. Néhány beteg nagyon gyorsan és jelentős mértékű neutrofilszám növekedéssel reagálhat a filgrasztim első dózisára. A filgrasztim-kezelés első 2-3 napján az abszolút neutrofilszám értéket ajánlott naponta mérni. Ezt követően ajánlott az abszolút neutrofilszám értéket az első két hétben legalább hetente kétszer, majd a fenntartó terápia alatt hetente egyszer vagy kéthetente egyszer mérni. A 30 millió E (300 µg)/nap filgrasztim dózissal végzett intermittáló adagolásban a betegek abszolút neutrofilszám értéke széles határok között változhat a különböző időszakokban. A beteg legalacsonyabb abszolút neutrofilszámának meghatározásához ajánlott a vérmintát közvetlenül a filgrasztim tervezett beadása előtt levenni.

Az emelt dózisú mieloszuppresszív gyógyszerekkel kapcsolatos kockázat

A filgrasztim-kezelés önmagában nem zárja ki a mieloszuppresszív gyógyszerekkel végzett kezelés miatt kialakuló thrombocytopeniát és anaemiát. Mivel filgrasztim-terápiában fennáll annak a

lehetősége, hogy a beteg magasabb dózisokat kap, vagy gyakrabban kapja ezeket gyógyszereket, így a beteg a thrombocytopenia és anaemia fokozottabb kockázatának lehet kitéve. A vérkép rendszeres ellenőrzése ajánlott (lásd fent).

Mieloszuppressziót okozó fertőzések és rosszindulatú folyamatok

Neutropenia a csontvelőt infiltráló opportunist fertőzések, például a *Mycobacterium avium* komplex vagy rosszindulatú folyamatok, például lymphoma miatt is bekövetkezhet. Azoknál a betegeknél, akik diagnosztizált csontvelőt infiltráló fertőzésben vagy rosszindulatú elváltozásban szenvednek, a neutropenia kezelésére alkalmazott filgrasztim-terápia mellett megfontolandó az alapbetegségek megfelelő kezelése is. A filgrasztim hatása nem kielégítően bizonyított csontvelőt infiltráló fertőzések, illetve rosszindulatú folyamatok miatt kialakuló neutropeniában.

Minden beteg

Az Accofil szorbitot (E420) tartalmaz. Örökletes fruktóztoleranciában szenvedő betegeknél ez a gyógyszer nem alkalmazható, kivéve, ha az feltétlenül szükséges.

Csecsemőknél és fiatal gyermekeknél (2 éves kor alatt) még diagnosztizálatlan örökletes fruktóztolerancia állhat fenn. Az intravénásan alkalmazott (szorbit-/fruktóztartalmú) gyógyszerek életveszélyesek lehetnek, és ennél a betegcsoportnál ellenjavalltak, kivéve, ha alkalmazásuk klinikailag feltétlenül szükséges, és nem áll rendelkezésre más gyógyszer.

A gyógyszer alkalmazása előtt minden egyes beteg esetében meg kell ismerni a részletes kórtörténetet, különös tekintettel az örökletes fruktóztolerancia tüneteinek jelentkezésére.

Az Accofil kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Az előretöltött fecskendő tűvédője száraz, természetes gumit tartalmaz (egy latex-származék), amely súlyos allergiás reakciókat okozhat.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A mieloszuppresszív citotoxikus kemoterápiával azonos napon adott filgrasztim biztonságossága és hatásossága nem egyértelműen igazolt. A gyorsan osztódó myeloid sejtek mieloszuppresszív citotoxikus kemoterápiával szembeni érzékenysége miatt, a filgrasztim alkalmazása nem ajánlott a kemoterápiát megelőző és az azt követő 24 órán belül. Kiszámú betegpopuláció egyidejűleg filgrasztimmal és 5-fluorouracillal végzett kezeléséből származó előzetes bizonyítékok alapján a neutropenia súlyosbodhat.

Egyéb haemopoetikus növekedési faktorokkal és citokinekkal esetleg létrejövő kölcsönhatásokat klinikai vizsgálatok során eddig nem vizsgáltak.

Mivel a lítium elősegíti a neutrofilek felszabadulását, ezért valószínűleg a lítium a filgrasztim hatását is fokozza. Bár ezt a kölcsönhatást formálisan nem vizsgálták, nincs arra vonatkozó bizonyíték, hogy egy ilyen kölcsönhatás káros lenne.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A filgrasztim terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok, vagy korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az állatokkal végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást igazoltak. Nyulaknál a klinikai expozíció sokszorosánál fokozott mértékű embrióvesztést figyeltek meg anyai toxicitás jelenlétében (lásd 5.3 pont). Az irodalomban megtalálhatók olyan jelentések, amelyek terhes nők esetében igazolják a filgrasztim placentán való átjutását.

A filgrasztim alkalmazása nem javasolt terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a filgrasztim/a filgrasztim metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az újszülöttek/csecsemők vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni. A filgrasztim alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy a kezelést szakítják meg/halasztják el – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, illetve a kezelés előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

A filgrasztim nem volt hatással a reprodukív teljesítményre vagy a termékenységre hím és nőstény patkányok esetében (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Accofil kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Az Accofil alkalmazását követően szédülés fordulhat elő (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

a. A biztonságossági profil összefoglalása

A legsúlyosabb mellékhatások, amelyek a filgrasztim-kezelés során előfordulhatnak: anaphylaxiás reakció, súlyos, tüdőt érintő nemkívánatos események (beleértve az interstitialis pneumoniát és ARDS-t), kapilláriszívárgás-szindróma, súlyos splenomegalia/lépruptura, myelodysplasiás szindrómába vagy leukaemiába történő átmenet SCN-betegeknél, allogén csontvelő-transzplantáción, vagy perifériás vér progenitor sejtek transzplantációján átesett betegek esetén graft-versus-host betegség (GvHD), sarlósejtes anaemiában szenvedő betegeknél sarlósejtes krízis.

Az alábbi, leggyakrabban előforduló mellékhatásokról számoltak be: láz, musculoskeletális fájdalom (beleértve a csontfájdalmat, hátfájást, arthralgiát, myalgia, végtagfájdalmat, musculoskeletális eredetű mellkasi fájdalmat, nyakfájást), anaemia, hányás és hányinger. Klinikai vizsgálatokban a musculoskeletális fájdalom a daganatos betegek 10%-ánál enyhe vagy közepesen erős, 3%-ánál pedig erős volt.

b. A mellékhatások táblázatos összefoglalója

Az alábbi táblázatokban szereplő adatok a klinikai vizsgálatok során, valamint a spontán jelentett mellékhatásokat adják meg. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

MedDRA szervrendszeri kategória	Mellékhatások			
	Nagyon gyakori (≥ 1/10)	Gyakori (≥ 1/100 - < 1/10)	Nem gyakori (≥ 1/1000 - < 1/100)	Ritka (≥ 1/10 000 - < 1/1000)
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		Sepsis Bronchitis Felső légúti fertőzés Húgyúti fertőzés		

MedDRA szervrendszeri kategória	Mellékhatások			
	Nagyon gyakori (≥ 1/10)	Gyakori (≥ 1/100 - < 1/10)	Nem gyakori (≥ 1/1000 - < 1/100)	Ritka (≥ 1/10 000 - < 1/1000)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Thrombocytopenia Anaemia ^e	Splenomegalia ^a Csökkent haemoglobin ^e	Leukocytosis ^a	Lépruptura ^a Sarlósejtes anaemia krízissel ^a Extramedullaris haemopoiesis
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Túlérzékenység Gyógyszer-túlérzékenység ^a Graft versus host betegség ^b	Anaphylaxiás reakció
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Csökkent étvágy ^a Emelkedett laktát-dehidrogenáz szint a vérben	Hyperuricaemia Emelkedett húgysavszint a vérben	Csökkent vércukorszint Pseudo-köszvény ^b (chondrocalcinosis pyrophosphat) A folyadékterek térfogatának zavarai
Pszichiátriai kórképek		Insomnia		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás ^a	Szédülés, hypoaesthesia, paraesthesia		
Érbetegségek és tünetek		Hypotonia Hypertonia	Veno-occlusiv betegség ^d	Kapilláriszívárgás-szindróma ^a , Aortitis
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Haemoptoe ^e Dyspnoe Köhögés ^a Oropharyngeal is fájdalom ^a Epistaxis	Akut respirációs distressz szindróma ^a Légzési elégtelenség ^a Tüdőoedema ^a Interstitialis tüdőbetegség ^a Tüdő-infiltrátumok ^a Tüdővérzés Hypoxia	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés ^{a,e} Hányás ^{a,e} Hányinger ^a	Obstipatio ^e Fájdalom a szájbán		

MedDRA szervrendszeri kategória	Mellékhatások			
	Nagyon gyakori (≥ 1/10)	Gyakori (≥ 1/100 - < 1/10)	Nem gyakori (≥ 1/1000 - < 1/100)	Ritka (≥ 1/10 000 - < 1/1000)
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		Emelkedett alkalikus foszfatáz-szint a vérben Hepatomegalia	Emelkedett gamma-glutamil-transzferáz-szint Emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szint	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia ^a	Bőrkütiés ^a Erythema	Maculopapulosus kiütés	Sweet-szindróma (akut lázas neutrophil dermatosis) Cutan vasculitis ^a
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Musculoskeletalis fájdalom ^c	Izomgörcsök	Osteoporosis	Csökkent csontsűrűség Rheumatoid arthritis exacerbatioja
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Dysuria Haematuria	Proteinuria	Vizeletürítési rendellenességek Glomerulonephritis
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Fáradékonyság ^a Nyálkahártyagyulladás ^a Láz	Mellkasi fájdalom ^a Asthenia ^a Fájdalom ^a Rossz közérzet Perifériás oedema ^e	Reakció az injekció helyén	
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		Transzfúziós reakció ^e		

^alásd c. pont, „Kiválasztott mellékhatások ismertetése”

^bAllogén csontvelő-transzplantáción átesett betegeknek GvHD-ről és végzetes kimenetelről számoltak be (lásd c. pont)

^cBeletartozik a csontfájdalom, hátfájás, arthralgia, myalgia, végtagfájdalom, musculoskeletalis fájdalom, musculoskeletalis eredetű mellkasi fájdalom, nyakfájás

^dA posztmarketing vizsgálatok során, csontvelő-transzplantáción vagy PBPC mobilizáción áteső betegeknek megfigyelt esetek

^eFilgrasztimmal kezelt betegekben tapasztalt nemkívánatos események magasabb incidenciával a placebohoz viszonyítva, az alapbetegség vagy a citotoxikus kemoterápia következményeként

c. Kiválasztott mellékhatások ismertetése

GvHD

Allogén csontvelő-transzplantáción átesett, G-CSF-kezelésben részesülő betegeknek GvHD és végzetes kimenetel eseteiről számoltak be (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Kapilláriszivárgás-szindróma

Kapilláriszizvárgás-szindróma előfordulását jelentették granulocitakolónia-stimuláló faktor alkalmazásakor. Ezek az esetek általában olyan betegeknek jelentkeztek, akiknél előrehaladott rosszindulatú betegség vagy sepsis fordult elő, illetve apheresis kezelésben részesültek (lásd 4.4 pont).

Sweet-szindróma

Sweet-szindróma (akut lázas neutrofiliás dermatosis) eseteinek előfordulásáról számoltak be filgrasztimmal kezelt betegek esetében.

Tüdőt érintő mellékhatások

Klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően néhány esetben a tüdőt érintő mellékhatásokról, köztük intersticiális tüdőbetegségről, tüdőoedémáról, valamint tüdőinfiltrátumokról számoltak be, melyek következményeként légzési elégtelenség vagy akut respiratoricus distress szindróma (ARDS) alakult ki, amely fatális kimenetelű lehet (lásd 4.4 pont).

Splenomegalia és léruptura

A filgrasztim alkalmazását követően splenomegalia és léruptura eseteket jelentettek. Néhány lérupturás eset halálos kimenetelű volt (lásd 4.4 pont).

Túlérzékenység

Betegeknek túlérzékenységi típusú reakciókról, köztük anaphylaxiáról, kiütésről, csalánkiütésről, angiooedémáról, dyspnoéről, illetve hypotóniáról számoltak be a kezelés kezdetekor vagy a későbbi kezelés során klinikai vizsgálatok és a forgalomba hozatalt követő tapasztalatok. Összességében, gyakrabban érkeztek jelentések az intravénás beadást követően. Néhány esetben a készítmény ismételt alkalmazásakor a tünetek visszatértek, ami ok-okozati összefüggésre utal. Súlyos allergiás reakciót mutató betegeknek a filgrasztim alkalmazását végleg abba kell hagyni.

Cutan vasculitis

Cutan vasculitis eseteiről számoltak be a filgrasztimmal kezelt betegeknek. A filgrasztim-kezelésben részesülő betegeknek a vasculitis kialakulásának mechanizmusa nem ismert. Hosszan tartó alkalmazás mellett az SCN-ben szenvedő betegek 2%-ánál számoltak be cutan vasculitisről.

Pseudo-köszvény (chondrocalcinosis pyrophosphat)

Filgrasztimmal kezelt daganatos betegeknek pseudo-köszvényről (chondrocalcinosis pyrophosphate) számoltak be.

Leukocytosis

A filgrasztim alkalmazását követően a normál donorok 41%-ánál leukocytosist (fehérvérsejtszám $> 50 \times 10^9/l$) és átmeneti thrombocytopeniát (vérlemezkeszám $< 100 \times 10^9/l$) figyeltek meg és leukapheresist a donorok 35%-ánál figyeltek meg (lásd 4.4 pont).

d. Gyermekek

Gyermekkorú betegek klinikai vizsgálataiból származó adatok azt jelzik, hogy a filgrasztim biztonságossága és hatásossága a citotoxikus kemoterápiában részesülő felnőtteknél és gyermekeknél hasonló, ami arra utal, hogy a filgrasztim farmakokinetikájában nincsenek életkori különbségek. Az egyetlen következetesen jelentett nemkívánatos esemény a musculoskeletális fájdalom volt, ami nem különbözik a felnőtt populációban tapasztaltaktól.

Gyermekek esetében nem áll rendelkezésre elegendő adat a filgrasztim alkalmazásának további értékeléséhez.

e. Egyéb különleges betegcsoportok

Geriátriai alkalmazás

Összességében nem volt megfigyelhető különbség a biztonságosság és hatásosság tekintetében a citotoxikus kemoterápiában részesülő 65 éven felüli és a fiatalabb felnőtt (> 18) betegek között, és a klinikai tapasztalatok nem tártak fel különbséget a válaszban a fiatalabb és az idősebb betegek között.

Nem áll rendelkezésre megfelelő mennyiségű adat az Accofil geriátriai betegeknél történő alkalmazása értékelésére az Accofil egyéb jóváhagyott indikációi tekintetében.

Gyermekgyógyászati SCN betegek

Krónikus filgrasztim-kezelésben részesülő súlyos krónikus neutropeniában szenvedő gyermekeknek csontsűrűség csökkenésről és osteoporosisról számoltak be.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladozolás

Az Accofil túladozolásának hatásait nem határozták meg. A filgrasztim-terápia felfüggesztése általában a keringő neutrofilszám 50%-os csökkenését eredményezi 1-2 napon belül; a normál értékek 1-7 napon belül állnak helyre.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: immunstimulánsok, kolóniastimuláló faktorok, ATC kód: L03AA02

Az Accofil hasonló biológiai gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) érhető el.

A humán G-CSF egy glikoprotein, amely funkcionális neutrofilek termelődését és csontvelőből történő felszabadulását szabályozza. Az r-metHuG-CSF (filgrasztim) tartalmú Accofil 24 órán belül jelentős mértékben megemeli a perifériás vér neutrofilszámát, továbbá kismértékű monocyta-szám növekedést is előidéz. Néhány SCN betegnél a filgrasztim hatására a kiindulási értékhez képest kismértékben emelkedik a keringő eozinofilek és bazofilek száma is; az ilyen betegek némelyikénél a kezelést megelőzően eozinofília vagy bazofília tapasztalható. A javasolt dózistartományon belül a neutrofilszám emelkedésének mértéke dózisfüggő. A filgrasztim hatására termelődő neutrofilek normális vagy fokozott működést mutatnak, amint azt a kemotaktikus és fagocita funkciók tesztek igazolják. A filgrasztim-terápia befejezését követően a keringő neutrofilszám 1-2 napon belül 50%-kal csökken, és 1-7 napon belül visszatér a normális szintre.

Citotoxikus kemoterápiás kezelésben részesülő betegeknél a filgrasztim alkalmazása a neutropenia és lázas neutropenia előfordulási gyakoriságának, súlyosságának és időtartamának jelentős csökkenését eredményezi. A filgrasztim-kezelés jelentősen csökkenti a lázas neutropenia, az antibiotikum-használat és a hospitalizáció időtartamát az akut myelogén leukaemia miatt indukciós kemoterápiában vagy myeloablatív terápiát követően csontvelő transzplantációban részesülő betegeknél. A lázas állapotok, illetve dokumentált fertőzések száma egyik kezelési sémában sem csökkent. A lázas állapot időtartama nem csökkent a myeloablatív terápiát követően csontvelő transzplantációban részesülő betegeknél.

A filgrasztim akár monoterápiában, akár kemoterápia után alkalmazva mobilizálja a haemopoetikus progenitor sejteket a perifériás vérbe. Ezeket az autológ PBPC-ket ki lehet nyerni, és a nagy dózisú citotoxikus terápia után csontvelő átültetés helyett vagy annak kiegészítéseként be lehet infundálni. A PBPC infúzió felgyorsítja a haemopoetikus rendszer működésének normalizálódását, ezzel csökkentve a vérzéses szövődmények kockázatának időtartamát és a thrombocyta transzfúzió szükségességét.

A filgrasztimmal mobilizált allogén PBPC-ben részesülő betegeknél jelentősen gyorsabb volt a

haematológiai javulás, ami a támogatás nélkül bekövetkező vérlemezkeszám-helyreállítás időtartamának jelentős csökkenését eredményezte, az allogén csontvelő- transzplantációhoz képest.

A G-CSF allogén csontvelő-transzplantációt követő alkalmazását értékelő egyik retrospektív európai vizsgálat azt vetette fel, hogy akut leukaemiában szenvedő betegek esetén, a G-CSF beadása után növekszik a GvHD kockázata, a kezeléssel összefüggő mortalitás (TRM) és a mortalitás. Egy másik nemzetközi retrospektív vizsgálatban, amelyet akut és krónikus myelogen leukaemiás betegekkel végeztek, nem észleltek a GvHD-ra, a kezeléssel összefüggő mortalitásra és a mortalitásra kifejtett hatást. Az allogén transzplantációs vizsgálatok metaanalízise, amely tartalmazta 9 retrospektív randomizált vizsgálat, 8 retrospektív vizsgálat és 1 eset-kontroll vizsgálat eredményeit, nem mutatott ki hatást az akut GvHD, valamint a krónikus GvHD kockázatára, illetve a korai, kezeléssel összefüggő mortalitásra gyakorolt hatást.

Csontvelő-transzplantáció után végzett G-CSF-kezelést követően a GvHD relatív kockázata (95%-os CI) és a kezeléssel összefüggő mortalitás (TRM)					
Közlemény	A vizsgálat időtartama	N	Akut, II-IV-es súlyosságú GvHD	Krónikus GvHD	TRM
Metaanalízis (2003)	1986 - 2001 ^a	1198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Európai retrospektív vizsgálat (2004)	1992 - 2002 ^b	1789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Nemzetközi retrospektív vizsgálat (2006)	1995 - 2000 ^b	2110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

^aAz elemzés az ezen időszakban végzett csontvelő-transzplantációra vonatkozó vizsgálatokat foglalja magába; néhány vizsgálatban GM-CSF-et (granulocita-makrofág-kolóniastimuláló-faktor) alkalmaztak

^bAz elemzés az ebben az időszakban csontvelő-transzplantáción átesett beteg bevonásával készült

A filgrasztim alkalmazása normál donorokon végzett PBPC-mobilizáció céljából allogén perifériás vér progenitor sejtek transzplantációja előtt.

Normál donorok esetében a 4-5 egymást követő napon keresztül, subcutan alkalmazott 10 µg/ttkg/nap dózis a donorok többségénél két leukoapheresis után legalább 4×10^6 CD34⁺ sejt/recipiens testtömegkilogramm kinyerését teszi lehetővé.

A filgrasztim alkalmazása SCN-ben (súlyos congenitalis, ciklikus és idiopátiás neutropenia) szenvedő betegeknél, gyermekeknél és felnőtteknél, az abszolút neutrofilszám tartós növekedését idézi elő a perifériás vérben, és csökkenti a fertőzések, illetve az ehhez társuló események számát.

A filgrasztim alkalmazása HIV fertőzött betegeknél fenntartja a normál neutrofilszámot, és ezzel lehetővé teszi az antivirális és/vagy mieloszuppresszív gyógyszerek ütemezett adagolását. Nincs arra utaló jel, hogy a filgrasztimmal kezelt HIV-fertőzött betegeknél fokozott mértékű lenne a HIV replikációja.

Egyéb haemopoetikus növekedési faktorokhoz hasonlóan kimutatták, hogy a G-CSF *in vitro* stimulálja a humán endothel sejteket.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az ajánlott adagok subcutan beadását követően a szérumkoncentráció 10 ng/ml felett maradt 8-16 órán keresztül.

Eloszlás

A megoszlási térfogat a vérben megközelítőleg 150 ml/ttkg.

Elimináció

A filgrasztim clearance elsőrendű farmakokinetikát követ mind subcutan és intravénás alkalmazást követően. A filgrasztim szérumszint eliminációs felezési ideje körülbelül 3,5 óra, a körülbelül 0,6 ml/perc/ttkg-os clearance-rátával. Autológ csontvelő átültetésen átesett betegek 28 napos időtartamot is elérő folyamatos Accofil infúziós kezelése során sem tapasztaltak gyógyszerakkumulációt vagy jelentős változást az eliminációs felezési időben.

Linearitás

A filgrasztim dózisa és szérumszintje között pozitív lineáris összefüggés van, akár intravénásan, akár subcutan történik a beadás.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A filgrasztimot legfeljebb egy évig ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban értékelték, amelyek során a várt farmakológiai hatásnak tulajdonítható változásokat tapasztaltak, többek közt az alábbiakat: megnőtt leukocytaszám, a csontvelő myeloid hyperplasiája, extramedullaris granulopoesis és lépmegegyesítés. Ezek az elváltozások a kezelés leállítását követően mind reverzibilisek voltak. A filgrasztim prenatalis fejlődésre gyakorolt hatását patkányokon és nyulakon végzett kísérletek során tanulmányozták. Nyulak esetében az organogenezis idején intravénásan alkalmazott (80 µg/ttkg/nap) filgrasztim anyai toxicitást okozott, növelte a spontán abortuszok számát, a beágyazódás utáni veszteséget, emellett az átlag alomszám és a magzatok testtömegének csökkenése volt megfigyelhető. Az Accofil-hez hasonló, más, filgrasztim-tartalmú készítmény esetében jelentett adatok alapján hasonló eredmények, illetve a magzati fejlődési rendellenességek megnövekedett száma volt megfigyelhető 100 µg/ttkg/nap anyai toxikus dózis esetén, amely akkora szisztémás expozíciónak felel meg, amely az 5 µg/ttkg/nap klinikai dózissal kezelt betegeknél megfigyelt expozíciónak nagyjából 50–90-szerese. A legnagyobb dózis, amely még nem okozott megfigyelhető embrionális-magzati toxicitást, ebben a vizsgálatban 10 µg/ttkg/nap dózis volt, amely akkora szisztémás expozíciónak felel meg, amely a klinikai dózissal kezelt betegeknél megfigyelt expozíciónak nagyjából 3–5-szöröse. Vemhes patkányok esetében nem figyeltek meg anyai vagy magzati toxicitást a legfeljebb 575 µg/ttkg/nap adagoknál. A perinatalis és laktációs időszak alatt filgrasztimmal kezelt vemhes patkányok utódainál elhúzódó külső differenciálódás és a növekedés retardációja (≥ 20 µg/ttkg/nap), illetve enyhén csökkent túlélési arány (100 µg/ttkg/nap) volt megfigyelhető. A filgrasztim nem volt megfigyelhető hatással a termékenységre hím és nőstény patkányok esetében

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tömény ecetsav
Nátrium-hidroxid
Szorbit (E420)
Poliszorbit 80
Injekcióhoz való víz.

6.2 Inkompatibilitások

Az Accofil nem hígítható sóoldatokkal.

A hígított filgrasztim adszorbeálódhat üveghez és műanyaghoz.

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C - 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

Nem gyakorol káros hatást az Accofil stabilitására, ha egy alkalommal véletlenül fagypon alatti hőmérsékletnek van kitéve. Ha az expozíció időtartama meghaladta a 48 órát, vagy egynél több alkalommal fordult elő fagyás, akkor az Accofil-t NEM szabad felhasználni.

A felhasználhatósági időtartamon belül, ambuláns használat céljára a beteg kiveheti a készítményt a hűtőszekrényből, és szobahőmérsékleten (de legfeljebb 25 °C-on) tarthatja egyszer, egy maximum 15 napos időtartamra. Ezen időtartam végén a készítményt nem szabad visszatenni a hűtőbe, és kérjük semmisítse meg.

A fénytől való védelem érdekében a fecskendőt tartsa a dobozában.

Elkészítése után a hígított oldatos infúzió 25 °C ± 2 °C hőmérsékleten 30 órán át igazoltan megőrzi kémiai és fizikai stabilitását. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnali felhasználásra, a felhasználó felelős a felbontás utáni tárolás időtartamáért és a felhasználás előtti tárolási körülményekért, ami szokásos esetben 25 °C ± 2 °C hőmérsékleten nem haladhatja meg a 30 órát, kivéve, ha a hígítást ellenőrzött, validált aszeptikus körülmények között végezték el.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

I-es típusú, üvegből készült előretöltött fecskendő véglegesen rögzített, rozsdamentes acéltűvel és 0,1 ml-től 1 ml-ig terjedően 1/40 nyomtatott térfogatbeosztással a hengeres részen. Az előretöltött fecskendő tűvédője száraz, természetes gumit tartalmaz (lásd 4.4 pont). Mindegyik előretöltött fecskendő 0,73 ml oldatot tartalmaz.

Csomagonként 1, 3, 5, 7 vagy 10 db előretöltött fecskendőt tartalmaz, biztonsági tűvédővel vagy anélkül, és alkoholos törölőkendővel/törölőkendővel. A buborékcsoomagolás nélküli csomagokat biztonsági tűvédőt nem tartalmazó fecskendőknél alkalmazzák. A buborékcsoomagolásokat egyesével csomagolt, előre rögzített biztonsági tűvédővel ellátott fecskendőknél alkalmazzák.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Szükség esetén az Accofil 5%-os glükóz-oldatban hígítható. Semmi esetre sem javasolt 0,2 millió E (2 mikrogramm) per ml alatti koncentrációra hígítani.

Az oldatot felhasználás előtt meg kell nézni. Csak részecskementes, tiszta oldatot szabad felhasználni. Felrázni tilos!

Azoknál a filgrasztimmal kezelt betegeknél, akiknek a készítményt 1,5 millió E/ml-nél (15 mikrogramm/ml) alacsonyabb koncentrációra hígítva adják, a 2 mg/ml-es végső koncentráció eléréséig humán szérum albumint (HSA) kell az oldathoz adni. Például: 20 ml-es végső injekciós térfogat mellett a 30 millió E-nél (300 mikrogramm) kevesebb összdózisú filgrasztimhoz 0,2 ml 200 mg/ml (20%) koncentrációjú humán albumin oldatot kell adni.

Az Accofil nem tartalmaz tartósítószert. Tekintettel a mikrobiális kontamináció lehetséges kockázatára, az Accofil előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri használatra való.

5%-os glükóz-oldatban hígítva az Accofil már kompatibilis üveggel, különböző műanyagokkal, köztük PVC-vel, poliolefinnel (polipropilén és polietilén kopolimerje) és polipropilén anyagokkal.

Az előretöltött fecskendő alkalmazása biztonsági tűvédővel

A biztonsági tűvédő a tűszúrás okozta sérülések elkerülése érdekében az injekció beadása után elfedi a tűt. Ez nem befolyásolja a fecskendő normál használatát. Nyomja a dugattyút, és **fejtsen ki határozott nyomást** az injekció beadásának végén, hogy biztosítsa a fecskendő teljes kiürítését. Az injekció befejezéséig tartsa biztosan a bőrt. Tartsa mozdulatlanul a fecskendőt, és lassan emelje fel a hüvelykujját a dugattyúrúd fejről. A dugattyúrúd a hüvelykujjával együtt felfelé mozdul, és a rugó visszahúzza a tűt a beadás helyéről a biztonsági tűvédőbe.

Az előretöltött fecskendő alkalmazása biztonsági tűvédő nélkül

A dózist a szokásos módon adja be.

Ne használja az előretöltött fecskendőt, ha kemény felületre esett.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/946/028
EU/1/14/946/029
EU/1/14/946/030
EU/1/14/946/031
EU/1/14/946/032
EU/1/14/946/033
EU/1/14/946/034
EU/1/14/946/035
EU/1/14/946/036

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. szeptember 18.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2019. június 12.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK)
GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA(I)

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Accofil 30 millió E/0,5 ml oldatos injekció/infúzió
filgrasztim

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

30 millió E filgrasztimot tartalmaz 0,5 ml-es fecskendőnként (0,6 mg/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Ecetsav, nátrium-hidroxid, szorbit (E420), poliszorbát 80, injekcióhoz való víz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db előretöltött fecskendő (0,5 ml) + 1 db alkoholos törlőkendő
„5 db előretöltött fecskendő (0,5 ml) + 5 db alkoholos törlőkendő”
„3 db előretöltött fecskendő (0,5 ml) + 3 db alkoholos törlőkendő”
„10 db előretöltött fecskendő (0,5 ml) + 10 db alkoholos törlőkendő”

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Kizárólag egyszeri használatra.
Subcutan vagy intravénás alkalmazásra.
Felrázni tilos

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében a fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/946/001 – 1 db előretöltött fecskendő
EU/1/14/946/002 – 5 db előretöltött fecskendő
EU/1/14/946/006 – 3 db előretöltött fecskendő
EU/1/14/946/009 – 10 db előretöltött fecskendő

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Accofil 30 millió E/0,5 ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítóju 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső doboz – Előretöltött fecskendők biztonsági tűvédővel, buboréksomagolásban

1. A GYÓGYSZER NEVE

Accofil 30 millió E/0,5 ml oldatos injekció/infúzió
filgrasztim

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

30 millió E filgrasztimot tartalmaz 0,5 ml-es fecskendőnként (0,6 mg/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Ecetsav, nátrium-hidroxid, szorbit (E420), poliszorbát 80, injekcióhoz való víz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db előretöltött fecskendő (0,5 ml) + 1 db alkoholos törlőkendő
„3 db előretöltött fecskendő (0,5 ml) + 3 db alkoholos törlőkendő”
„5 db előretöltött fecskendő (0,5 ml) + 5 db alkoholos törlőkendő”
„10 db előretöltött fecskendő (0,5 ml) + 10 db alkoholos törlőkendő”
„7 db előretöltött fecskendő (0,5 ml) + 7 db alkoholos törlőkendő”

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Kizárólag egyszeri használatra.
Subcutan vagy intravénás alkalmazásra.
Felrázni tilos

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében a fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/946/005 – 1 db előretöltött fecskendő (0,5 ml) biztonsági tűvédővel
EU/1/14/946/008 – 5 db előretöltött fecskendő (0,5 ml) biztonsági tűvédővel
EU/1/14/946/007 – 3 db előretöltött fecskendő (0,5 ml) biztonsági tűvédővel
EU/1/14/946/010 – 10 db előretöltött fecskendő (0,5 ml) biztonsági tűvédővel
EU/1/14/946/017 – 7 db előretöltött fecskendő (0,5 ml) biztonsági tűvédővel

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Accofil 30 millió E/0,5 ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Accofil 30 millió E/0,5 ml oldatos injekció vagy infúzió
filgrasztim
sc./iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Accofil 48 millió E/0,5 ml oldatos injekció/infúzió
filgrasztim

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

48 millió E filgrasztimot tartalmaz 0,5 ml-es fecskendőnként (0,96 mg/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Ecetsav, nátrium-hidroxid, szorbit (E420), poliszorbát 80, injekcióhoz való víz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db előretöltött fecskendő (0,5 ml) + 1 db alkoholos törlőkendő
„5 db előretöltött fecskendő (0,5 ml) + 5 db alkoholos törlőkendő”
„3 db előretöltött fecskendő (0,5 ml) + 3 db alkoholos törlőkendő”
„10 db előretöltött fecskendő (0,5 ml) + 10 db alkoholos törlőkendő”

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Kizárólag egyszeri használatra.
Subcutan vagy intravénás alkalmazásra.
Felrázni tilos

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében a fecskendő a külső dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/946/003 – 1 db előretöltött fecskendő
EU/1/14/946/004 – 5 db előretöltött fecskendő
EU/1/14/946/012 – 3 db előretöltött fecskendő
EU/1/14/946/015 – 10 db előretöltött fecskendő

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Accofil 48 millió E/0,5 ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítóju 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső doboz – Előretöltött fecskendők biztonsági tűvédővel, buboréksomagolásban

1. A GYÓGYSZER NEVE

Accofil 48 millió E/0,5 ml oldatos injekció/infúzió
filgrasztim

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

48 millió E filgrasztimot tartalmaz 0,5 ml-es fecskendőnként (0,96 mg/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Ecetsav, nátrium-hidroxid, szorbit (E420), poliszorbát 80, injekcióhoz való víz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db előretöltött fecskendő (0,5 ml) + 1 db alkoholos törlőkendő
„3 db előretöltött fecskendő (0,5 ml) + 3 db alkoholos törlőkendő”
„5 db előretöltött fecskendő (0,5 ml) + 5 db alkoholos törlőkendő”
„10 db előretöltött fecskendő (0,5 ml) + 10 db alkoholos törlőkendő”
„7 db előretöltött fecskendő (0,5 ml) + 7 db alkoholos törlőkendő”

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Kizárólag egyszeri használatra.
Subcutan vagy intravénás alkalmazásra.
Felrázni tilos

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében a fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/946/011 – 1 db előretöltött fecskendő (0,5 ml) biztonsági tűvédővel
EU/1/14/946/014 – 5 db előretöltött fecskendő (0,5 ml) biztonsági tűvédővel
EU/1/14/946/013 – 3 db előretöltött fecskendő (0,5 ml) biztonsági tűvédővel
EU/1/14/946/016 – 10 db előretöltött fecskendő (0,5 ml) biztonsági tűvédővel
EU/1/14/946/018 – 7 db előretöltött fecskendő (0,5 ml) biztonsági tűvédővel

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Accofil 48 millió E/0,5 ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Accofil 48 millió E /0,5 ml oldatos injekció vagy infúzió
filgrasztim
sc./iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Accofil 12 millió E/0,2 ml oldatos injekció/infúzió
filgrasztim

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

12 millió E filgrasztimot tartalmaz 0,2 ml-es fecskendőnként (0,6 mg/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Ecetsav, nátrium-hidroxid, szorbit (E420), poliszorbát 80, injekcióhoz való víz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db előretöltött fecskendő (0,2 ml) + 1 db alkoholos törlőkendő
„5 db előretöltött fecskendő (0,2 ml) + 5 db alkoholos törlőkendő”
„3 db előretöltött fecskendő (0,2 ml) + 3 db alkoholos törlőkendő”
„10 db előretöltött fecskendő (0,2 ml) + 10 db alkoholos törlőkendő”

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Kizárólag egyszeri használatra.
Subcutan vagy intravénás alkalmazásra.
Felrázni tilos

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében a fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/946/019 – 1 db előretöltött fecskendő
EU/1/14/946/020 – 3 db előretöltött fecskendő
EU/1/14/946/021 – 5 db előretöltött fecskendő
EU/1/14/946/022 – 10 db előretöltött fecskendő

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Accofil 12 millió E/0,2 ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítóju 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső doboz – Előretöltött fecskendők biztonsági tűvédővel, buboréksomagolásban

1. A GYÓGYSZER NEVE

Accofil 12 millió E/0,2 ml oldatos injekció/infúzió
filgrasztim

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

12 millió E filgrasztimot tartalmaz 0,2 ml-es fecskendőnként (0,6 mg/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Ecetsav, nátrium-hidroxid, szorbit (E420), poliszorbát 80, injekcióhoz való víz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db előretöltött fecskendő (0,2 ml) + 1 db alkoholos törlőkendő
„3 db előretöltött fecskendő (0,2 ml) + 3 db alkoholos törlőkendő”
„5 db előretöltött fecskendő (0,2 ml) + 5 db alkoholos törlőkendő”
„10 db előretöltött fecskendő (0,2 ml) + 10 db alkoholos törlőkendő”
„7 db előretöltött fecskendő (0,2 ml) + 7 db alkoholos törlőkendő”

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Kizárólag egyszeri használatra.
Subcutan vagy intravénás alkalmazásra.
Felrázni tilos

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében a fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/946/023 – 1 db előretöltött fecskendő biztonsági tűvédővel
EU/1/14/946/024 – 3 db előretöltött fecskendő biztonsági tűvédővel
EU/1/14/946/025 – 5 db előretöltött fecskendő biztonsági tűvédővel
EU/1/14/946/026 – 7 db előretöltött fecskendő biztonsági tűvédővel
EU/1/14/946/027 – 10 db előretöltött fecskendő biztonsági tűvédővel

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Accofil 12 millió E/0,2 ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Accofil 12 millió E/0,2 ml oldatos injekció vagy infúzió
filgrasztim
sc./iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,2 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Accofil 70 millió E/0,73 ml oldatos injekció/infúzió
filgrasztim

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

70 millió E filgrasztimot tartalmaz 0,73 ml-es fecskendőnként (0,96 mg/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Ecetsav, nátrium-hidroxid, szorbit (E420), poliszorbát 80, injekcióhoz való víz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db előretöltött fecskendő (0,73 ml) + 1 db alkoholos törlőkendő
„5 db előretöltött fecskendő (0,73 ml) + 5 db alkoholos törlőkendő”
„3 db előretöltött fecskendő (0,73 ml) + 3 db alkoholos törlőkendő”
„10 db előretöltött fecskendő (0,73 ml) + 10 db alkoholos törlőkendő”

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Kizárólag egyszeri használatra.
Subcutan vagy intravénás alkalmazásra.
Felrázni tilos

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében a fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/946/028 – 1 db előretöltött fecskendő
EU/1/14/946/029 – 3 db előretöltött fecskendő
EU/1/14/946/030 – 5 db előretöltött fecskendő
EU/1/14/946/031 – 10 db előretöltött fecskendő

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Accofil 70 millió E/0,73 ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítóju 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső doboz – Előretöltött fecskendők biztonsági tűvédővel, buboréksomagolásban

1. A GYÓGYSZER NEVE

Accofil 70 millió E/0,73 ml oldatos injekció/infúzió
filgrasztim

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

70 millió E filgrasztimot tartalmaz 0,73 ml-es fecskendőnként (0,96 mg/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Ecetsav, nátrium-hidroxid, szorbit (E420), poliszorbát 80, injekcióhoz való víz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db előretöltött fecskendő (0,73 ml) + 1 db alkoholos törlőkendő
„3 db előretöltött fecskendő (0,73 ml) + 3 db alkoholos törlőkendő”
„5 db előretöltött fecskendő (0,73 ml) + 5 db alkoholos törlőkendő”
„10 db előretöltött fecskendő (0,73 ml) + 10 db alkoholos törlőkendő”
„7 db előretöltött fecskendő (0,73 ml) + 7 db alkoholos törlőkendő”

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Kizárólag egyszeri használatra.
Subcutan vagy intravénás alkalmazásra.
Felrázni tilos

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében a fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/946/032 – 1 db előretöltött fecskendő biztonsági tűvédővel
EU/1/14/946/033 – 3 db előretöltött fecskendő biztonsági tűvédővel
EU/1/14/946/034 – 5 db előretöltött fecskendő biztonsági tűvédővel
EU/1/14/946/035 – 7 db előretöltött fecskendő biztonsági tűvédővel
EU/1/14/946/036 – 10 db előretöltött fecskendő biztonsági tűvédővel

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Accofil 70 millió E/0,73 ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Accofil 70 millió E/0,73 ml oldatos injekció vagy infúzió
filgrasztim
sc./iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,73 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Accofil 30 millió E/0,5 ml (0,6 mg/ml) oldatos injekció/infúzió előretöltött fecskendőben filgrasztim

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, a gondozását végző egészségügyi szakemberhez vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Accofil és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Accofil alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Accofil-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Accofil-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Accofil és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az Accofil

Az Accofil egy fehérvérsejt növekedési faktor (granulocita-kolónia stimuláló faktor) és a citokineknek nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. A növekedési faktorok fehérjék, amelyek a szervezetben természetes módon is termelődnek, de gyógyszerként való felhasználásra biotechnológiai úton is előállíthatók. Az Accofil úgy hat, hogy több fehérvérsejt képzésére serkenti a csontvelőt.

Több okból is bekövetkezhet a fehérvérsejtek számának csökkenése (neutropénia), amelynek következtében szervezete kevésbé ellenállóvá válik a fertőzésekkel szemben. Az Accofil az új fehérvérsejtek gyors termelődésére serkenti a csontvelőt.

Az Accofil alkalmazható:

- kemoterápiás kezelést követően a fehérvérsejtek számának növelésére a fertőzések megelőzése érdekében;
- csontvelő-átültetést követően a fehérvérsejtek számának növelésére a fertőzések megelőzése érdekében;
- nagy adagú kemoterápiás kezelést megelőzően annak érdekében, hogy a csontvelő több őssejtet termeljen, amely összegyűjthető és a kezelését követően visszajuttatható az Ön szervezetébe. Az őssejteket összegyűjthetik Öntől vagy egy donortól. Az őssejtek ezt követően visszajutnak a csontvelőbe, ahol vérsejteket termelnek;
- a fehérvérsejtek számának növelésére a fertőzések megelőzése érdekében, ha Ön súlyos, idült neutropéniában szenved;
- előrehaladott HIV-fertőzésben szenvedő betegeknél a fertőzések kockázatának csökkentésére.

2. Tudnivalók az Accofil alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Accofil-t

- Ha allergiás a filgrasztimra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Accofil alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

A kezelés előtt beszéljen kezelőorvosával, **ha Önnél fennáll az alábbiak valamelyike:**

- Szarlósejtes vérszegénység, mivel az Accofil szarlósejtes krízist okozhat.
- Csontritkulás (csontbetegség).

Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha az Accofil-kezelés során az alábbiakat tapasztalja:

- fájdalom a has bal felső részén, a bal bordakosár alatt vagy a bal vállcsúcsnál (ezek a lép megnagyobbodására (szplenomegáliára) vagy repedésére utalhatnak);
- szokatlan vérzést vagy véraláfutást észlel (ezek a csökkent vérlemezkeszámra (trombocitopéniára) utaló tünetek lehetnek, amely összefüggésben állhat a csökkent véralvadási képességgel);
- hirtelen megjelenő, allergiára utaló jelek, például kiütés, viszketés vagy csalánkiütés, az arc, az ajkak, a nyelv vagy más testrészek duzzanata, légszomj, sípoló légzés vagy légzési nehézség, mivel ezek súlyos allergiás reakció (hiperszenzitivitás) jelei lehetnek.
- megduzzad az arca vagy a bokája, vér jelenik meg a vizeletében vagy barna színű vizeletet ürít, illetve ha azt veszi észre, hogy a szokásosnál kevesebb vizelete van (glomerulonefritisz).
- az aorta (a szívből a testbe vért szállító nagy ér) gyulladásának tüneteit, amelyet ritkán jelentettek daganatos betegeknél és egészséges donoroknál. A tünetek közé tartozhat a láz, a hasi fájdalom, a rossz közérzet, a hátfájás és az emelkedett gyulladásos markerek. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha ezeket a tüneteket észleli.

A filgrasztimra adott válasz megszűnése

Amennyiben azt tapasztalja, hogy szervezete filgrasztim-kezelésre adott válasza megszűnt vagy nem marad fenn tartósan, kezelőorvosa kivizsgálja, mi lehet ennek az oka. Lehetséges, hogy szervezete a filgrasztim hatását semlegesítő ellenanyagokat termel.

Elképzelhető, hogy kezelőorvosa szoros megfigyelés alá helyezi Önt – erről a betegtájékoztató 4. pontjában olvashat.

Amennyiben Ön súlyos idült neutropéniában szenved, fennállhat Önnél a vérrák (leukémia, mielodiszpláziás szindróma (MDS)) kialakulásának a kockázata. Beszéljen kezelőorvosával a vérrák kialakulásának kockázatáról és arról, hogy milyen vizsgálatokat kell elvégezni. Ha Önnél vérrák alakul ki vagy valószínű ennek bekövetkezése, nem alkalmazhatja az Accofil-t, kivéve, ha kezelőorvosa ezt az utasítást adta.

Amennyiben Ön öszejtdonor, életkorának 16 és 60 év között kell lennie.

Különösen figyeljen oda a fehérvérsejteket stimuláló egyéb készítményekre

Az Accofil a fehérvérsejtek termelődését serkentő készítmények családjába tartozó gyógyszer. Az Önt kezelő egészségügyi szakembernek mindig fel kell jegyezni, pontosan melyik készítményt használja Ön.

Egyéb gyógyszerek és az Accofil

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás

Az Accofil-t nem vizsgálták terhes vagy szoptató nőknél.

Az Accofil terhesség alatti alkalmazása nem ajánlott.

Fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön:

- terhes vagy szoptat,
- ha úgy gondolja, hogy terhes, vagy
- gyermeket szeretne.

Ha teherbe esik az Accofil-kezelés ideje alatt, kérjük, értesítse kezelőorvosát.

Ha a kezelőorvosa nem tanácsolja másképpen, hagyja abba a szoptatást, ha Accofil-t alkalmaz.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Accofil kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ez a gyógyszer szédülést okozhat. Javasoljuk, hogy az Accofil alkalmazása után várjon egy kis ideig, hogy kiderüljön, hogy érzi magát, mielőtt gépjárművet vezetne vagy gépeket kezelne.

Az Accofil nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz előretöltött fecskendőnként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Az Accofil szorbitot tartalmaz

Ez a gyógyszer 50 mg szorbitot tartalmaz milliliterenként. A szorbit fruktózforrás. Ha Ön (vagy gyermeke) az örökletes fruktóz intoleranciának nevezett ritka genetikai betegségben szenved, Önnél (vagy gyermekénél) nem alkalmazhatják ezt a gyógyszert. Az örökletes fruktóz intoleranciában szenvedő betegek nem tudják lebontani a gyógyszerben található fruktózt, ami súlyos mellékhatásokhoz vezethet.

A gyógyszer alkalmazása előtt tájékoztassa kezelőorvosát arról, hogy Ön (vagy gyermeke) örökletes fruktóz intoleranciában szenved, vagy ha gyermeke nem fogyaszthat cukros ételeket vagy italokat, mert rosszul érzi magát, hány vagy olyan kellemetlen tünetek jelentkeznek nála, mint a haspuffadás, gyomorgörcs vagy hasmenés.

Természetes gumival (latex) szembeni allergia. Az előretöltött fecskendő tűvédője száraz, természetes gumit tartalmaz (egy latex-származék), amely súlyos allergiás reakciókat okozhat.

3. Hogyan kell alkalmazni az Accofil-t?

Ezt a gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, a gondozását végző egészségügyi szakembert vagy gyógyszerészét.

Hogyan adják be az Accofil-t és mennyit kell belőle beadni?

Az Accofil-t rendszerint naponta alkalmazzák közvetlenül a bőr alatti szövetbe juttatott injekcióként (ez szubkután injekcióként ismert). Naponta lassú infúzió formájában vénába is adható (ez intravénás infúzióként ismert). A szokásos adag a betegségétől és a testtömegétől függően változik. A kezelőorvosa tájékoztatja Önt arról, hogy mennyi Accofil-t alkalmazzon.

A kemoterápia után csontvelő-transzplantációra szoruló betegek:

Az Accofil első adagját rendszerint legalább 24 órával a kemoterápiát követően és legalább 24 órával

a csontvelő-transzplantációját követően kapja meg.

Önt vagy az Önt gondozókat megtaníthatják arra, hogyan adják be a szubkután injekciót, így Ön az otthonában folytathatja a kezelését. Mindezt ugyanakkor nem szabad megkísérelni addig, amíg az egészségügyi személyzet először erre megfelelően meg nem tanítja Önt.

Mennyi ideig kell alkalmazni az Accofil-t?

Az Accofil-t addig kell alkalmaznia, amíg a fehérvérsejtszáma vissza nem tér a normál szintre. Szervezetének fehérvérsejtszám-ellenőrzésére rendszeres vérvizsgálatokat fognak Önnél elvégezni. Kezelőorvosa tájékoztatja Önt arról, mennyi ideig kell alkalmaznia az Accofil-t.

Alkalmazás gyermekeknél

Az Accofil-t kemoterápiát kapó vagy nagyon alacsony fehérvérsejtszámú (neutropéniás) gyermekek kezelésére alkalmazzák. A kemoterápiát kapó gyermekeknél az adagolás a felnőttekével megegyező.

Információk az öninjekciózásról

Ez a rész információkat tartalmaz arról, hogyan adja be magának az Accofil injekciót. Fontos, hogy ne próbálja beadni magának az injekciót addig, amíg kezelőorvosától vagy a gondozását végző egészségügyi szakembertől nem kapta meg az ehhez szükséges speciális képzést. Ha nem biztos abban, hogyan kell beadnia saját magának a készítményt vagy bármilyen egyéb kérdése van, kérjen segítséget kezelőorvosától vagy a gondozását végző egészségügyi szakembertől.

Hogyan fecskendezem be magamnak az Accofil készítményt?

Az injekciót közvetlenül a bőr alá kell beadnia magának. A befecskendezésnek ezt a módját szubkután injekciónak nevezik. Az injekciót minden nap körülbelül ugyanabban az időben kell beadnia magának.

Szükséges eszközök

A szubkután injekció beadásához szükséges eszközök:

- egy Accofil előretöltött fecskendő;
- alkoholos vagy más törlőkendő.

Mit kell tennem, mielőtt beadom magamnak az Accofil szubkután injekciót?

Gondoskodjon arról, hogy a tűvédő a fecskendőn maradjon addig, amikor már felkészült az injekció beadására.

- a. Vegye ki az Accofil előretöltött fecskendőt a hűtőszekrényből.
- b. Ellenőrizze az előretöltött fecskendő címkéjén látható lejáratí időt (EXP). Ne használja fel a készítményt, ha a feltüntetett hónap utolsó napja már elmúlt, ha a készítményt több mint 15 napon keresztül hűtőszekrényen kívül tartotta, illetve ha az valamely egyéb módon elveszítette szavatosságát.
- c. Ellenőrizze az Accofil oldat küllemét. Tiszta és színtelen folyadéknak kell lennie. Tilos felhasználni a készítményt, ha szilárd részecskék láthatók benne.
- d. Kevésbé kellemetlen az injekció, ha az előretöltött fecskendőt 30 percig állni hagyja, hogy szobahőmérsékletre melegedjen, vagy a fecskendőt pár percig óvatosan a kezében tartja. Semmilyen más módon ne próbálja felmelegíteni az Accofil injekciót (pl. **ne** tegye mikrohullámú sütőbe vagy forró vízbe).
- e. **Alaposan mosson kezet.**
- f. Keressen egy kényelmes, jól megvilágított helyet, és minden szükséges eszközt helyezzen elérhető közelségbe (az Accofil előretöltött fecskendőt és az alkoholos törlőkendőt).

Hogyan készítem elő az Accofil injekciót?

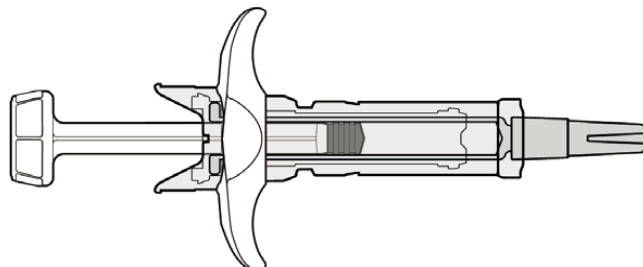
Az Accofil befecskendezése előtt a következőket kell tennie:

Ne használja az előretöltött fecskendőt, ha kemény felületre esett.

1. lépés: A rendszer sértetlenségének ellenőrzése

Győződjön meg arról, hogy a rendszer sértetlen. Ne használja a gyógyszert, ha bármilyen sérülést (a fecskendő vagy a biztonsági tűvédő törését) vagy kilazult alkatrészeket lát, és ha a biztonsági tűvédő a 9. ábrán látható biztonsági pozícióban van használat előtt, mert ez azt jelenti, hogy a rendszert már használták. Általánosságban elmondható, hogy a gyógyszert nem szabad alkalmazni, ha az nem az 1. ábrán látható módon néz ki. Ha nem használható, dobja a gyógyszert egy biológiailag veszélyes, éles hulladékok gyűjtésére szolgáló tartályba.

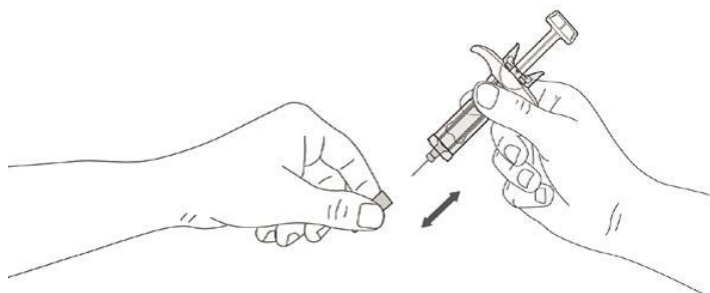
1. ábra



2. lépés: A tűvédő eltávolítása

1. Távolítsa el a védőkupakot a 2. ábrán látható módon. Tartsa a tűvédő testét az egyik kezében a tű végét önmagától elfelé tartva, anélkül, hogy megérintené a dugattyú rúdját. Másik kezével egyenesen húzza le a tű kupakját. Eltávolítás után dobja a tű kupakját egy biológiailag veszélyes, éles hulladékok gyűjtésére szolgáló tartályba.
2. Előfordulhat, hogy apró légbuborékok vannak az előretöltött fecskendőben. A befecskendezés előtt nem kell eltávolítani a légbuborékokat. A légbuborékok folyadékkal együtt történő befecskendezése ártalmatlan.
3. A fecskendő több folyadékot tartalmazhat, mint ami Önnek kell. A fecskendő hengerén található beosztást a kezelőorvosa által felírt, pontos Accofil adag beállítására a következőképpen használja: Távolítsa el a felesleges folyadékot a fecskendő dugattyújának lenyomásával. Addig a fecskendőn lévő számig (ml) nyomja a dugattyút, ami megegyezik az előírt adaggal.
4. Még egyszer ellenőrizze, hogy a megfelelő Accofil adag van a fecskendőben.
5. Az előretöltött fecskendő most már használatra kész.

2. ábra

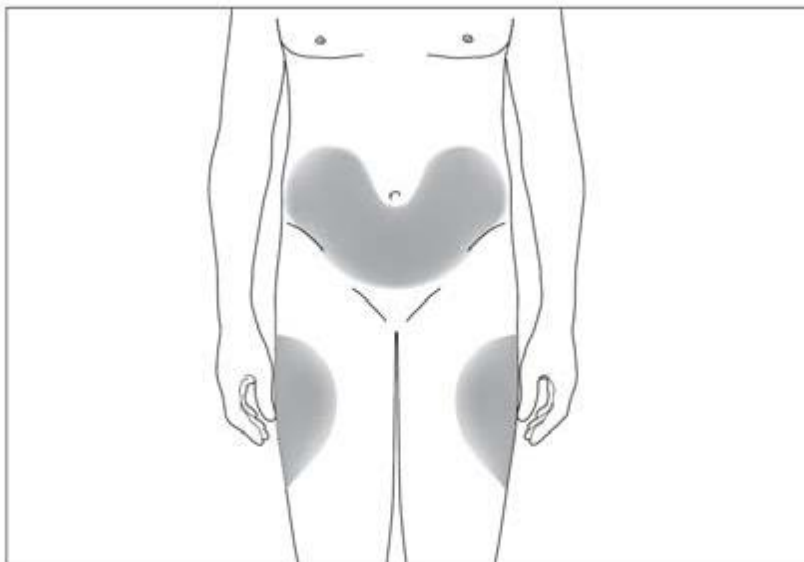


Hová kell beadjam az injekciót?

Az injekció beadásának legmegfelelőbb helyei:

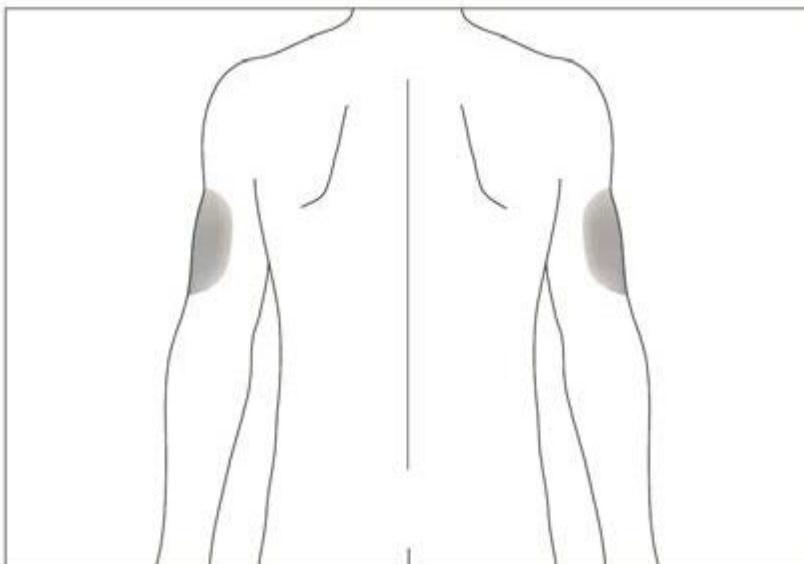
- a comb felső része; és
- a has területe, kivéve a köldök körüli területet (lásd 3. ábra).

3. ábra



Ha valaki más adja be az injekciót Önnek, a felkarok hátsó felszíne is alkalmazható (lásd 4. ábra).

4. ábra



Javasolt naponta változtatni az injekció beadásának helyét, hogy elkerülhető legyen a beadás helyén esetleg kialakuló fájdalom.

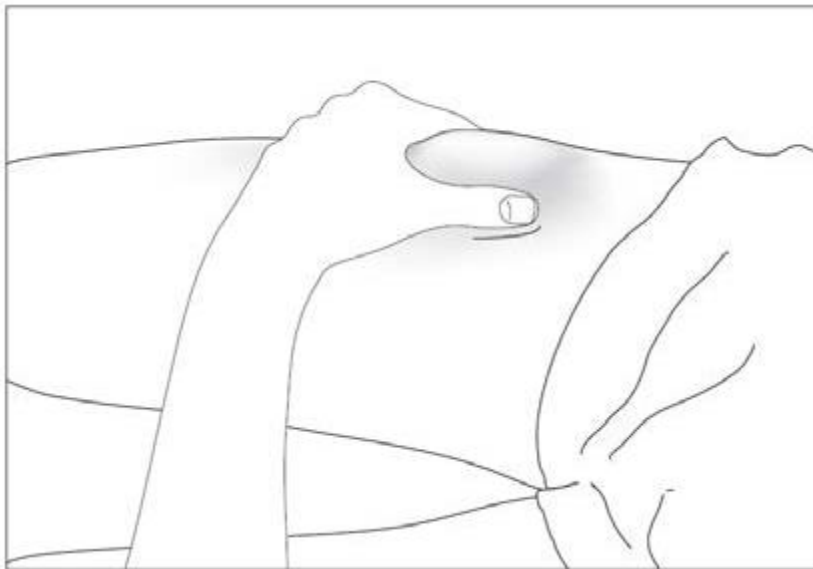
3. lépés: A tű beszúrása

- Egyik kezével finoman csípje össze a bőrt az injekció helyén;
- Másik kezével szúrja a tűt az injekció helyére anélkül, hogy megérintené a dugattyúrúd fejét (45-90°-os szögben) (lásd 6. és 7. ábra).

Hogyan kell beadjam az injekciót?

Az alkoholos törlőkendővel fertőtlenítsse az injekció beadási helyét, majd a bőrt csípje a hüvelyk- és mutatóujja közé, anélkül, hogy összeszorítaná (lásd 5. ábra).

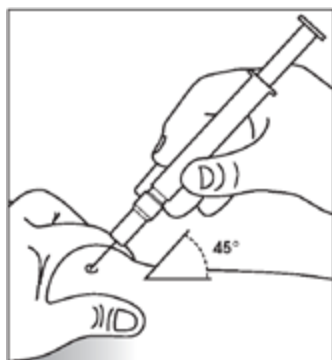
5. ábra



Biztonsági tűvédő nélküli előretöltött fecskendő esetén

- Szúrja bele a tűt teljesen a bőrbe, ahogyan azt a gondozását végző egészségügyi szakember vagy a kezelőorvosa mutatta (lásd 6. ábra).
- Kissé húzza vissza a dugattyút, hogy ellenőrizze, nem szúrt-e át egy véreret. Ha vért lát a fecskendőben, húzza ki a tűt, és szúrja be egy másik helyre.
- Tartsa a bőrét összezsípvé, és közben lassan, egyenletesen nyomja be a dugattyút, amíg a teljes adagot be nem adta, és a dugattyút már nem lehet tovább nyomni. Tartsa benyomva a dugattyút!
- Csak a kezelőorvosa által előírt adagot adja be magának.
- A folyadék befecskendezése után húzza ki a bőrből a tűt, miközben továbbra is nyomva tartja a dugattyút, majd engedje el a bőrt.
- Dobja ki a használt fecskendőt az eldobáshoz használt tartályba. Minden fecskendő csak egy injekció beadására használható fel.

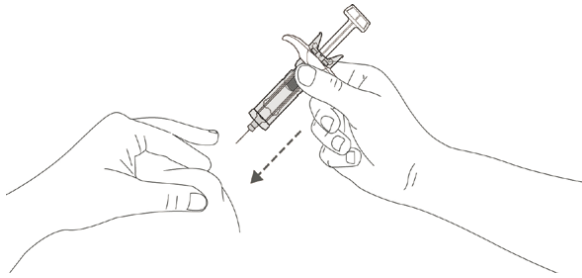
6. ábra



Biztonsági tűvédővel ellátott előretöltött fecskendő esetén

- A tűt teljesen nyomja bele a bőrbe, ahogyan azt kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember mutatta.
- Finoman húzza vissza a dugattyút, ezzel ellenőrizhető, hogy a tű nem szúrt át valamilyen éret. Ha a fecskendőben vért lát, húzza ki a tűt, és szúrja be egy másik helyre.
- Csak a kezelőorvosa által Önnek felírt adagot fecskendezze be, az alábbi utasításokat követve.

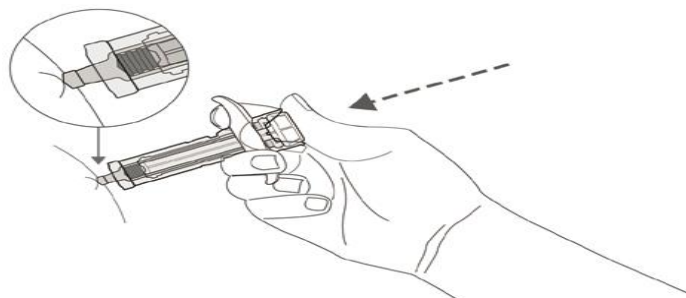
7. ábra



4. lépés: Injekció beadása

Helyezze a hüvelykujját a dugattyúrúd fejére. Nyomja a dugattyút, és **fejtsen ki határozott nyomást** az injekció beadásának végén, hogy biztosítsa a fecskendő teljes kiürítését (lásd 8. ábra). Az injekció befejezéséig tartsa biztosan a bőrt.

8. ábra

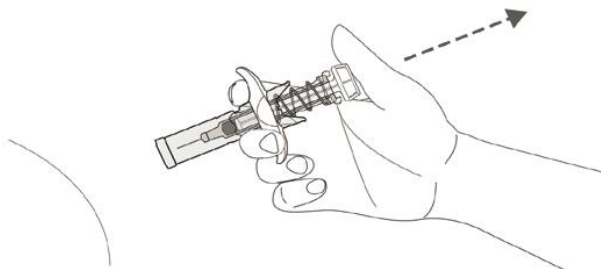


5. lépés: Tűszúrás-védelem

A biztonsági rendszer aktiválódik, amint a dugattyúrúd teljesen benyomták:

- Tartsa mozdulatlanul a fecskendőt, és lassan emelje fel a hüvelykujját a dugattyúrúd fejéről;
- A dugattyúrúd a hüvelykujjával együtt felfelé mozdul, és a rugó visszahúzza a tűt a beadás helyéről a biztonsági tűvédőbe (lásd 9. ábra).

9. ábra



Ne feledje

Ha bármilyen problémája van, kérjük, ne féljen tanácsot kérni kezelőorvosától vagy a gondozását végző egészségügyi szakembertől!

Hogyan kell kidobni a használt fecskendőket

A biztonsági tűvédő megakadályozza a felhasználás utáni tűszúrásokat, ezért a megsemmisítésre vonatkozóan nincs szükség különleges óvintézkedésre. A fecskendőt a kezelőorvos, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy a gyógyszerész utasításainak megfelelően dobja ki.

Ha az előírtnál több Accofil-t alkalmazott

Ne alkalmazzon nagyobb adagot, mint amit a kezelőorvosa előírt Önnek. Ha Ön úgy gondolja, hogy az előírtnál több Accofil-t alkalmazott, a lehető leghamarabb forduljon kezelőorvosához.

Ha elfelejtette alkalmazni az Accofil-t

Ha kihagyott egy injekciót vagy túl keveset adott be, a lehető leghamarabb keresse fel orvosát. Ne alkalmazzon kétszeres adagot az elmulasztott adagok pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, a gondozását végző egészségügyi szakembert vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Amennyiben az alábbiak előfordulnak a kezelés során, **azonnal szóljon kezelőorvosának:**

- ha gyengeséggel, vérnyomáseséssel, légzési nehézséggel, arcduzzanattal (anafilaxia), bőrkiütéssel, viszkető kiütéssel (csalánkiütés), arc-, ajak-, száj-, nyelv- vagy torokduzzanattal (angioödéma), illetve nehézlégzéssel (diszpnoé) járó allergiás reakciót tapasztal;
- ha köhög, láza és légzési nehézségei vannak (diszpnoé), mivel ezek az akut respiratorikus distressz szindróma (Acute Respiratory Distress Syndrome - ARDS) jelei lehetnek;
- ha vesekárosodást (glomerulonefritist) tapasztal. Accofil-lel kezelt betegeknél vesekárosodást tapasztaltak. Haladéktalanul értesítse kezelőorvosát, amennyiben arc- vagy bokaduzzanatot, véres vizeletet vagy barna színű vizeletet tapasztal, illetve, ha azt veszi észre, hogy a szokásosnál kevesebb a vizelete.
- ha fájdalmat érez a has bal felső részén, a bal bordaív alatt vagy a vállcsúcsban, mivel ezek lépproblémát (lépmegnagyobbodást [szplenomegáliát] vagy a lép megrepedését) jelezhetnek.
- ha súlyos, időült neutropénia miatt kezelik, és vér van a vizeletében (hematuria). Kezelőorvosa rendszeresen vizeletvizsgálatot végeztethet, ha ezt a mellékhatást tapasztalja, vagy ha fehérje található a vizeletében (proteinuria).
- Amennyiben az alább felsorolt mellékhatások bármelyikét, vagy ezek együttes jelentkezését tapasztalja: duzzanat vagy puffadtság, melyhez ritkább vizeletürítés társulhat, légzési nehézség, haspuffadás és teltségérzet, általános fáradtságérzet. Ezek a tünetek általában gyorsan alakulnak ki.

Ezek az úgynevezett kapilláriszívárgás-szindróma tünetei lehetnek. Ilyenkor a hajszálerekből a vér a testbe szivárog, és sürgős orvosi ellátásra van szükség.

- Ha az alábbi tünetek bármely kombinációját tapasztalja:
 - láz vagy hidegrázás, erőteljes fázás, gyors szívverés, zavartság vagy kábultság érzése, légszomj, erős fájdalom vagy diszkomfort érzés és nyirkos vagy izzadt bőr.

Ezek a tünetek „szepszis” (más néven „vérmérgezés”) állapotát jelezhetik, egy súlyos fertőzést az egész test gyulladásos válaszával, ami életveszélyes lehet és sürgős orvosi beavatkozást igényel.

Az Accofil egyik gyakori mellékhatása az izmokban vagy csontokban jelentkező fájdalom (muszkuloszkeletális fájdalom), amely a szokásos fájdalomcsillapító gyógyszerekkel enyhíthető. Össejt- vagy csontvelőátültetésen áteső betegeknél a graft versus host betegség (GvHD) léphet fel, amely a donorsejtek reakciója az átültetett sejteket befogadó beteg szervezete ellen. Tünetei közé tartozik a tenyéren vagy a talpon megjelenő bőrkiütés, valamint a szájban, a bélben, a májban, a bőrön, a szemén, a tüdőn, a hüvelyben és az ízületekben keletkező fekélyek és sebek.

A normál össejtdonoroknál tapasztalható a fehérvérsejtszám megemelkedése (leukocitózis), valamint a vérlemezkeszám csökkenése, melynek következtében kevésbé képes megalvadni a vére (trombocitopénia). Ezeket kezelőorvosa ellenőrizni fogja.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- hányás;

- hányinger;
- szokatlan hajhullás vagy a haj megritkulása (alopécia);
- fáradtság (kimerültség);
- az emésztőcsatornát a szájnyílástól a végbélnyílásig bélelő nyálkahártyán keletkező sebek és duzzanat (nyálkahártya-gyulladás);
- a vérlemezkeszám csökkenése, melynek következtében kevésbé képes megalvadni a vér (trombocitopénia);
- alacsony vörösvértestszám (vérszegénység);
- láz;
- fejfájás;
- hasmenés.

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- tüdőgyulladás (bronhitisz);
- felső légúti fertőzés;
- húgyúti fertőzés;
- csökkent étvágy;
- alvászavarok (inszomnia);
- szédülés;
- csökkent érzékenység, különösen a bőrben (hipoasztézia);
- bizsergés vagy zsibbadás a kezekben vagy a lábakban (paresztézia);
- alacsony vérnyomás (hipotónia);
- magas vérnyomás (hipertónia);
- köhögés;
- vér felköhögése (hemoptoe);
- fájdalom a szájban és a torokban (orofaringeális fájdalom);
- orrvérzés (episztaxis);
- székrekedés;
- fájdalom a szájban;
- májmegnagyobbodás (hepatomegália);
- kiütés;
- bőrpírosság (eritéma);
- izomgörcs;
- fájdalmas vizeletürítés (dizúria);
- mellkasi fájdalom;
- fájdalom;
- általános gyengeség (aszténia);
- általános rossz közérzet;
- kezek és lábak duzzanata (perifériás ödéma);
- a vérben található bizonyos enzimek szintjének megemelkedése;
- változások a vérkémiiai értékekben;
- transzfúziós reakció.

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- fehérvérsejtszám megemelkedése (leukocitózis);
- allergiás reakció (túlérzékenység);
- a beültetett csontvelő kilökődése (graft-versus-host betegség);
- vér magas húgysavszintje, amely köszvényhez vezethet (hiperurikémia);
- májkárosodás, amit a máj kisméretű ereinek elzáródása okoz (veno-okkluzív betegség);
- a tüdők nehézlégzést okozó működészavara (légzési elégtelenség);
- duzzanat és/vagy folyadék a tüdőkben (tüdővizényő);
- tüdőgyulladás (intersticiális tüdőbetegség);
- a tüdők kóros röntgenlelete (tüdőinfiltrátumok);
- vérzés a tüdőből;

- az oxigénfelszívódás hiánya a tüdőben (hipoxia);
- pattanásos bőrkiütés (makulopapulózus bőrkiütés);
- a csontok sűrűségének csökkenésével, gyengülésével, törékenyebbé és törésre hajlamosabbá válásával járó betegség (osteoporózis);
- reakció az injekció beadásának helyén.

Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- az aorta (a szívből a testbe vért szállító nagy ér) gyulladása, lásd 2. pont;
- erős fájdalom a csontokban, mellkasban, a belekben vagy az ízületekben (sarlósejtes anémia krízissel);
- hirtelen fellépő, életveszélyes allergiás reakció (anafilaxiás reakció);
- a köszvényhez hasonló ízületi fájdalom és duzzanat (álköszvény);
- változás a szervezet folyadékháztartásának szabályozásában, ami duzzanatok keletkezését eredményezheti;
- a bőr ereinek gyulladása (kután vaszkulitisz);
- lázzal járó, szilvaszínű, a bőrből kiemelkedő, fájdalmas elváltozások a végtagokon, néha az arcon és a nyakon (Sweet-szindróma);
- a reumás ízületi gyulladás rosszabbodása;
- a vizelet szokatlan megváltozása;
- csökkent csontsűrűség;
- véresejtek képződése a csontvelőn kívül (extramedulláris hemopoézis).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Accofil-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A fecskendő címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő EXP után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C - 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fecskendő kivehető a hűtőszekrényből és szobahőmérsékleten (de legfeljebb 25 °C-on) tartható egy alkalommal, ami a címkén feltüntetett lejárati időn belül befejeződik, de maximum 15 napig tart. Ezen időtartam végén a készítményt nem szabad visszatenni a hűtőbe, és meg kell semmisíteni!

A fénytől való védelem érdekében a fecskendőt tartsa a dobozában.

Ne alkalmazza az Accofil-t, ha zavaros, elszíneződött, vagy részecskéket észlel benne.

Ne tegye vissza a tűvédőt a használt tűre, mert véletlenül megszúrhatja magát. Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Accofil?

- A készítmény hatóanyaga a filgrasztim. Minden egyes előretöltött fecskendő 30 millió E (300 mikrogramm) filgrasztimot tartalmaz 0,5 ml-ben, ami megfelel 0,6 mg/ml-nek.
- Egyéb összetevők az ecetsav, nátrium-hidroxid, szorbit (E420), poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz.

Milyen az Accofil külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Accofil tiszta, színtelen oldatos injekció vagy infúzió a hengeres részen 0,1 ml-től 1 ml-ig terjedően 1/40 nyomtatott térfogatbeosztással és tűvel ellátott előretöltött fecskendőben. Minden egyes előretöltött fecskendő 0,5 ml oldatot tartalmaz.

Az Accofil 1, 3, 5, 7 és 10 db előretöltött fecskendőt tartalmazó kiszerelésben, előre rögzített biztonsági tűvédővel vagy anélkül, és alkoholos törlőkendőkkel.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / 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

EL

Win Medica A.E.

Tel: +30 210 7488 821

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak:

Az Accofil nem tartalmaz semmilyen tartósítószeret. A lehetséges mikrobiális szennyeződések miatt az Accofil fecskendők szigorúan egyszer használatos eszközök.

Az Accofil fagypont alatti hőmérsékletre való, legfeljebb 48 óráig tartó véletlen lehűtése nincs negatív hatással az Accofil stabilitására. Ha a készítmény több mint 48 óráig volt fagyasztva, vagy ha egyénél többször fagyasztották le, akkor az Accofil NEM használható.

A granulocita-kolónia stimuláló faktorok nyomon követésének javítása érdekében a beadott

készítmény nevét (Accofil) és gyártási számát egyértelműen fel kell jegyezni a beteg kórlapjára. Az Accofil nem hígítható nátrium-klorid-oldattal. Ez a gyógyszer kizárólag az alábbiakban felsorolt gyógyszerekkel keverhető. A hígított filgrasztim üvegen és műanyagon is adszorbeálódhat, kivéve azokat az eseteket, amikor a hígítást az alábbiakban leírtaknak megfelelően végezték.

Szükség esetén az Accofil 5%-os glükóz-oldatban hígítható. Semmi esetre sem javasolt 0,2 millió E (2 mikrogramm) per ml alatti végső koncentrációra hígítani.

Az oldatot felhasználás előtt meg kell nézni. Csak részecskementes, tiszta oldatot szabad felhasználni.

Azoknál a filgrasztimmal kezelt betegeknél, akiknek a készítményt 1,5 millió E/ml-nél (15 mikrogramm/ml) alacsonyabb koncentrációban adják, a 2 mg/ml-es végső koncentráció eléréséig humán szérum albumint (HSA) kell az oldathoz adni. Például: 20 ml-es végső injekciós térfogat mellett a 30 millió E-nél (300 mikrogramm) kevesebb összdózisú filgrasztimhoz 0,2 ml 200 mg/ml (20%) koncentrációjú humán albumin oldatot kell adni.

5%-os glükóz-oldatban hígítva az Accofil már kompatibilis üveggel, különböző műanyagokkal, köztük PVC-vel, poliolefinnel (polipropilén és polietilén kopolimerje) és polipropilén anyagokkal.

Hígítás után

Elkészítése után a hígított oldatos infúzió $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten 30 órán át igazoltan megőrzi kémiai és fizikai stabilitását. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnali felhasználásra, a felhasználó felelős a felbontás utáni tárolás időtartamáért és a felhasználás előtti tárolási körülményekért, ami szokásos esetben $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten nem haladhatja meg a 30 órát, kivéve, ha a hígítást ellenőrzött, validált aszeptikus körülmények között végezték el.

Az előretöltött fecskendő alkalmazása biztonsági tűvédővel

A biztonsági tűvédő a tűszúrás okozta sérülések elkerülése érdekében az injekció beadása után elfedi a tűt. Ez nem befolyásolja a fecskendő normál használatát. Nyomja a dugattyút, és **fejtsen ki határozott nyomást** az injekció beadásának végén, hogy biztosítsa a fecskendő teljes kiürítését. Az injekció befejezéséig tartsa biztosan a bőrt. Tartsa mozdulatlanul a fecskendőt, és lassan emelje fel a hüvelykujját a dugattyúrúd fejről. A dugattyúrúd a hüvelykujjával együtt felfelé mozdul, és a rugó visszahúzza a tűt a beadás helyéről a biztonsági tűvédőbe.

Az előretöltött fecskendő alkalmazása biztonsági tűvédő nélkül

A dózist a szokásos módon adja be.

Ne használja az előretöltött fecskendőt, ha kemény felületre esett.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

**Accofil 48 millió E/0,5 ml (0,96 mg/ml) oldatos injekció/infúzió előretöltött fecskendőben
filgrasztim**

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, a gondozását végző egészségügyi szakemberhez vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Accofil és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Accofil alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Accofil-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Accofil-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Accofil és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az Accofil

Az Accofil egy fehérvérsejt növekedési faktor (granulocita-kolónia stimuláló faktor) és a gyógyszerek olyan csoportjába tartozik, amelyeket citokineknek neveznek. A növekedési faktorok fehérvérsejtet, amelyeket természetesen a szervezet állít elő, de gyógyszerként való felhasználásra biotechnológiai úton is előállíthatók. Az Accofil úgy hat, hogy több fehérvérsejt képzésére készíti a csontvelőt.

Több okból is bekövetkezhet a fehérvérsejtek számának csökkenése (neutropénia), amelynek következtében szervezete kevésbé ellenállóvá válik a fertőzésekkel szemben. Az Accofil arra serkenti a csontvelőt (azt a szövetet, ahol az új vérsejtek termelődnek), hogy több fehérvérsejtet termeljen, amelyek segítenek a fertőzések leküzdésében.

Az Accofil az alább felsorolt állapotokban alkalmazható:

- kemoterápiás kezelést követően a fehérvérsejtek számának növelésére a fertőzések megelőzése érdekében;
- csontvelő-átültetést követően a fehérvérsejtek számának növelésére a fertőzések megelőzése érdekében;
- nagy dózisú kemoterápiás kezelést megelőzően annak érdekében, hogy a csontvelő több őssejtet termeljen, amely összegyűjthető és a kezelését követően visszajuttatható. Ezt levehetik Öntől vagy egy donortól. Az őssejtek ezt követően visszajutnak a csontvelőbe, ahol vérsejteket termelnek;
- a fehérvérsejtek számának növelésére a fertőzések megelőzése érdekében, ha Ön súlyos, krónikus neutropéniában szenved;
- előrehaladott HIV fertőzésben szenvedő betegeknél a fertőzések kockázatának csökkentésére.

2. Tudnivalók az Accofil alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Accofil-t

- Ha allergiás a filgrasztimra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Accofil alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

A kezelés előtt beszéljen kezelőorvosával, **ha Önnél fennáll az alábbiak valamelyike:**

- sarlósejtes vérszegénység; mivel az Accofil sarlósejtes vérszegénységet okozhat;
- csonttritkulás (csontbetegség).

Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha az Accofil-kezelés során az alábbiakat tapasztalja:

- fájdalom a has bal felső részén, a bal bordakosár alatt vagy a bal vállcsúcsnál (ezek a lép megnagyobbodására (szplenomegáliára) vagy repedésére utalhatnak);
- szokatlan vérzést vagy véraláfutást észlel (ezek a csökkent vérlemezkeszámra (trombocitopéniára) utaló tünetek lehetnek), amely összefüggésben állhat a csökkent véralvadási képességgel);
- hirtelen megjelenő, allergiára utaló jelek, például kiütés, viszketés vagy csalánkiütés, az arc, az ajkak, a nyelv vagy más testrészek duzzanata, légszomj, sípoló légzés vagy légzési nehézség, mivel ezek súlyos allergiás reakció (hiperszenzitivitás) jelei lehetnek.
- megduzzad az arca vagy a bokája, vér jelenik meg a vizeletében vagy barna színű vizeletet ürít, illetve ha azt veszi észre, hogy a szokásosnál kevesebb vizelete van (glomerulonefritisz).
- az aorta (a szívből a testbe vért szállító nagy ér) gyulladásának tüneteit, amelyet ritkán jelentettek daganatos betegeknél és egészséges donoroknál. A tünetek közé tartozhat a láz, a hasi fájdalom, a rossz közérzet, a hátfájás és az emelkedett gyulladásos markerek. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha ezeket a tüneteket észleli.

A filgrasztimra adott válasz megszűnése

Amennyiben azt tapasztalja, hogy szervezete filgrasztim-kezelésre adott válasza megszűnt vagy nem marad fenn tartósan, kezelőorvosa kivizsgálja, mi lehet ennek az oka. Lehetséges, hogy szervezete a filgrasztim hatását semlegesítő ellenanyagokat termel.

Elképzeltető, hogy kezelőorvosa szoros megfigyelés alá helyezi Önt – erről a betegtájékoztató 4. pontjában olvashat.

Amennyiben Ön súlyos krónikus neutropéniában szenved, fennállhat Önnél a vérrák (leukémia, mielodiszpláziás szindróma (MDS)) kialakulásának a kockázata. Beszéljen kezelőorvosával a vérrák kialakulásának kockázatáról és arról, hogy milyen vizsgálatokat kell elvégezni. Ha Önnél vérrák alakul ki vagy valószínű ennek bekövetkezése, nem alkalmazhatja az Accofil-t, kivéve, ha kezelőorvosa ezt az utasítást adta.

Amennyiben Ön össejtdonor, életkorának 16 és 60 év között kell lennie.

Különösen figyeljen oda a fehérvérsejteket stimuláló egyéb készítményekre

Az Accofil a fehérvérsejtek termelődését serkentő készítmények családjába tartozó gyógyszer. Az Önt kezelő egészségügyi szakembernek mindig fel kell jegyezni, pontosan melyik készítményt használja Ön.

Egyéb gyógyszerek és az Accofil

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás

Az Accofil-t nem vizsgálták terhes vagy szoptató nőknél.

Az Accofil terhesség alatti alkalmazása nem ajánlott.

Fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön:

- terhes vagy szoptat,
- ha úgy gondolja, hogy terhes, vagy
- gyermeket szeretne.

Ha teherbe esik az Accofil-kezelés ideje alatt, kérjük, értesítse kezelőorvosát.

Ha a kezelőorvosa nem tanácsolja másképpen, hagyja abba a szoptatást, ha Accofil-t használ.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Accofil kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ez a gyógyszer szédülést okozhat. Javasoljuk, hogy az Accofil alkalmazása után várjon egy kis ideig, hogy kiderüljön, hogy érzi magát, mielőtt gépjárművet vezetne vagy gépeket kezelne.

Az Accofil nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz előretöltött fecskendőnként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Az Accofil szorbitot tartalmaz

Ez a gyógyszer milliliterenként 50 mg szorbitot tartalmaz. A szorbit fruktózforrás. Ha Ön (vagy gyermeke) az örökletes fruktóz intoleranciának nevezett ritka genetikai betegségben szenved, Önnél (vagy gyermekénél) nem alkalmazhatják ezt a gyógyszert. Az örökletes fruktóz intoleranciában szenvedő betegek nem tudják lebontani a gyógyszerben található fruktózt, ami súlyos mellékhatásokhoz vezethet.

A gyógyszer alkalmazása előtt tájékoztassa kezelőorvosát arról, hogy Ön (vagy gyermeke) örökletes fruktóz intoleranciában szenved, vagy ha gyermeke nem fogyaszthat cukros ételeket vagy italokat, mert rosszul érzi magát, hány vagy olyan kellemetlen tünetek jelentkeznek nála, mint a haspuffadás, gyomorgörcs vagy hasmenés.

Természetes gumival (latex) szembeni allergia. Az előretöltött fecskendő tűvédője száraz, természetes gumit tartalmaz (egy latex-származék), amely súlyos allergiás reakciókat okozhat.

3. Hogyan kell alkalmazni az Accofil-t?

Ezt a gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Hogyan adják be az Accofil-t és mennyit kell belőle beadni?

Az Accofil-t rendszerint naponta alkalmazzák közvetlenül a bőr alatti szövetbe juttatott injekcióként (ez szubkután injekcióként ismert). Naponta lassú injekcióként vénába is adható (ez intravénás infúzióként ismert). A szokásos adag a betegségétől és a súlyától függően változik. A kezelőorvosa tájékoztatja Önt arról, hogy mennyi Accofil-t alkalmazzon.

A kemoterápia után csontvelő-transzplantációra szoruló betegek:

Az első adag Accofil-jét rendszerint legalább 24 órával a kemoterápiát követően és legalább 24 órával a csontvelő-transzplantációját követően kapja meg.

Önt vagy az Önt gondozókat megtaníthatják arra, hogyan adják be a szubkután injekciót, így Ön az otthonában folytathatja a kezelést. Mindezt ugyanakkor nem szabad megkísérelni addig, amíg az egészségügyi személyzet először erre megfelelően meg nem tanítja Önt.

Mennyi ideig kell alkalmazni az Accofil-t?

Az Accofil-t addig kell alkalmaznia, amíg a fehérvérsejtszáma vissza nem tér a normál szintre. Szervezetének fehérvérsejtszám-ellenőrzésére rendszeres vérvizsgálatokat fognak Önnél elvégezni. Kezelőorvosa tájékoztatja Önt arról, mennyi ideig kell alkalmaznia az Accofil-t.

Alkalmazás gyermekeknél

Az Accofil-t kemoterápiát kapó vagy nagyon alacsony fehérvérsejtszámú (neutropéniás) gyermekek kezelésére alkalmazzák. A kemoterápiát kapó gyermekeknél az adagolása a felnőttekével megegyező.

Információk az öninjekciózásról

Ez a rész információkat tartalmaz arról, hogyan adja be magának az Accofil injekciót. Fontos, hogy ne próbálja beadni magának az injekciót addig, amíg kezelőorvosától vagy a gondozását végző egészségügyi szakembertől nem kapta meg az ehhez szükséges speciális képzést. Ha nem biztos abban, hogyan kell beadnia saját magának a készítményt vagy bármilyen egyéb kérdése van, kérjen segítséget kezelőorvosától vagy a gondozását végző egészségügyi szakembertől.

Hogyan fecskendezem be magamnak az Accofil készítményt?

Az injekciót közvetlenül a bőr alá kell beadnia magának. A befecskendezésnek ezt a módját szubkután injekciónak nevezik. Az injekciót minden nap körülbelül ugyanabban az időben kell beadnia magának.

Szükséges eszközök

A szubkután injekció beadásához szükséges eszközök:

- egy Accofil előretöltött fecskendő;
- alkoholos vagy más törülőkendő.

Mit kell tennem, mielőtt beadom magamnak az Accofil szubkután injekciót?

Gondoskodjon arról, hogy a tűvédő a fecskendőn maradjon addig, amikor már felkészült az injekció beadására.

- a. Vegye ki az Accofil előretöltött fecskendőt a hűtőszekrényből.
- b. Ellenőrizze az előretöltött fecskendő címkéjén látható lejáratí időt (EXP). Ne használja fel a készítményt, ha a feltüntetett hónap utolsó napja már elmúlt, ha a készítményt több mint 15 napon keresztül hűtőszekrényen kívül tartotta, illetve ha az valamely egyéb módon elveszítette szavatosságát.
- c. Ellenőrizze az Accofil oldat küllemét. Tiszta és színtelen folyadéknak kell lennie. Tilos felhasználni a készítményt, ha szilárd részecskék láthatók benne.
- d. Kevésbé kellemetlen az injekció, ha az előretöltött fecskendőt 30 percig állni hagyja, hogy szobahőmérsékletűre melegedjen, vagy a fecskendőt pár percig óvatosan a kezében tartja. Semmilyen más módon ne próbálja felmelegíteni az Accofil injekciót (pl. **ne** tegye mikrohullámú sütőbe vagy forró vízbe).
- e. **Alaposan mosson kezet.**
- f. Keressen egy kényelmes, jól megvilágított helyet, és minden szükséges eszközt helyezzen elérhető közelségbe (az Accofil előretöltött fecskendőt és az alkoholos törülőkendőt).

Hogyan készítsem elő az Accofil injekciót?

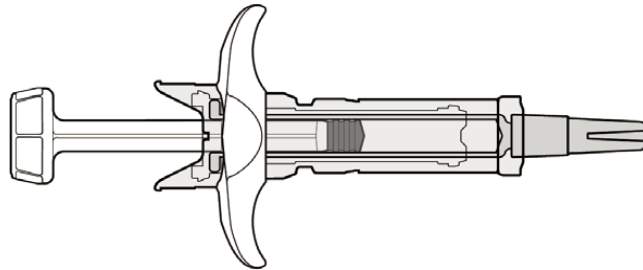
Az Accofil befecskendezése előtt a következőket kell tennie:

Ne használja az előretöltött fecskendőt, ha kemény felületre esett.

1. lépés: A rendszer sértetlenségének ellenőrzése

Győződjön meg arról, hogy a rendszer sértetlen. Ne használja a gyógyszert, ha bármilyen sérülést (a fecskendő vagy a biztonsági tűvédő törését) vagy kilazult alkatrészeket lát, és ha a biztonsági tűvédő a 9. ábrán látható biztonsági pozícióban van használat előtt, mert ez azt jelenti, hogy a rendszert már használták. Általánosságban elmondható, hogy a gyógyszert nem szabad alkalmazni, ha nem az 1. ábrán látható módon néz ki. Ha nem használható, dobja a gyógyszert egy biológiailag veszélyes, éles hulladékok gyűjtésére szolgáló tartályba.

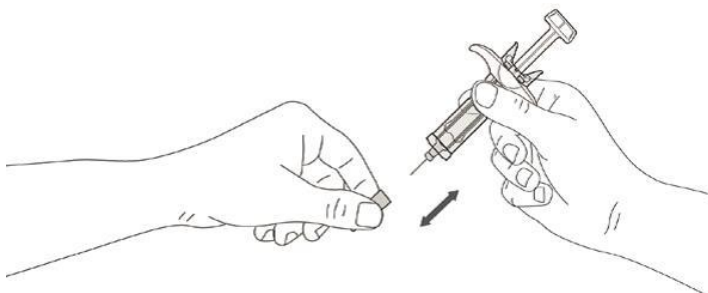
1. ábra



2. lépés: A tűvédő eltávolítása

1. Távolítsa el a védőkupakot a 2. ábrán látható módon. Tartsa a tűvédő testét az egyik kezében a tű végét önmagától elfelé tartva, anélkül, hogy megérintené a dugattyú rúdját. Másik kezével egyenesen húzza le a tű kupakját. Eltávolítás után dobja a tű kupakját egy biológiailag veszélyes, éles hulladékok gyűjtésére szolgáló tartályba.
2. Előfordulhat, hogy apró légbuborékok vannak az előretöltött fecskendőben. A befecskendezés előtt nem kell eltávolítani a légbuborékokat. A légbuborékok folyadékkal együtt történő befecskendezése ártalmatlan.
3. A fecskendő több folyadékot tartalmazhat, mint ami Önnek kell. A fecskendő hengerén található beosztást a kezelőorvosa által felírt, pontos Accofil adag beállítására a következőképpen használja: Távolítsa el a felesleges folyadékot a fecskendő dugattyújának lenyomásával. Addig a fecskendőn lévő számig (ml) nyomja a dugattyút, ami megegyezik az előírt adaggal.
4. Még egyszer ellenőrizze, hogy a megfelelő Accofil adag van a fecskendőben.
5. Az előretöltött fecskendő most már használatra kész.

2. ábra

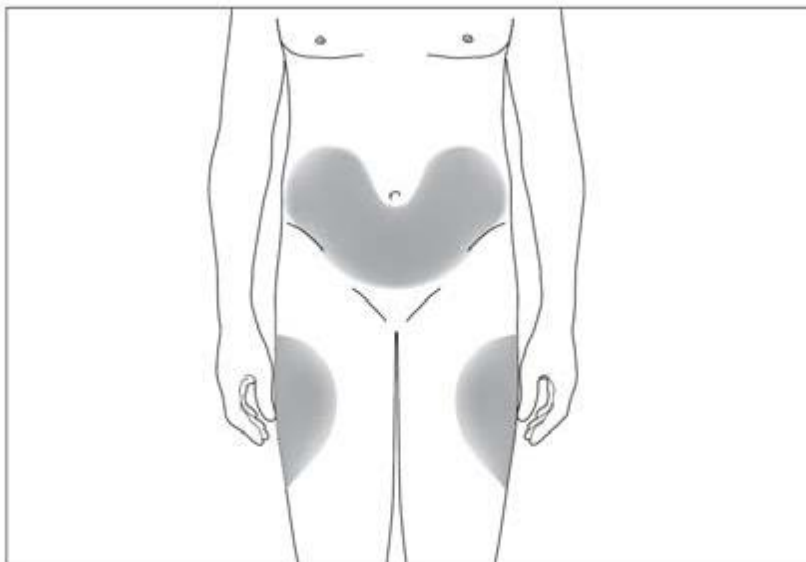


Hová kell beadjam az injekciót?

Az injekció beadásának legmegfelelőbb helyei:

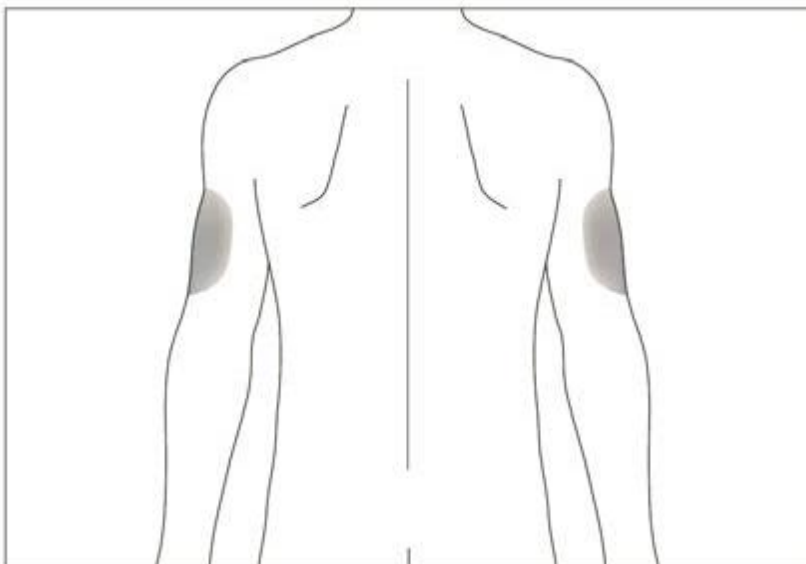
- a comb felső része; és
- a has területe, kivéve a köldök körüli területet (lásd 3. ábra).

3. ábra



Ha valaki más adja be az injekciót Önnek, a felkarok hátsó felszíne is alkalmazható (lásd 4. ábra).

4. ábra



Javasolt naponta váltogatni az injekció beadásának helyét, hogy elkerülhető legyen a beadás helyén esetleg kialakuló fájdalom.

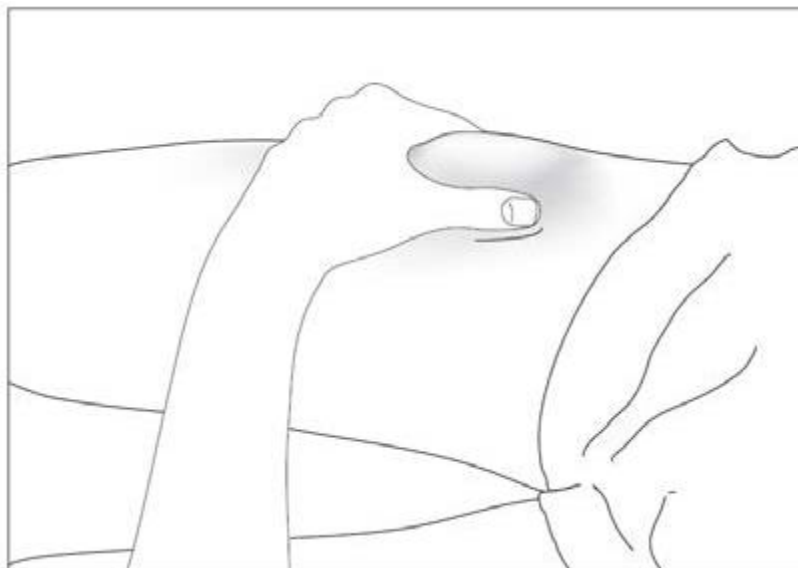
3. lépés: A tű beszúrása

- Egyik kezével finoman csípje össze a bőrt az injekció helyén;
- Másik kezével szúrja a tűt az injekció helyére anélkül, hogy megérintené a dugattyúrúd fejét (45-90°-os szögben) (lásd 6. és 7. ábra).

Hogyan kell beadjam az injekciót?

Az alkoholos törülközővel fertőtlenítse az injekció beadási helyét, majd a bőrt csípje a hüvelyk- és mutatóujja közé, anélkül, hogy összeszorítaná (lásd 5. ábra).

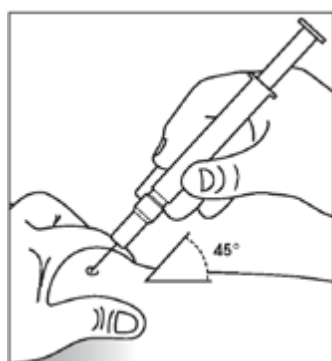
5. ábra



Biztonsági tűvédő nélküli előretöltött fecskendő esetén

- Szúrja bele a tűt teljesen a bőrbe, ahogyan azt a gondozását végző egészségügyi szakember vagy a kezelőorvosa mutatta (lásd 6. ábra).
- Kissé húzza vissza a dugattyút, hogy ellenőrizze, nem szúrt-e át egy véreter. Ha vért lát a fecskendőben, húzza ki a tűt, és szúrja be egy másik helyre.
- Tartsa a bőrét összezsírpva, és közben lassan, egyenletesen nyomja be a dugattyút, amíg a teljes adagot be nem adta, és a dugattyút már nem lehet tovább nyomni. Tartsa benyomva a dugattyút!
- Csak a kezelőorvosa által előírt adagot adja be magának.
- A folyadék befecskendezése után húzza ki a bőrből a tűt, miközben továbbra is nyomva tartja a dugattyút, majd engedje el a bőrt.
- Dobja ki a használt fecskendőt az eldobáshoz használt tartályba. Minden fecskendő csak egy injekció beadására használható fel.

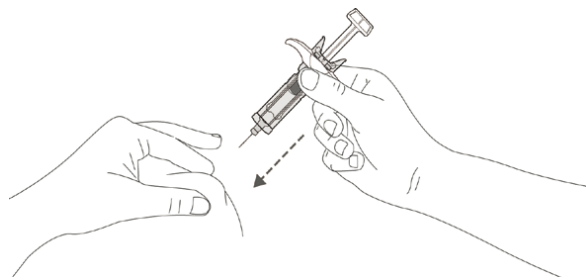
6. ábra



Biztonsági tűvédővel ellátott előretöltött fecskendő esetén

- A tűt teljesen nyomja bele a bőrbe, ahogyan azt kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember mutatta.
- Finoman húzza vissza a dugattyút, ezzel ellenőrizhető, hogy a tű nem szúrt át valamilyen eret. Ha a fecskendőben vért lát, húzza ki a tűt, és szúrja be egy másik helyre.
- Csak a kezelőorvosa által Önnek felírt adagot fecskendezze be, az alábbi utasításokat követve.

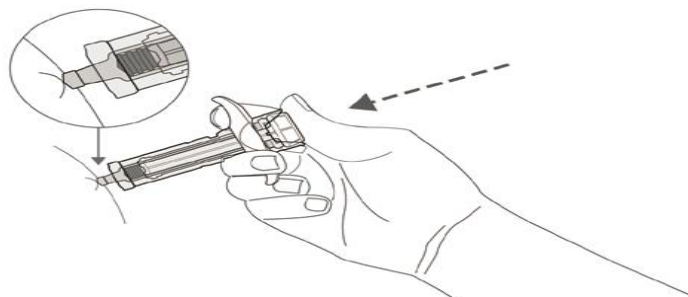
7. ábra



4. lépés: Injekció beadása

Helyezze a hüvelykujját a dugattyúrúd fejére. Nyomja a dugattyút, és **fejtsen ki határozott nyomást** az injekció beadásának végén, hogy biztosítsa a fecskendő teljes kiürítését (lásd 8. ábra). Az injekció befejezéséig tartsa biztosan a bőrt.

8. ábra



5. lépés: Tűszúrás-védelem

A biztonsági rendszer aktiválódik, amint a dugattyúrúd teljesen benyomták:

- Tartsa mozdulatlanul a fecskendőt, és lassan emelje fel a hüvelykujját a dugattyúrúd fejről;
- A dugattyúrúd a hüvelykujjával együtt felfelé mozdul, és a rugó visszahúzza a tűt a beadás helyéről a biztonsági tűvédőbe (lásd 9. ábra).

9. ábra



Ne feledje

Ha bármilyen problémája van, kérjük, ne féljen tanácsot kérni kezelőorvosától vagy a gondozását végző egészségügyi szakembertől!

Hogyan kell kidobni a használt fecskendőket

A biztonsági tűvédő megakadályozza a felhasználás utáni tűszúrásokat, ezért a megsemmisítésre vonatkozóan nincs szükség különleges óvintézkedésre. A fecskendőt a kezelőorvos, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy a gyógyszerész utasításainak megfelelően dobja ki.

Ha az előírtnál több Accofil-t alkalmazott

Ne alkalmazzon nagyobb dózist, mint amit a kezelőorvosa adott Önnek. Ha Ön úgy gondolja, hogy az előírtnál több Accofil-t alkalmazott, a lehető leghamarabb forduljon kezelőorvosához.

Ha elfelejtette alkalmazni az Accofil-t

Ha kihagyott egy injekciót vagy túl keveset adott be, a lehető leghamarabb keresse fel orvosát. Ne alkalmazzon kétszeres adagot az elmulasztott adagok pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze kezelőorvosát, a gondozását végző egészségügyi szakembert vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Amennyiben az alábbiak előfordulnak a kezelés során, **kérjük, azonnal szóljon kezelőorvosának:**

- ha gyengeséggel, vérnyomáseséssel, légzési nehézséggel, arcduzzanattal (anafilaxia), bőrkiütéssel, viszkető kiütéssel (csalánkiütés), arc-, ajak-, száj-, nyelv- vagy torokduzzanattal (angioödéma), illetve nehézlégzéssel (diszpnoé) járó allergiás reakciót tapasztal;
- ha köhög, láza és légzési nehézségei vannak (diszpnoé), mivel ezek az akut respiratorikus distressz szindróma (Acute Respiratory Distress Syndrome - ARDS) jelei lehetnek;
- ha vesekárosodást (glomerulonefritist) tapasztal. Accofil-lel kezelt betegeknél vesekárosodást tapasztaltak. Haladéktalanul értesítse kezelőorvosát, amennyiben arc- vagy bokaduzzanatot, véres vizeletet vagy barna színű vizeletet tapasztal, illetve ha azt veszi észre, hogy a szokásosnál kevesebb a vizelete.
- ha fájdalmat érez a felhas bal oldalán, a bal bordaív alatt vagy a vállcsúcsban, mivel ezek lépproblémát (lépmegnagyobbodást (szplenomegáliát) vagy a lép megrepedését) jelezhetnek.
- ha súlyos, krónikus neutropénia miatt kezelik, és vér van a vizeletében (hematuria). Kezelőorvosa rendszeresen vizeletvizsgálatot végeztethet, ha ezt a mellékhatást tapasztalja, vagy ha fehérje található a vizeletében (proteinuria).
- Amennyiben az alább felsorolt mellékhatások bármelyikét, vagy ezek együttes jelentkezését tapasztalja: duzzanat vagy puffedség, melyhez ritkább vizeletürítés társulhat, légzési nehézség, haspuffadás és teltségérzet, általános fáradtságérzet. Ezek a tünetek általában gyorsan alakulnak ki.

Lehetséges, hogy a tünetek egy állapot, az úgynevezett kapilláriszívárgás-szindróma tünetei. Ilyenkor a hajszálerekből a vér a testbe szivárog, és sürgős orvosi ellátásra van szükség.

- Ha az alábbi tünetek bármely kombinációját tapasztalja:
 - láz, vagy hidegrázás, erőteljes fázás, gyors szívverés, zavartság vagy kábultság érzése, légszomj, erős fájdalom vagy diszkomfort érzés és nyirkos vagy izzadt bőr.

Ezek a tünetek „szepszis” (más néven „vérmérgezés”) állapotát jelezhetik, egy súlyos fertőzést az egész test gyulladásos válaszával, ami életveszélyes lehet és sürgős orvosi beavatkozást igényel.

Az Accofil egyik gyakori mellékhatása az izmokban vagy csontokban jelentkező fájdalom (muszkuloszkeletális fájdalom), amely a szokásos fájdalomcsillapító gyógyszerekkel enyhíthető. Össejt- vagy csontvelőátültetésen áteső betegeknél a graft versus host betegség (GvHD) léphet fel, amely a donorsejtek reakciója az átültetett sejteket befogadó beteg szervezete ellen. Tünetei közé tartozik a tenyéren vagy a talpon megjelenő bőrkiütés, valamint a szájban, a bélben, a májban, a bőrön, a szemén, a tüdőn, a hüvelyben és az ízületekben keletkező fekélyek és sebek.

A normál össejtdonoroknál tapasztalható a fehérvérsejtszám megemelkedése (leukocitózis), valamint a vérlemezkeszám csökkenése, melynek következtében kevésbé képes megalvadni a vére (trombocitopénia). Ezeket kezelőorvosa ellenőrizni fogja.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- hányás;

- hányinger;
- szokatlan hajhullás vagy a haj megritkulása (alopécia);
- fáradtság (kimerültség);
- az emésztőcsatornát a szájnyílástól a végbélnyílásig bélelő nyálkahártyán keletkező sebek és duzzanat (nyálkahártya-gyulladás);
- a vérlemezkeszám csökkenése, melynek következtében kevésbé képes megalvadni a vér (trombocitopénia);
- alacsony vörösvértestszám (vérszegénység);
- láz;
- fejfájás;
- hasmenés;

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- tüdőgyulladás (bronhitisz);
- felső légúti fertőzés;
- húgyúti fertőzés;
- csökkent étvágy;
- alvászavarok (inszomnia);
- szédülés;
- csökkent érzékenység, különösen a bőrben (hipoasztézia);
- bizsergés vagy zsibbadás a kezekben vagy a lábakban (paresztézia);
- alacsony vérnyomás (hipotónia);
- magas vérnyomás (hipertónia);
- köhögés;
- vér felköhögése (hemoptoe);
- fájdalom a szájban és a torokban (orofaringeális fájdalom);
- orrvérzés (episztaxis);
- székrekedés;
- fájdalom a szájban;
- májmegnagyobbodás (hepatomegália);
- kiütés;
- bőrpírosság (eritéma);
- izomgörcs;
- fájdalmas vizeletürítés (dizúria);
- mellkasi fájdalom;
- fájdalom;
- általános gyengeség (aszténia);
- általános rossz közérzet;
- kezek és lábak duzzanata (perifériás ödéma);
- a vérben található bizonyos enzimek szintjének megemelkedése;
- változások a vérkémiiai értékekben;
- transzfúziós reakció.

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- fehérvérsejtszám megemelkedése (leukocitózis);
- allergiás reakció (túlérzékenység);
- a beültetett csontvelő kilökődése (graft-versus-host betegség);
- vér magas húgysavszintje, amely köszvényhez vezethet (hiperurikémia);
- májkárosodás, amit a máj kisméretű ereinek elzáródása okoz (veno-okkluzív betegség);
- a tüdők nehézlégzést okozó működészavara (légzési elégtelenség);
- duzzanat és/vagy folyadék a tüdőkben (tüdővízenyő);
- tüdőgyulladás (intersticiális tüdőbetegség);
- a tüdők kóros röntgenlelete (tüdőinfiltrátumok);
- vérzés a tüdőből;

- az oxigénfelszívódás hiánya a tüdőben (hipoxia);
- pattanásos bőrkiütés (makulopapulózus bőrkiütés);
- a csontok sűrűségének csökkenésével, gyengülésével, törékenyebbé és törésre hajlamosabbá válásával járó betegség (osteoporózis);
- reakció az injekció beadásának helyén.

Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- az aorta (a szívből a testbe vért szállító nagy ér) gyulladása, lásd 2. pont;
- erős fájdalom a csontokban, mellkasban, a belekben vagy az ízületekben (sarlósejtes anémia krízissel);
- hirtelen fellépő, életveszélyes allergiás reakció (anafilaxiás reakció);
- a köszvényhez hasonló ízületi fájdalom és duzzanat (álköszvény);
- változás a szervezet folyadékháztartásának szabályozásában, ami duzzاناتok keletkezését eredményezheti;
- a bőr ereinek gyulladása (kután vaszkulitisz);
- lázzal járó, szilvaszínű, a bőrből kiemelkedő, fájdalmas elváltozások a végtagokon, néha az arcon és a nyakon (Sweet-szindróma);
- a reumás ízületi gyulladás rosszabbodása;
- a vizelet szokatlan megváltozása;
- csökkent csontsűrűség;
- véresejtek képződése a csontvelőn kívül (extramedulláris hemopoézis).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Accofil-t tárolni?

Ez a gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A fecskendő címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő EXP után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C - 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fecskendő kivehető a hűtőszekrényből és szobahőmérsékleten (de legfeljebb 25 °C-on) tartható egy alkalommal, ami a címkén feltüntetett lejárati időn belül befejeződik, de maximum 15 napig tart. Ezen időtartam végén a készítményt nem szabad visszatenni a hűtőbe, és meg kell semmisíteni!

A fénytől való védelem érdekében a fecskendőt tartsa a dobozában.

Ne alkalmazza az Accofil-t, ha zavaros, elszíneződött, vagy részecskéket észlel benne.

Ne tegye vissza a tűvédőt a használt tűre, mert véletlenül megsúrhatja magát. Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Accofil?

- A készítmény hatóanyaga a filgrasztim. Minden egyes előretöltött fecskendő 48 millió E (480 mikrogramm) filgrasztimot tartalmaz 0,5 ml-ben, ami megfelel 0,96 mg/ml-nek.
- Egyéb összetevők az ecetsav, nátrium-hidroxid, szorbit (E420), poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz.

Milyen az Accofil külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Accofil tiszta, színtelen oldatos injekció vagy infúzió a hengeres részen 0,1 ml-től 1 ml-ig terjedően 1/40 nyomtatott térfogatbeosztással és tűvel ellátott előretöltött fecskendőben. Minden egyes előretöltött fecskendő 0,5 ml oldatot tartalmaz.

Az Accofil 1, 3, 5, 7 és 10 db előretöltött fecskendőt tartalmazó kiszerelésben, előre rögzített biztonsági tűvédővel vagy anélkül, és alkoholos törlőkendőkkel.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / 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

EL

Win Medica A.E.

Tel: +30 210 7488 821

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak:

Az Accofil nem tartalmaz semmilyen tartósítószer. A lehetséges mikrobiális szennyeződések miatt az Accofil fecskendők szigorúan egyszer használatos eszközök.

Az Accofil fagypont alatti hőmérsékletre való legfeljebb 48 óráig tartó véletlen lehűtése nincs negatív hatással az Accofil stabilitására. Ha a készítmény több mint 48 óráig volt fagyasztva, vagy ha egynél többször fagyasztották le, akkor az Accofil NEM használható.

A granulocita-kolónia stimuláló faktorok nyomon követésének javítása érdekében a beadott készítmény nevét (Accofil) és gyártási számát egyértelműen fel kell jegyezni a beteg kórlapjára.

Az Accofil nem hígítható nátrium-klorid-oldattal. Ez a gyógyszer kizárólag az alábbiakban felsorolt gyógyszerekkel keverhető. A hígított filgrasztim üvegen és műanyagon is adszorbeálódhat, kivéve azokat az eseteket, amikor a hígítást az alábbiakban leírtaknak megfelelően végezték.

Szükség esetén az Accofil 5%-os glükóz-oldatban hígítható. Semmi esetre sem javasolt 0,2 millió E (2 mikrogramm) per ml alatti végső koncentrációra hígítani.

Az oldatot felhasználás előtt meg kell nézni. Csak részecskementes, tiszta oldatot szabad felhasználni.

Azoknál a filgrasztimmal kezelt betegeknél, akiknek a készítményt 1,5 millió E/ml-nél (15 mikrogramm/ml) alacsonyabb koncentrációban adják, a 2 mg/ml-es végső koncentráció eléréséig humán szérum albumint (HSA) kell az oldathoz adni. Például: 20 ml-es végső injekciós térfogat mellett a 30 millió E-nél (300 mikrogramm) kevesebb összdózisú filgrasztimhoz 0,2 ml 200 mg/ml (20%) koncentrációjú humán albumin oldatot kell adni.

5%-os glükóz-oldatban hígítva az Accofil már kompatibilis üveggel, különböző műanyagokkal, köztük PVC-vel, poliolefinnel (polipropilén és polietilén kopolimerje) és polipropilén anyagokkal.

Hígítás után

Elkészítése után a hígított oldatos infúzió $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten 30 órán át igazoltan megőrzi kémiai és fizikai stabilitását. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnali felhasználásra, a felhasználó felelős a felbontás utáni tárolás időtartamáért és a felhasználás előtti tárolási körülményekért, ami szokásos esetben $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten nem haladhatja meg a 30 órát, kivéve, ha a hígítást ellenőrzött, validált aszeptikus körülmények között végezték el.

Az előretöltött fecskendő alkalmazása biztonsági tűvédővel

A biztonsági tűvédő a tűszúrás okozta sérülések elkerülése érdekében az injekció beadása után elfedi a tűt. Ez nem befolyásolja a fecskendő normál használatát. Nyomja a dugattyút, és **fejtsen ki határozott nyomást** az injekció beadásának végén, hogy biztosítsa a fecskendő teljes kiürítését. Az injekció befejezéséig tartsa biztosan a bőrt. Tartsa mozdulatlanul a fecskendőt, és lassan emelje fel a hüvelykujját a dugattyúrúd fejről. A dugattyúrúd a hüvelykujjával együtt felfelé mozdul, és a rugó visszahúzza a tűt a beadás helyéről a biztonsági tűvédőbe.

Az előretöltött fecskendő alkalmazása biztonsági tűvédő nélkül

A dózist a szokásos módon adja be.

Ne használja az előretöltött fecskendőt, ha kemény felületre esett.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Accofil 12 millió E/0,2 ml (0,6 mg/ml) oldatos injekció/infúzió előretöltött fecskendőben filgrasztim

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, a gondozását végző egészségügyi szakemberhez vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Accofil és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Accofil alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Accofil-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Accofil-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Accofil és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az Accofil

Az Accofil egy fehérvérsejt növekedési faktor (granulocita-kolónia stimuláló faktor) és a gyógyszerek olyan csoportjába tartozik, amelyeket citokineknek neveznek. A növekedési faktorkok fehérvérsejt, amelyeket természetesen a szervezet állít elő, de gyógyszerként való felhasználásra biotechnológiai úton is előállíthatók. Az Accofil úgy hat, hogy több fehérvérsejt képzésére készíti a csontvelőt.

Több okból is bekövetkezhet a fehérvérsejtek számának csökkenése (neutropénia), amelynek következtében szervezete kevésbé ellenállóvá válik a fertőzésekkel szemben. Az Accofil az új fehérvérsejtek gyors termelődésére serkenti a csontvelőt.

Az Accofil az alább felsorolt állapotokban alkalmazható:

- kemoterápiás kezelést követően a fehérvérsejtek számának növelésére a fertőzések megelőzése érdekében;
- csontvelő-átültetést követően a fehérvérsejtek számának növelésére a fertőzések megelőzése érdekében;
- nagy dózisú kemoterápiás kezelést megelőzően annak érdekében, hogy a csontvelő több össejtet termeljen, amely összegyűjthető és a kezelését követően visszajuttatható. Ezt levehetik Öntől vagy egy donortól. Az össejtek ezt követően visszajutnak a csontvelőbe, ahol vérsejteket termelnek;
- a fehérvérsejtek számának növelésére a fertőzések megelőzése érdekében, ha Ön súlyos, krónikus neutropéniában szenved;
- előrehaladott HIV fertőzésben szenvedő betegeknél a fertőzések kockázatának csökkentésére

2. Tudnivalók az Accofil alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Accofil-t

- Ha allergiás a filgrasztimra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Accofil alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

A kezelés előtt beszéljen kezelőorvosával, **ha Önnél fennáll az alábbiak valamelyike:**

- sarlósejtes vérszegénység; mivel az Accofil sarlósejtes vérszegénységet okozhat;
- csonttritkulás (csontbetegség).

Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha az Accofil-kezelés során az alábbiakat tapasztalja:

- fájdalom a has bal felső részén, a bal bordakosár alatt vagy a bal vállcsúcsnál (ezek a lép megnagyobbodására (szplenomegáliára) vagy repedésére utalhatnak);
- szokatlan vérzést vagy véraláfutást észlel (ezek a csökkent vérlemezkeszámmra (trombocitopéniára) utaló tünetek lehetnek), amely összefüggésben állhat a csökkent véralvadási képességgel);
- hirtelen megjelenő, allergiára utaló jelek, például kiütés, viszketés vagy csalánkiütés, az arc, az ajkak, a nyelv vagy más testrészek duzzanata, légszomj, sípoló légzés vagy légzési nehézség, mivel ezek súlyos allergiás reakció (hiperszenzitivitás) jelei lehetnek.
- megduzzad az arca vagy a bokája, vér jelenik meg a vizeletében vagy barna színű vizeletet ürít, illetve ha azt veszi észre, hogy a szokásosnál kevesebb vizelete van (glomerulonefritisz).
- az aorta (a szívből a testbe vért szállító nagy ér) gyulladásának tüneteit, amelyet ritkán jelentettek daganatos betegeknél és egészséges donoroknál. A tünetek közé tartozhat a láz, a hasi fájdalom, a rossz közérzet, a hátfájás és az emelkedett gyulladásos markerek. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha ezeket a tüneteket észleli.

A filgrasztimra adott válasz megszűnése

Amennyiben azt tapasztalja, hogy szervezete filgrasztim-kezelésre adott válasza megszűnt vagy nem marad fenn tartósan, kezelőorvosa kivizsgálja, mi lehet ennek az oka. Lehetséges, hogy szervezete a filgrasztim hatását semlegesítő ellenanyagokat termel.

Elképzelhető, hogy kezelőorvosa szoros megfigyelés alá helyezi Önt – erről a betegtájékoztató 4. pontjában olvashat.

Amennyiben Ön súlyos krónikus neutropéniában szenved, fennállhat Önnél a vérrák (leukémia, mielodiszpláziás szindróma (MDS)) kialakulásának a kockázata. Beszéljen kezelőorvosával a vérrák kialakulásának kockázatáról és arról, hogy milyen vizsgálatokat kell elvégezni. Ha Önnél vérrák alakul ki vagy valószínű ennek bekövetkezése, nem alkalmazhatja az Accofil-t, kivéve, ha kezelőorvosa ezt az utasítást adta.

Amennyiben Ön össejtdonor, életkorának 16 és 60 év között kell lennie.

Különösen figyeljen oda a fehérvérsejteket stimuláló egyéb készítményekre

Az Accofil a fehérvérsejtek termelődését serkentő készítmények családjába tartozó gyógyszer. Az Önt kezelő egészségügyi szakembernek mindig fel kell jegyezni, pontosan melyik készítményt használja Ön.

Egyéb gyógyszerek és az Accofil

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás

Az Accofil-t nem vizsgálták terhes vagy szoptató nőknél.

Az Accofil terhesség alatti alkalmazása nem ajánlott.

Fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön:

- terhes vagy szoptat,
- ha úgy gondolja, hogy terhes, vagy
- gyermeket szeretne.

Ha teherbe esik az Accofil-kezelés ideje alatt, kérjük, értesítse kezelőorvosát.

Ha a kezelőorvosa nem tanácsolja másképpen, hagyja abba a szoptatást, ha Accofil-t használ.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Accofil kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ez a gyógyszer szédülést okozhat. Javasoljuk, hogy az Accofil alkalmazása után várjon egy kis ideig, hogy kiderüljön, hogy érzi magát, mielőtt gépjárművet vezetne vagy gépeket kezelne.

Az Accofil nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz előretöltött fecskendőnként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Az Accofil szorbitot tartalmaz

Ez a gyógyszer mililiterenként 50 mg szorbitot tartalmaz. A szorbit fruktózforrás. Ha Ön (vagy gyermeke) az örökletes fruktóz intoleranciának nevezett ritka genetikai betegségben szenved, Önnél (vagy gyermekénél) nem alkalmazhatják ezt a gyógyszert. Az örökletes fruktóz intoleranciában szenvedő betegek nem tudják lebontani a gyógyszerben található fruktózt, ami súlyos mellékhatásokhoz vezethet.

A gyógyszer alkalmazása előtt tájékoztassa kezelőorvosát arról, hogy Ön (vagy gyermeke) örökletes fruktóz intoleranciában szenved, vagy ha gyermeke nem fogyaszthat cukros ételeket vagy italokat, mert rosszul érzi magát, hány vagy olyan kellemetlen tünetek jelentkeznek nála, mint a haspuffadás, gyomorgörcs vagy hasmenés.

Természetes gumival (latex) szembeni allergia. Az előretöltött fecskendő tűvédője száraz, természetes gumit tartalmaz (egy latex-származék), amely súlyos allergiás reakciókat okozhat.

3. Hogyan kell alkalmazni az Accofil-t?

Ezt a gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, a gondozását végző egészségügyi szakembert vagy gyógyszerészét.

Hogyan adják be az Accofil-t és mennyit kell belőle beadni?

Az Accofil-t rendszerint naponta alkalmazzák közvetlenül a bőr alatti szövetbe juttatott injekcióként (ez szubkután injekcióként ismert). Naponta lassú injekcióként vénába is adható (ez intravénás infúzióként ismert). A szokásos adag a betegségeitől és a súlyától függően változik. A kezelőorvosa tájékoztatja Önt arról, hogy mennyi Accofil-t alkalmazzon.

A kemoterápia után csontvelő-transzplantációra szoruló betegek:

Az első adag Accofil-jét rendszerint legalább 24 órával a kemoterápiát követően és legalább 24 órával

a csontvelő-transzplantációját követően kapja meg.

Önt vagy az Önt gondozókat megtaníthatják arra, hogyan adják be a szubkután injekciót, így Ön az otthonában folytathatja a kezelését. Mindezt ugyanakkor nem szabad megkísérelni addig, amíg az egészségügyi személyzet először erre megfelelően meg nem tanítja Önt.

Mennyi ideig kell alkalmazni az Accofil-t?

Az Accofil-t addig kell alkalmaznia, amíg a fehérvérsejtszáma vissza nem tér a normál szintre. Szervezetének fehérvérsejtszám-ellenőrzésére rendszeres vérvizsgálatokat fognak Önnél elvégezni. Kezelőorvosa tájékoztatja Önt arról, mennyi ideig kell alkalmaznia az Accofil-t.

Alkalmazás gyermekeknél

Az Accofil-t kemoterápiát kapó vagy nagyon alacsony fehérvérsejtszámú (neutropéniás) gyermekek kezelésére alkalmazzák. A kemoterápiát kapó gyermekeknél az adagolása a felnőttekével megegyező.

Információk az öninjekciózásról

Ez a rész információkat tartalmaz arról, hogyan adja be magának az Accofil injekciót. Fontos, hogy ne próbálja beadni magának az injekciót addig, amíg kezelőorvosától vagy a gondozását végző egészségügyi szakembertől nem kapta meg az ehhez szükséges speciális képzést. Ha nem biztos abban, hogyan kell beadnia saját magának a készítményt vagy bármilyen egyéb kérdése van, kérjen segítséget kezelőorvosától vagy a gondozását végző egészségügyi szakembertől.

Hogyan fecskendezem be magamnak az Accofil készítményt?

Az injekciót közvetlenül a bőr alá kell beadnia magának. A befecskendezésnek ezt a módját szubkután injekciónak nevezik. Az injekciót minden nap körülbelül ugyanabban az időben kell beadnia magának.

Szükséges eszközök

A szubkután injekció beadásához szükséges eszközök:

- egy Accofil előretöltött fecskendő;
- alkoholos vagy más törlőkendő.

Mit kell tennem, mielőtt beadom magamnak az Accofil szubkután injekciót?

Gondoskodjon arról, hogy a tűvédő a fecskendőn maradjon addig, amikor már felkészült az injekció beadására.

- a. Vegye ki az Accofil előretöltött fecskendőt a hűtőszekrényből.
- b. Ellenőrizze az előretöltött fecskendő címkéjén látható lejárati időt (EXP). Ne használja fel a készítményt, ha a feltüntetett hónap utolsó napja már elmúlt, ha a készítményt több mint 15 napon keresztül hűtőszekrényen kívül tartotta, illetve ha az valamely egyéb módon elvesztette szavatosságát.
- c. Ellenőrizze az Accofil oldat küllemét. Tiszta és színtelen folyadéknak kell lennie. Tilos felhasználni a készítményt, ha szilárd részecskék láthatók benne.
- d. Kevésbé kellemetlen az injekció, ha az előretöltött fecskendőt 30 percig állni hagyja, hogy szobahőmérsékletűre melegedjen, vagy a fecskendőt pár percig óvatosan a kezében tartja. Semmilyen más módon ne próbálja felmelegíteni az Accofil injekciót (pl. **ne** tegye mikrohullámú sütőbe vagy forró vízbe).
- e. **Alaposan mosson kezet.**
- f. Keressen egy kényelmes, jól megvilágított helyet, és minden szükséges eszközt helyezzen elérhető közelségbe (az Accofil előretöltött fecskendőt és az alkoholos törlőkendőt).

Hogyan készítsem elő az Accofil injekciót?

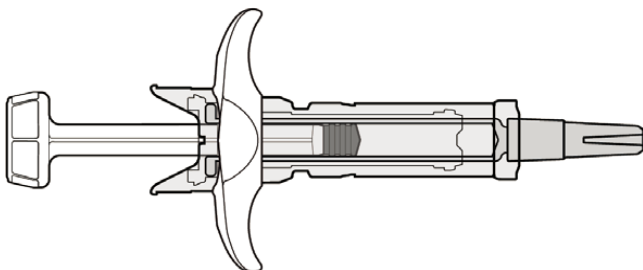
Az Accofil befecskendezése előtt a következőket kell tennie:

Ne használja az előretöltött fecskendőt, ha kemény felületre esett.

1. lépés: A rendszer sértetlenségének ellenőrzése

Győződjön meg arról, hogy a rendszer sértetlen. Ne használja a gyógyszert, ha bármilyen sérülést (a fecskendő vagy a biztonsági tűvédő törését) vagy kilazult alkatrészeket lát, és ha a biztonsági tűvédő a 9 ábrán látható biztonsági pozícióban van használat előtt, mert ez azt jelenti, hogy a rendszert már használták. Általánosságban elmondható, hogy a gyógyszert nem szabad alkalmazni, ha nem az 1. ábrán látható módon néz ki. Ha nem használható, dobja a gyógyszert egy biológiailag veszélyes, éles hulladékok gyűjtésére szolgáló tartályba.

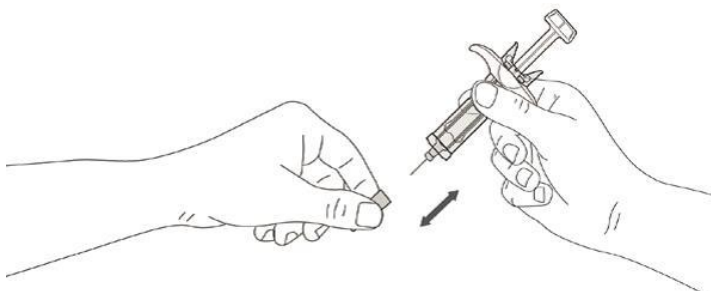
1. ábra



2. lépés: A tűvédő eltávolítása

1. Távolítsa el a védőkupakot a 2. ábrán látható módon. Tartsa a tűvédő testét az egyik kezében a tű végét önmagától elfelé tartva, anélkül, hogy megérintené a dugattyú rúdját. Másik kezével egyenesen húzza le a tű kupakját. Eltávolítás után dobja a tű kupakját egy biológiailag veszélyes, éles hulladékok gyűjtésére szolgáló tartályba.
2. Előfordulhat, hogy apró légbuborékok vannak az előretöltött fecskendőben. A befecskendezés előtt nem kell eltávolítani a légbuborékokat. A légbuborékok folyadékkal együtt történő befecskendezése ártalmatlan.
3. A fecskendő több folyadékot tartalmazhat, mint ami Önnek kell. A fecskendő hengerén található beosztást a kezelőorvosa által felírt, pontos Accofil adag beállítására a következőképpen használja: Távolítsa el a felesleges folyadékot a fecskendő dugattyújának lenyomásával. Addig a fecskendőn lévő számig (ml) nyomja a dugattyút, ami megegyezik az előírt adaggal.
4. Még egyszer ellenőrizze, hogy a megfelelő Accofil adag van a fecskendőben.
5. Az előretöltött fecskendő most már használatra kész.

2. ábra

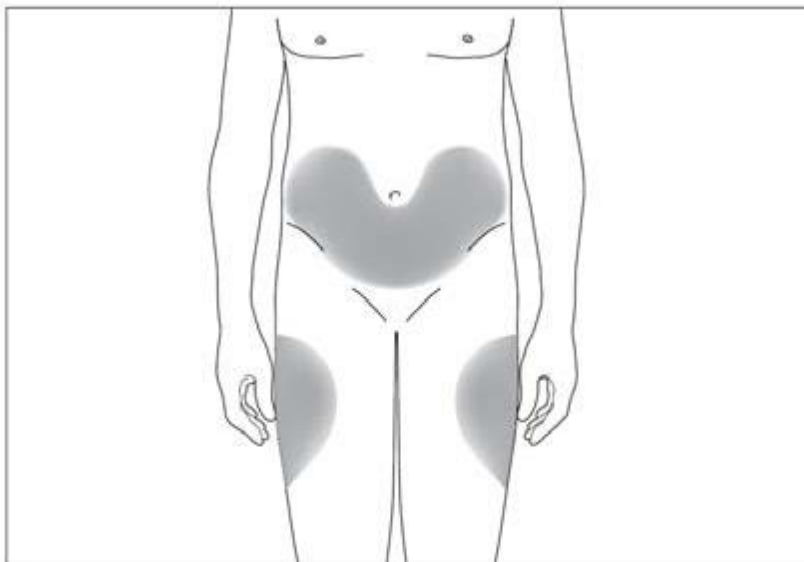


Hová kell beadjam az injekciót?

Az injekció beadásának legmegfelelőbb helyei:

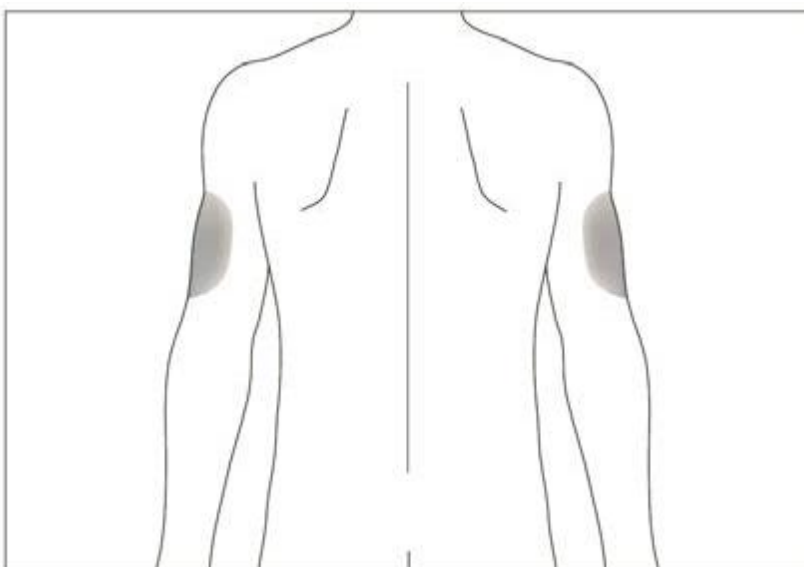
- a comb felső része; és
- a has területe, kivéve a köldök körüli területet (lásd 3. ábra).

3. ábra



Ha valaki más adja be az injekciót Önnek, a felkarok hátsó felszíne is alkalmazható (lásd 4. ábra).

4. ábra



Javasolt naponta változtatni az injekció beadásának helyét, hogy elkerülhető legyen a beadás helyén esetleg kialakuló fájdalom.

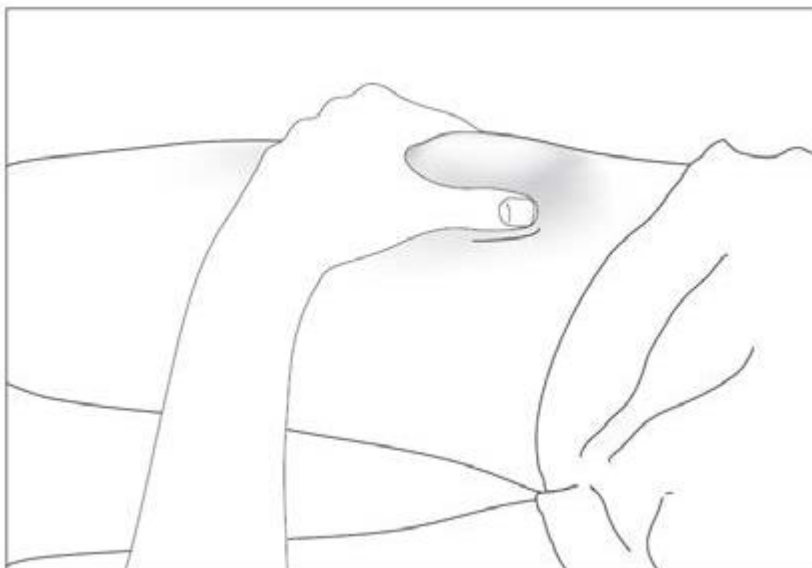
3. lépés: A tű beszúrása

- Egyik kezével finoman csípje össze a bőrt az injekció helyén;
- Másik kezével szúrja a tűt az injekció helyére anélkül, hogy megérintené a dugattyúrúd fejét (45-90°-os szögben) (lásd 6. és 7. ábra).

Hogyan kell beadjam az injekciót?

Az alkoholos törlőkendővel fertőtlenítse az injekció beadási helyét, majd a bőrt csípje a hüvelyk- és mutatóujja közé, anélkül, hogy összeszorítaná (lásd 5. ábra).

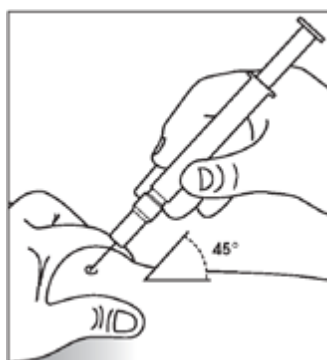
5. ábra



Biztonsági tűvédő nélküli előretöltött fecskendő esetén

- Szúrja bele a tűt teljesen a bőrbe, ahogyan azt a gondozását végző egészségügyi szakember vagy a kezelőorvosa mutatta (lásd 6. ábra).
- Kissé húzza vissza a dugattyút, hogy ellenőrizze, nem szúrt-e át egy véreret. Ha vért lát a fecskendőben, húzza ki a tűt, és szúrja be egy másik helyre.
- Tartsa a bőrt összecsiszpve, és közben lassan, egyenletesen nyomja be a dugattyút, amíg a teljes adagot be nem adta, és a dugattyút már nem lehet tovább nyomni. Tartsa benyomva a dugattyút!
- Csak a kezelőorvosa által előírt adagot adja be magának.
- A folyadék befecskendezése után húzza ki a bőrből a tűt, miközben továbbra is nyomva tartja a dugattyút, majd engedje el a bőrt.
- Dobja ki a használt fecskendőt az eldobáshoz használt tartályba. Minden fecskendő csak egy injekció beadására használható fel.

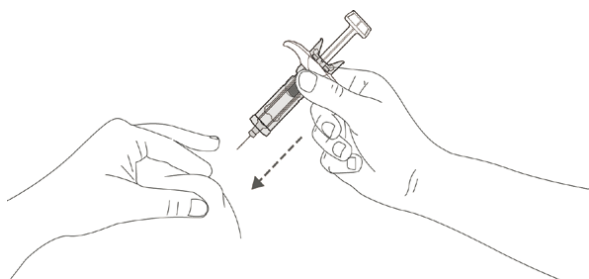
6. ábra



Biztonsági tűvédővel ellátott előretöltött fecskendő esetén

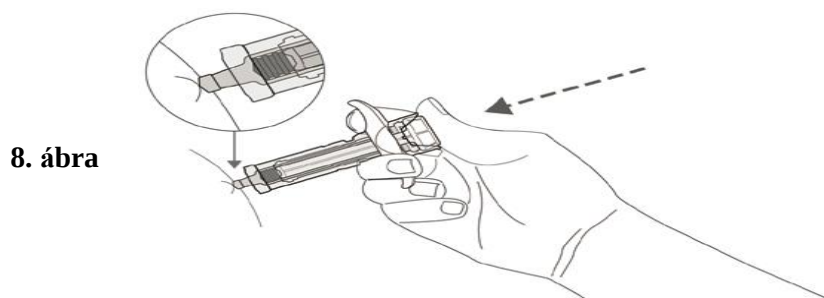
- A tűt teljesen nyomja bele a bőrbe, ahogyan azt kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember mutatta.
- Finoman húzza vissza a dugattyút, ezzel ellenőrizhető, hogy a tű nem szúrt át valamilyen eret. Ha a fecskendőben vért lát, húzza ki a tűt, és szúrja be egy másik helyre.
- Csak a kezelőorvosa által Önnek felírt adagot fecskendezze be, az alábbi utasításokat követve.

7. ábra



4. lépés: Injekció beadása

Helyezze a hüvelykujját a dugattyúrúd fejére. Nyomja a dugattyút, és **fejtsen ki határozott nyomást** az injekció beadásának végén, hogy biztosítsa a fecskendő teljes kiürítését (lásd 8. ábra). Az injekció befejezéséig tartsa biztosan a bőrt.



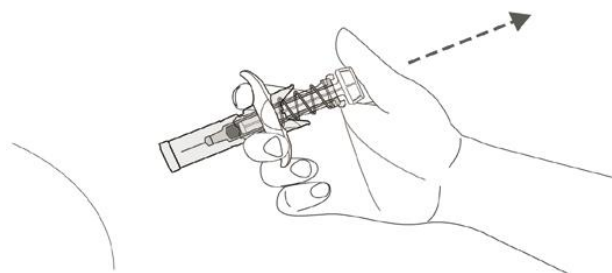
8. ábra

5. lépés: Tűszűrés-védelem

A biztonsági rendszer aktiválódik, amint a dugattyúrúd teljesen benyomták:

- Tartsa mozdulatlanul a fecskendőt, és lassan emelje fel a hüvelykujját a dugattyúrúd fejről;
- A dugattyúrúd a hüvelykujjával együtt felfelé mozdul, és a rugó visszahúzza a tűt a beadás helyéről a biztonsági tűvédőbe (lásd 9. ábra).

9. ábra



Ne feledje

Ha bármilyen problémája van, kérjük, ne féljen tanácsot kérni kezelőorvosától vagy a gondozását végző egészségügyi szakembertől!

Hogyan kell kidobni a használt fecskendőket

A biztonsági tűvédő megakadályozza a felhasználás utáni tűszűrésokat, ezért a megsemmisítésre vonatkozóan nincs szükség különleges óvintézkedésre. A fecskendőt a kezelőorvos, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy a gyógyszerész utasításainak megfelelően dobja ki.

Ha az előírtnál több Accofil-t alkalmazott

Ne alkalmazzon nagyobb dózist, mint amit a kezelőorvosa adott Önnek. Ha Ön úgy gondolja, hogy az

előírtnál több Accofil-t alkalmazott, a lehető leghamarabb forduljon kezelőorvosához.

Ha elfelejtette alkalmazni az Accofil-t

Ha kihagyott egy injekciót vagy túl keveset adott be, a lehető leghamarabb keresse fel orvosát. Ne alkalmazzon kétszeres adagot az elmulasztott adagok pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, a gondozását végző egészségügyi szakembert vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Amennyiben az alábbiak előfordulnak a kezelés során, kérjük, **azonnal szóljon kezelőorvosának:**

- ha gyengeséggel, vérnyomáseséssel, légzési nehézséggel, arcduzzanattal (anafilaxia), bőrkiütéssel, viszkető kiütéssel (csalánkiütés), arc-, ajak-, száj-, nyelv- vagy torokduzzanattal (angioödéma), illetve nehézlégzéssel (diszpnoé) járó allergiás reakciót tapasztal;
- ha köhög, láza és légzési nehézségei vannak (diszpnoé), mivel ezek az akut respiratorikus distressz szindróma (Acute Respiratory Distress Syndrome - ARDS) jelei lehetnek;
- Ha vesekárosodást (glomerulonefritist) tapasztal. Accofil-lel kezelt betegeknél vesekárosodást tapasztaltak. Haladéktalanul értesítse kezelőorvosát, amennyiben arc- vagy bokaduzzanatot, véres vizeletet vagy barna színű vizeletet tapasztal, illetve, ha azt veszi észre, hogy a szokásosnál kevesebb a vizelete.
- ha fájdalmat érez a felhas bal oldalán, a bal bordaív alatt vagy a vállcsúcsban, mivel ezek lépproblémát (lépmegnagyobbodást (szplenomegáliát) vagy a lép megrepedését) jelezhetnek.
- ha súlyos, krónikus neutropénia miatt kezelik, és vér van a vizeletében (hematuria). Kezelőorvosa rendszeresen vizeletvizsgálatot végeztethet, ha ezt a mellékhatást tapasztalja, vagy ha fehérje található a vizeletében (proteinuria).
- Amennyiben az alább felsorolt mellékhatások bármelyikét, vagy ezek együttes jelentkezését tapasztalja: duzzanat vagy puffedség, melyhez ritkább vizeletürítés társulhat, légzési nehézség, haspuffadás és teltségérzet, általános fáradtságérzet. Ezek a tünetek általában gyorsan alakulnak ki.

Lehetséges, hogy a tünetek egy állapot, az úgynevezett kapilláriszívárgás-szindróma tünetei. Ilyenkor a hajszálerekből a vér a testbe szivárog, és sürgős orvosi ellátásra van szükség.

- Ha az alábbi tünetek bármely kombinációját tapasztalja:
 - láz vagy hidegrázás, erőteljes fázás, gyors szívverés, zavartság vagy kábultság érzése, légszomj, erős fájdalom vagy diszkomfort érzés és nyirkos vagy izzadt bőr.

Ezek a tünetek „szepszis” (más néven „vérmérgezés”) állapotát jelezhetik, egy súlyos fertőzést az egész test gyulladásos válaszával, ami életveszélyes lehet és sürgős orvosi beavatkozást igényel.

Az Accofil egyik gyakori mellékhatása az izmokban vagy csontokban jelentkező fájdalom (muszkuloskeletális fájdalom), amely a szokásos fájdalomcsillapító gyógyszerekkel enyhíthető. Össejt- vagy csontvelőátültetésen áteső betegeknél a graft versus host betegség (GvHD) léphet fel, amely a donorsejtek reakciója az átültetett sejteket befogadó beteg szervezete ellen. Tünetei közé tartozik a tenyéren vagy a talpon megjelenő bőrkiütés, valamint a szájban, a bélben, a májban, a bőrön, a szemén, a tüdőn, a hüvelyben és az ízületekben keletkező fekélyek és sebek.

A normál őssejtdonoroknál tapasztalható a fehérvérsejtszám megemelkedése (leukocitózis), valamint a vérlemezkeszám csökkenése, melynek következtében kevésbé képes megalvadni a vére (trombocitopénia). Ezeket kezelőorvosa ellenőrizni fogja.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- hányás;
- hányinger;
- szokatlan hajhullás vagy a haj megritkulása (alopécia);
- fáradtság (kimerültség);
- az emésztőcsatornát a szájnyílástól a végbélnyílásig bélelő nyálkahártyán keletkező sebek és duzzanat (nyálkahártya-gyulladás);
- a vérlemezkeszám csökkenése, melynek következtében kevésbé képes megalvadni a vér (trombocitopénia);
- alacsony vörösvértestszám (vérszegénység);
- láz;
- fejfájás;
- hasmenés.

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- tüdőgyulladás (bronhitisz);
- felső légúti fertőzés;
- húgyúti fertőzés;
- csökkent étvágy;
- alvászavarok (inszomnia);
- szédülés;
- csökkent érzékenység, különösen a bőrben (hipoasztézia);
- bizsergés vagy zsibbadás a kezekben vagy a lábakban (parestézia);
- alacsony vérnyomás (hipotónia);
- magas vérnyomás (hipertónia);
- köhögés;
- vér felköhögése (hemoptoe);
- fájdalom a szájban és a torokban (orofaringeális fájdalom);
- orrvérzés (episztaxis);
- székrekedés;
- fájdalom a szájban;
- májmegnagyobbodás (hepatomegalia);
- kiütés;
- bőrpírosság (eritéma);
- izomgörcs;
- fájdalmas vizeletürítés (dizúria);
- mellkasi fájdalom;
- fájdalom;
- általános gyengeség (aszténia);
- általános rossz közérzet;
- kezek és lábak duzzanata (perifériás ödéma);
- a vérben található bizonyos enzimek szintjének megemelkedése;
- változások a vérkémiiai értékekben;
- transzfúziós reakció.

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- fehérvérsejtszám megemelkedése (leukocitózis);
- allergiás reakció (túlérzékenység);
- a beültetett csontvelő kilökődése (graft-versus-host betegség);
- vér magas húgysavszintje, amely köszvényhez vezethet (hiperurikémia);
- májkárosodás, amit a máj kisméretű ereinek elzáródása okoz (veno-okkluzív betegség);
- a tüdők nehézlégzést okozó működészavara (légzési elégtelenség);
- duzzanat és/vagy folyadék a tüdőkben (tüdővizényő);
- tüdőgyulladás (intersticiális tüdőbetegség);

- a tüdők kóros röntgenlelete (tüdőinfiltrátumok);
- vérzés a tüdőből;
- az oxigénfelszívódás hiánya a tüdőben (hipoxia);
- pattanásos bőrkiütés (makulopapulózus bőrkiütés);
- a csontok sűrűségének csökkenésével, gyengülésével, törékenyebbé és törésre hajlamosabbá válásával járó betegség (osteoporózis);
- reakció az injekció beadásának helyén.

Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- az aorta (a szívből a testbe vért szállító nagy ér) gyulladása, lásd 2. pont;
- erős fájdalom a csontokban, mellkasban, a belekben vagy az ízületekben (sarlósejtes anémia krízissel);
- hirtelen fellépő, életveszélyes allergiás reakció (anafilaxiás reakció);
- a köszvényhez hasonló ízületi fájdalom és duzzanat (álköszvény);
- változás a szervezet folyadékháztartásának szabályozásában, ami duzzanatok keletkezését eredményezheti;
- a bőr ereinek gyulladása (után vaszkulitisz);
- lázzal járó, szilvaszínű, a bőrből kiemelkedő, fájdalmas elváltozások a végtagokon, néha az arcon és a nyakon (Sweet-szindróma);
- a reumás ízületi gyulladás rosszabbodása;
- a vizelet szokatlan megváltozása;
- csökkent csontsűrűség;
- vörsejtek képződése a csontvelőn kívül (extramedulláris hemopoézis).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Accofil-t tárolni?

Ez a gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A fecskendő címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő EXP után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C - 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fecskendő kivehető a hűtőszekrényből és szobahőmérsékleten (de legfeljebb 25 °C-on) tartható egy alkalommal, ami a címkén feltüntetett lejárati időn belül befejeződik, de maximum 15 napig tart. Ezen időtartam végén a készítményt nem szabad visszatenni a hűtőbe, és meg kell semmisíteni!

A fénytől való védelem érdekében a fecskendőt tartsa a dobozában.

Ne alkalmazza az Accofil-t, ha zavaros, elszíneződött, vagy részecskéket észlel benne.

Ne tegye vissza a tűvédőt a használt tűre, mert véletlenül megszúrhatja magát. Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Accofil?

- A készítmény hatóanyaga a filgrasztim. Minden egyes előretöltött fecskendő 12 millió E (120 mikrogramm) filgrasztimot tartalmaz 0,2 ml-ben, ami megfelel 0,6 mg/ml-nek.
- Egyéb összetevők az ecetsav, nátrium-hidroxid, szorbit (E420), poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz.

Milyen az Accofil külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Accofil tiszta, színtelen oldatos injekció vagy infúzió a hengeres részen 0,1 ml-től 1 ml-ig terjedően 1/40 nyomtatott térfogatbeosztással és tűvel ellátott előretöltött fecskendőben. Minden egyes előretöltött fecskendő 0,2 ml oldatot tartalmaz.

Az Accofil 1, 3, 5, 7 és 10 db előretöltött fecskendőt tartalmazó kiszerelésben, előre rögzített biztonsági tűvédővel vagy anélkül, és alkoholos törlőkendővel.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / 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

EL

Win Medica A.E.

Tel: +30 210 7488 821

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak:

Az Accofil nem tartalmaz semmilyen tartósítószer. A lehetséges mikrobiális szennyeződések miatt az Accofil fecskendők szigorúan egyszer használatos eszközök.

Az Accofil fagypont alatti hőmérsékletre való, legfeljebb 48 óráig tartó véletlen lehűtése nincs negatív hatással az Accofil stabilitására. Ha a készítmény több mint 48 óráig volt fagyasztva, vagy ha egyenlő

többször fagyasztották le, akkor az Accofil NEM használható.

A granulocita-kolónia stimuláló faktorok nyomon követésének javítása érdekében a beadott készítmény nevét (Accofil) és gyártási számát egyértelműen fel kell jegyezni a beteg kórlapjára.

Az Accofil nem hígítható nátrium-klorid-oldattal. Ez a gyógyszer kizárólag az alábbiakban felsorolt gyógyszerekkel keverhető. A hígított filgrasztim üvegen és műanyagon is adszorbeálódhat, kivéve azokat az eseteket, amikor a hígítást az alábbiakban leírtaknak megfelelően végezték.

Szükség esetén az Accofil 5%-os glükóz-oldatban hígítható. Semmi esetre sem javasolt 0,2 millió E (2 mikrogramm) per ml alatti végső koncentrációra hígítani.

Az oldatot felhasználás előtt meg kell nézni. Csak részecskementes, tiszta oldatot szabad felhasználni.

Azoknál a filgrasztimmal kezelt betegeknél, akiknek a készítményt 1,5 millió E/ml-nél (15 mikrogramm/ml) alacsonyabb koncentrációban adják, a 2 mg/ml-es végső koncentráció eléréséig humán szérum albumint (HSA) kell az oldathoz adni. Például: 20 ml-es végső injekciós térfogat mellett a 30 millió E-nél (300 mikrogramm) kevesebb összdózisú filgrasztimhoz 0,2 ml 200 mg/ml (20%) koncentrációjú humán albumin oldatot kell adni.

5%-os glükóz-oldatban hígítva az Accofil már kompatibilis üveggel, különböző műanyagokkal, köztük PVC-vel, poliolefinnel (polipropilén és polietilén kopolimerje) és polipropilén anyagokkal.

Hígítás után

Elkészítése után a hígított oldatos infúzió $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten 30 órán át igazoltan megőrzi kémiai és fizikai stabilitását. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnali felhasználásra, a felhasználó felelős a felbontás utáni tárolás időtartamáért és a felhasználás előtti tárolási körülményekért, ami szokásos esetben $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten nem haladhatja meg a 30 órát, kivéve, ha a hígítást ellenőrzött, validált aszeptikus körülmények között végezték el.

Az előretöltött fecskendő alkalmazása biztonsági tűvédővel

A biztonsági tűvédő a tűszúrás okozta sérülések elkerülése érdekében az injekció beadása után elfedi a tűt. Ez nem befolyásolja a fecskendő normál használatát. Nyomja a dugattyút, és **fejtsen ki határozott nyomást** az injekció beadásának végén, hogy biztosítsa a fecskendő teljes kiürítését. Az injekció befejezéséig tartsa biztosan a bőrt. Tartsa mozdulatlanul a fecskendőt, és lassan emelje fel a hüvelykujját a dugattyúrúd fejről. A dugattyúrúd a hüvelykujjával együtt felfelé mozdul, és a rugó visszahúzza a tűt a beadás helyéről a biztonsági tűvédőbe.

Az előretöltött fecskendő alkalmazása biztonsági tűvédő nélkül

A dózist a szokásos módon adja be.

Ne használja az előretöltött fecskendőt, ha kemény felületre esett.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

**Accofil 70 millió E/0,73 ml (0,96 mg/ml) oldatos injekció/infúzió előretöltött fecskendőben
filgrasztim**

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, a gondozását végző egészségügyi szakemberhez vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Accofil és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Accofil alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Accofil-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Accofil-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Accofil és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az Accofil

Az Accofil egy fehérvérsejt növekedési faktor (granulocita-kolónia stimuláló faktor) és a gyógyszerek olyan csoportjába tartozik, amelyeket citokineknek neveznek. A növekedési faktorok fehérvérsejtet, amelyeket természetesen a szervezet állít elő, de gyógyszerként való felhasználásra biotechnológiai úton is előállíthatók. Az Accofil úgy hat, hogy több fehérvérsejt képzésére készíti a csontvelőt.

Több okból is bekövetkezhet a fehérvérsejtek számának csökkenése (neutropénia), amelynek következtében szervezete kevésbé ellenállóvá válik a fertőzésekkel szemben. Az Accofil arra serkenti a csontvelőt (azt a szövetet, ahol az új vérsejtek termelődnek), hogy több fehérvérsejtet termeljen, amelyek segítenek a fertőzések leküzdésében.

Az Accofil az alább felsorolt állapotokban alkalmazható:

- kemoterápiás kezelést követően a fehérvérsejtek számának növelésére a fertőzések megelőzése érdekében;
- csontvelő-átültetést követően a fehérvérsejtek számának növelésére a fertőzések megelőzése érdekében;
- nagy dózisú kemoterápiás kezelést megelőzően annak érdekében, hogy a csontvelő több őssejtet termeljen, amely összegyűjthető és a kezelését követően visszajuttatható. Ezt levehetik Öntől vagy egy donortól. Az őssejtek ezt követően visszajutnak a csontvelőbe, ahol vérsejteket termelnek;
- a fehérvérsejtek számának növelésére a fertőzések megelőzése érdekében, ha Ön súlyos, krónikus neutropéniában szenved;
- előrehaladott HIV fertőzésben szenvedő betegeknél a fertőzések kockázatának csökkentésére

2. Tudnivalók az Accofil alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Accofil-t

- Ha allergiás a filgrasztimra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Accofil alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

A kezelés előtt beszéljen kezelőorvosával, **ha Önnél fennáll az alábbiak valamelyike:**

- sarlósejtes vérszegénység; mivel az Accofil sarlósejtes vérszegénységet okozhat;
- csonttritkulás (csontbetegség).

Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha az Accofil-kezelés során az alábbiakat tapasztalja:

- fájdalom a has bal felső részén, a bal bordakosár alatt vagy a bal vállcsúcsnál (ezek a lép megnagyobbodására (szplenomegáliára) vagy repedésére utalhatnak);
- szokatlan vérzést vagy véraláfutást észlel (ezek a csökkent vérlemezkeszámmra (trombocitopéniára) utaló tünetek lehetnek), amely összefüggésben állhat a csökkent véralvadási képességgel;
- hirtelen megjelenő, allergiára utaló jelek, például kiütés, viszketés vagy csalánkiütés, az arc, az ajkak, a nyelv vagy más testrészek duzzanata, légszomj, sípoló légzés vagy légzési nehézség, mivel ezek súlyos allergiás reakció (hiperszenzitivitás) jelei lehetnek.
- megduzzad az arca vagy a bokája, vér jelenik meg a vizeletében vagy barna színű vizeletet ürít, illetve ha azt veszi észre, hogy a szokásosnál kevesebb vizelete van (glomerulonefritisz).
- az aorta (a szívből a testbe vért szállító nagy ér) gyulladásának tüneteit, amelyet ritkán jelentettek daganatos betegeknél és egészséges donoroknál. A tünetek közé tartozhat a láz, a hasi fájdalom, a rossz közérzet, a hátfájás és az emelkedett gyulladásos markerek. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha ezeket a tüneteket észleli.

A filgrasztimra adott válasz megszűnése

Amennyiben azt tapasztalja, hogy szervezete filgrasztim-kezelésre adott válasza megszűnt vagy nem marad fenn tartósan, kezelőorvosa kivizsgálja, mi lehet ennek az oka. Lehetséges, hogy szervezete a filgrasztim hatását semlegesítő ellenanyagokat termel.

Elképzeltető, hogy kezelőorvosa szoros megfigyelés alá helyezi Önt – erről a betegtájékoztató 4. pontjában olvashat.

Amennyiben Ön súlyos krónikus neutropéniában szenved, fennállhat Önnél a vérrák (leukémia, mielodiszpláziás szindróma (MDS)) kialakulásának a kockázata. Beszéljen kezelőorvosával a vérrák kialakulásának kockázatáról és arról, hogy milyen vizsgálatokat kell elvégezni. Ha Önnél vérrák alakul ki vagy valószínű ennek bekövetkezése, nem alkalmazhatja az Accofil-t, kivéve, ha kezelőorvosa ezt az utasítást adta.

Amennyiben Ön öszejtdonor, életkorának 16 és 60 év között kell lennie.

Különösen figyeljen oda a fehérvérsejteket stimuláló egyéb készítményekre

Az Accofil a fehérvérsejtek termelődését serkentő készítmények családjába tartozó gyógyszer. Az Önt kezelő egészségügyi szakembernek mindig fel kell jegyezni, pontosan melyik készítményt használja Ön.

Egyéb gyógyszerek és az Accofil

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás

Az Accofil-t nem vizsgálták terhes vagy szoptató nőknél.

Az Accofil terhesség alatti alkalmazása nem ajánlott.

Fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön:

- terhes vagy szoptat,
- ha úgy gondolja, hogy terhes, vagy
- gyermeket szeretne.

Ha teherbe esik az Accofil-kezelés ideje alatt, kérjük, értesítse kezelőorvosát.

Ha a kezelőorvosa nem tanácsolja másképpen, hagyja abba a szoptatást, ha Accofil-t használ.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Accofil kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ez a gyógyszer szédülést okozhat. Javasoljuk, hogy az Accofil alkalmazása után várjon egy kis ideig, hogy kiderüljön, hogy érzi magát, mielőtt gépjárművet vezetne vagy gépeket kezelne.

Az Accofil nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz előretöltött fecskendőnként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Az Accofil szorbitot tartalmaz

Ez a gyógyszer milliliterenként 50 mg szorbitot tartalmaz. A szorbit fruktózforrás. Ha Ön (vagy gyermeke) az örökletes fruktóz intoleranciának nevezett ritka genetikai betegségben szenved, Önnél (vagy gyermekénél) nem alkalmazhatják ezt a gyógyszert. Az örökletes fruktóz intoleranciában szenvedő betegek nem tudják lebontani a gyógyszerben található fruktózt, ami súlyos mellékhatásokhoz vezethet.

A gyógyszer alkalmazása előtt tájékoztassa kezelőorvosát arról, hogy Ön (vagy gyermeke) örökletes fruktóz intoleranciában szenved, vagy ha gyermeke nem fogyaszthat cukros ételeket vagy italokat, mert rosszul érzi magát, hány vagy olyan kellemetlen tünetek jelentkeznek nála, mint a haspuffadás, gyomorgörcs vagy hasmenés.

Természetes gumival (latex) szembeni allergia. Az előretöltött fecskendő tűvédője száraz, természetes gumit tartalmaz (egy latex-származék), amely súlyos allergiás reakciókat okozhat.

3. Hogyan kell alkalmazni az Accofil-t?

Ezt a gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Hogyan adják be az Accofil-t és mennyit kell belőle beadni?

Az Accofil-t rendszerint naponta alkalmazzák közvetlenül a bőr alatti szövetbe juttatott injekcióként (ez szubkután injekcióként ismert). Naponta lassú injekcióként vénába is adható (ez intravénás infúzióként ismert). A szokásos adag a betegségétől és a súlyától függően változik. A kezelőorvosa tájékoztatja Önt arról, hogy mennyi Accofil-t alkalmazzon.

A kemoterápia után csontvelő-transzplantációra szoruló betegek:

Az első adag Accofil-jét rendszerint legalább 24 órával a kemoterápiát követően és legalább 24 órával a csontvelő-transzplantációját követően kapja meg.

Önt vagy az Önt gondozókat megtaníthatják arra, hogyan adják be a szubkután injekciót, így Ön az otthonában folytathatja a kezelését. Mindezt ugyanakkor nem szabad megkísérelni addig, amíg az egészségügyi személyzet először erre megfelelően meg nem tanítja Önt.

Mennyi ideig kell alkalmazni az Accofil-t?

Az Accofil-t addig kell alkalmaznia, amíg a fehérvérsejtszáma vissza nem tér a normál szintre. Szervezetének fehérvérsejtszám-ellenőrzésére rendszeres vérvizsgálatokat fognak Önnél elvégezni. Kezelőorvosa tájékoztatja Önt arról, mennyi ideig kell alkalmaznia az Accofil-t.

Alkalmazás gyermekeknél

Az Accofil-t kemoterápiát kapó vagy nagyon alacsony fehérvérsejtszámú (neutropeniás) gyermekek kezelésére alkalmazzák. A kemoterápiát kapó gyermekeknél az adagolása a felnőttekével megegyező.

Információk az öninjekciózásról

Ez a rész információkat tartalmaz arról, hogyan adja be magának az Accofil injekciót. Fontos, hogy ne próbálja beadni magának az injekciót addig, amíg kezelőorvosától vagy a gondozását végző egészségügyi szakembertől nem kapta meg az ehhez szükséges speciális képzést. Ha nem biztos abban, hogyan kell beadnia saját magának a készítményt vagy bármilyen egyéb kérdése van, kérjen segítséget kezelőorvosától vagy a gondozását végző egészségügyi szakembertől.

Hogyan fecskendezem be magamnak az Accofil készítményt?

Az injekciót közvetlenül a bőr alá kell beadnia magának. A befecskendezésnek ezt a módját szubkután injekciónak nevezik. Az injekciót minden nap körülbelül ugyanabban az időben kell beadnia magának.

Szükséges eszközök

A szubkután injekció beadásához szükséges eszközök:

- egy Accofil előretöltött fecskendő;
- alkoholos vagy más törlőkendő.

Mit kell tennem, mielőtt beadom magamnak az Accofil szubkután injekciót?

Gondoskodjon arról, hogy a tűvédő a fecskendőn maradjon addig, amikor már felkészült az injekció beadására.

- a. Vegye ki az Accofil előretöltött fecskendőt a hűtőszekrényből.
- b. Ellenőrizze az előretöltött fecskendő címkéjén látható lejáratí időt (EXP). Ne használja fel a készítményt, ha a feltüntetett hónap utolsó napja már elmúlt, ha a készítményt több mint 15 napon keresztül hűtőszekrényen kívül tartotta, illetve ha az valamely egyéb módon elveszítette szavatosságát.
- c. Ellenőrizze az Accofil oldat küllemét. Tiszta és színtelen folyadéknak kell lennie. Tilos felhasználni a készítményt, ha szilárd részecskék láthatók benne.
- d. Kevésbé kellemetlen az injekció, ha az előretöltött fecskendőt 30 percig állni hagyja, hogy szobahőmérsékletre melegedjen, vagy a fecskendőt pár percig óvatosan a kezében tartja. Semmilyen más módon ne próbálja felmelegíteni az Accofil injekciót (pl. **ne** tegye mikrohullámú sütőbe vagy forró vízbe).
- e. **Alaposan mosson kezet.**
- f. Keressen egy kényelmes, jól megvilágított helyet, és minden szükséges eszközt helyezzen elérhető közelségbe (az Accofil előretöltött fecskendőt és az alkoholos törlőkendőt).

Hogyan készítsem elő az Accofil injekciót?

Az Accofil befecskendezése előtt a következőket kell tennie:

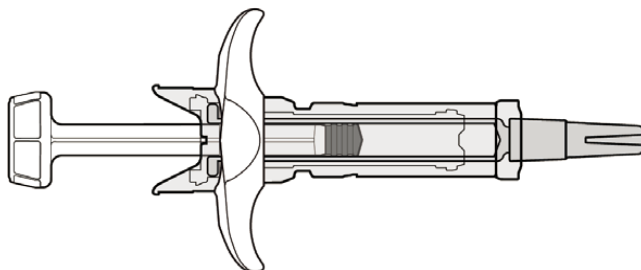
Ne használja az előretöltött fecskendőt, ha kemény felületre esett.

1. lépés: A rendszer sértetlenségének ellenőrzése

Győződjön meg arról, hogy a rendszer sértetlen. Ne használja a gyógyszert, ha bármilyen sérülést (a

fecskendő vagy a biztonsági tűvédő törését) vagy kilazult alkatrészeket lát, és ha a biztonsági tűvédő a 9. ábrán látható biztonsági pozícióban van használat előtt, mert ez azt jelenti, hogy a rendszert már használták. Általánosságban elmondható, hogy a gyógyszert nem szabad alkalmazni, ha nem az 1. ábrán látható módon néz ki. Ha nem használható, dobja a gyógyszert egy biológiailag veszélyes, éles hulladékok gyűjtésére szolgáló tartályba.

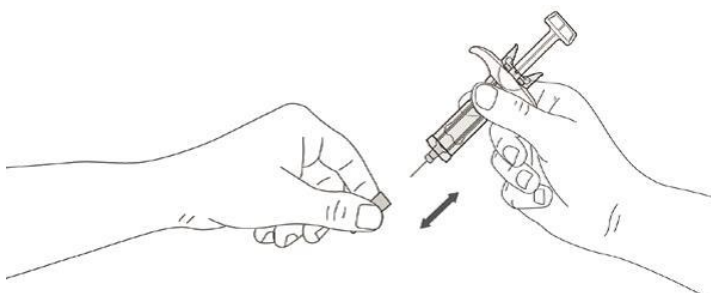
1. ábra



2. lépés: A tűvédő eltávolítása

1. Távolítsa el a védőkupakot a 2. ábrán látható módon. Tartsa a tűvédő testét az egyik kezében a tű végét önmagától elfelé tartva, anélkül, hogy megérintené a dugattyú rúdját. Másik kezével egyenesen húzza le a tű kupakját. Eltávolítás után dobja a tű kupakját egy biológiailag veszélyes, éles hulladékok gyűjtésére szolgáló tartályba.
2. Előfordulhat, hogy apró légbuborékok vannak az előretöltött fecskendőben. A befecskendezés előtt nem kell eltávolítani a légbuborékokat. A légbuborékok folyadékkal együtt történő befecskendezése ártalmatlan.
3. A fecskendő több folyadékot tartalmazhat, mint ami Önnek kell. A fecskendő hengerén található beosztást a kezelőorvosa által felírt, pontos Accofil adag beállítására a következőképpen használja: Távolítsa el a felesleges folyadékot a fecskendő dugattyújának lenyomásával. Addig a fecskendőn lévő számig (ml) nyomja a dugattyút, ami megegyezik az előírt adaggal.
4. Még egyszer ellenőrizze, hogy a megfelelő Accofil adag van a fecskendőben.
5. Az előretöltött fecskendő most már használatra kész.

2. ábra

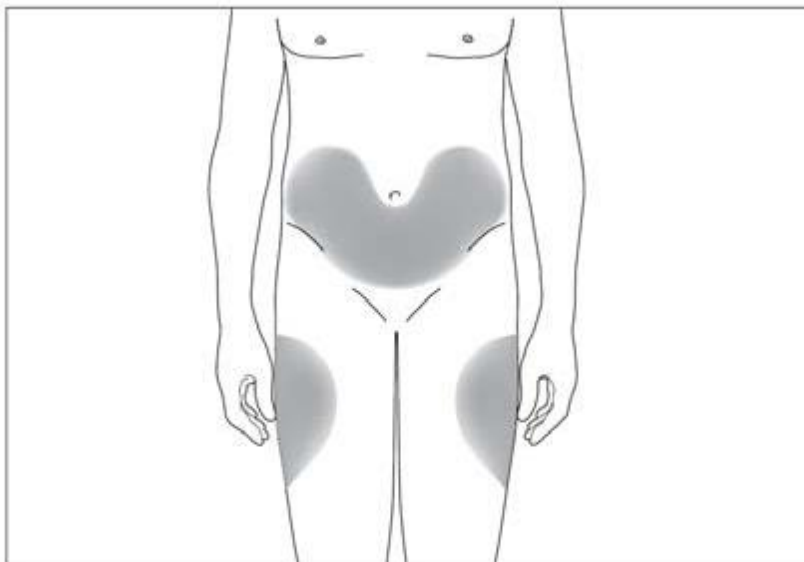


Hová kell beadjam az injekciót?

Az injekció beadásának legmegfelelőbb helyei:

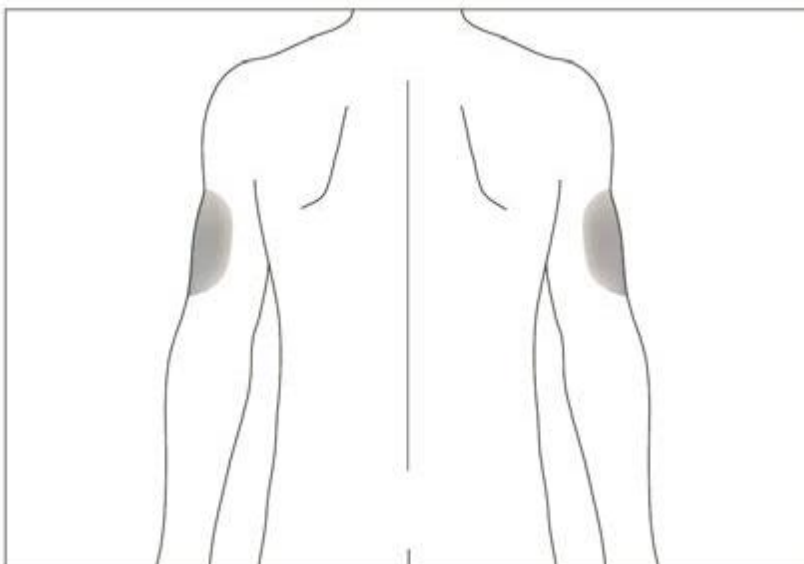
- a comb felső része; és
- a has területe, kivéve a köldök körüli területet (lásd 3. ábra).

3. ábra



Ha valaki más adja be az injekciót Önnek, a felkarok hátsó felszíne is alkalmazható (lásd 4. ábra).

4. ábra



Javasolt naponta változtatni az injekció beadásának helyét, hogy elkerülhető legyen a beadás helyén esetleg kialakuló fájdalom.

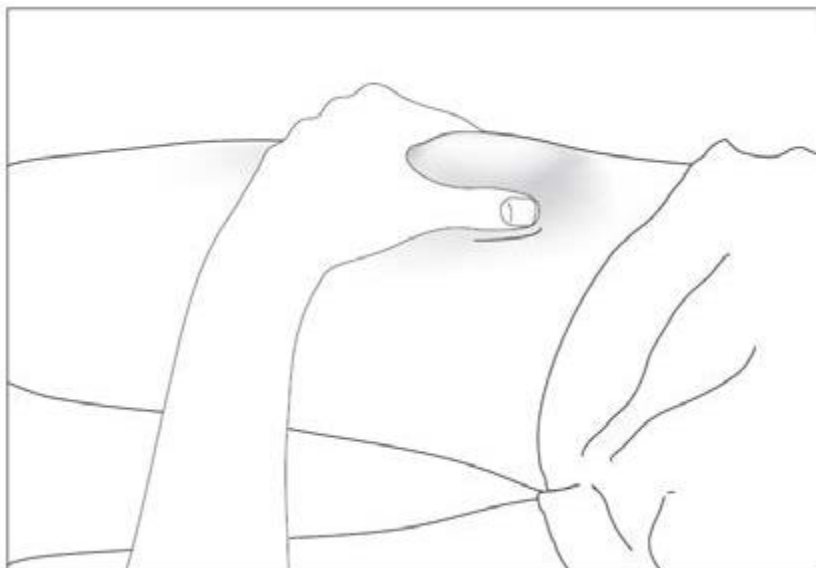
3. lépés: A tű beszúrása

- Egyik kezével finoman csípje össze a bőrt az injekció helyén;
- Másik kezével szúrja a tűt az injekció helyére anélkül, hogy megérintené a dugattyúrúd fejét (45-90°-os szögben) (lásd 6. és 7. ábra).

Hogyan kell beadjam az injekciót?

Az alkoholos törlőkendővel fertőtlenítse az injekció beadási helyét, majd a bőrt csípje a hüvelyk- és mutatóujja közé, anélkül, hogy összeszorítaná (lásd 5. ábra).

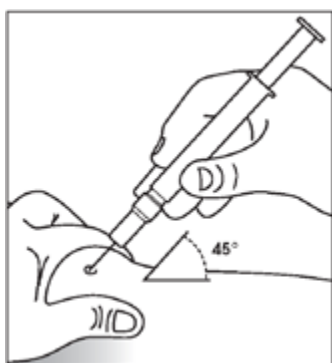
5. ábra



Biztonsági tűvédő nélküli előretöltött fecskendő esetén

- Szúrja bele a tűt teljesen a bőrbe, ahogyan azt a gondozását végző egészségügyi szakember vagy a kezelőorvosa mutatta (lásd 6. ábra).
- Kissé húzza vissza a dugattyút, hogy ellenőrizze, nem szúrt-e át egy véreret. Ha vért lát a fecskendőben, húzza ki a tűt, és szúrja be egy másik helyre.
- Tartsa a bőrét összezsípvé, és közben lassan, egyenletesen nyomja be a dugattyút, amíg a teljes adagot be nem adta, és a dugattyút már nem lehet tovább nyomni. Tartsa benyomva a dugattyút!
- Csak a kezelőorvosa által előírt adagot adja be magának.
- A folyadék befecskendezése után húzza ki a bőrből a tűt, miközben továbbra is nyomva tartja a dugattyút, majd engedje el a bőrt.
- Dobja ki a használt fecskendőt az eldobáshoz használt tartályba. Minden fecskendő csak egy injekció beadására használható fel.

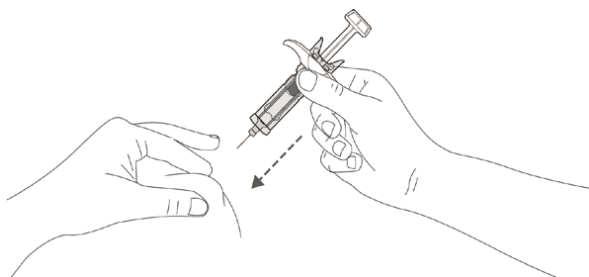
6. ábra



Biztonsági tűvédővel ellátott előretöltött fecskendő esetén

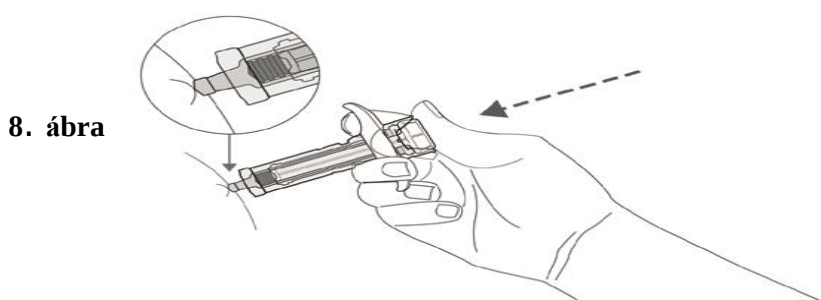
- A tűt teljesen nyomja bele a bőrbe, ahogyan azt kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember mutatta.
- Finoman húzza vissza a dugattyút, ezzel ellenőrizhető, hogy a tű nem szúrt át valamilyen eret. Ha a fecskendőben vért lát, húzza ki a tűt, és szúrja be egy másik helyre.
- Csak a kezelőorvosa által Önnek felírt adagot fecskendezze be, az alábbi utasításokat követve.

7. ábra



4. lépés: Injekció beadása

Helyezze a hüvelykujját a dugattyúrúd fejére. Nyomja a dugattyút, és **fejtsen ki határozott nyomást** az injekció beadásának végén, hogy biztosítsa a fecskendő teljes kiürítését (lásd 8. ábra). Az injekció befejezéséig tartsa biztosan a bőrt.



5. lépés: Tűszűrés-védelem

A biztonsági rendszer aktiválódik, amint a dugattyúrúd teljesen benyomták:

- Tartsa mozdulatlanul a fecskendőt, és lassan emelje fel a hüvelykujját a dugattyúrúd fejéről;
- A dugattyúrúd a hüvelykujjával együtt felfelé mozdul, és a rugó visszahúzza a tűt a beadás helyéről a biztonsági tűvédőbe (lásd 9. ábra).

9. ábra



Ne feledje

Ha bármilyen problémája van, kérjük, ne féljen tanácsot kérni kezelőorvosától vagy a gondozását végző egészségügyi szakembertől!

Hogyan kell kidobni a használt fecskendőket

A biztonsági tűvédő megakadályozza a felhasználás utáni tűszúrásokat, ezért a megsemmisítésre vonatkozóan nincs szükség különleges óvintézkedésre. A fecskendőt a kezelőorvos, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy a gyógyszerész utasításainak megfelelően dobja ki.

Ha az előírtnál több Accofil-t alkalmazott

Ne alkalmazzon nagyobb dózist, mint amit a kezelőorvosa adott Önnek. Ha Ön úgy gondolja, hogy az előírtnál több Accofil-t alkalmazott, a lehető leghamarabb forduljon kezelőorvosához.

Ha elfelejtette alkalmazni az Accofil-t

Ha kihagyott egy injekciót vagy túl keveset adott be, a lehető leghamarabb keresse fel orvosát. Ne alkalmazzon kétszeres adagot az elmulasztott adagok pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze kezelőorvosát, a gondozását végző egészségügyi szakembert vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Amennyiben az alábbiak előfordulnak a kezelés során, **kérjük, azonnal szóljon kezelőorvosának:**

- ha gyengeséggel, vérnyomáseséssel, légzési nehézséggel, arcduzzanattal (anafilaxia), bőrkiütéssel, viszkető kiütéssel (csalánkiütés), arc-, ajak-, száj-, nyelv- vagy torokduzzanattal (angioödéma), illetve nehézlégzéssel (diszpnoé) járó allergiás reakciót tapasztal;
- ha köhög, láza és légzési nehézségei vannak (diszpnoé), mivel ezek az akut respiratorikus distressz szindróma (Acute Respiratory Distress Syndrome - ARDS) jelei lehetnek;
- Ha vesekárosodást (glomerulonefritist) tapasztal. Accofil-lel kezelt betegeknél vesekárosodást tapasztaltak. Haladéktalanul értesítse kezelőorvosát, amennyiben arc- vagy bokaduzzanatot, véres vizeletet vagy barna színű vizeletet tapasztal, illetve ha azt veszi észre, hogy a szokásosnál kevesebb a vizelete.
- ha fájdalmat érez a felhas bal oldalán, a bal bordaív alatt vagy a vállcsúcsban, mivel ezek lépproblémát (lépmegnagyobbodást (szplenomegáliát) vagy a lép megrepedését) jelezhetnek.
- ha súlyos, krónikus neutropénia miatt kezelik, és vér van a vizeletében (hematuria). Kezelőorvosa rendszeresen vizeletvizsgálatot végeztethet, ha ezt a mellékhatást tapasztalja, vagy ha fehérje található a vizeletében (proteinuria).
- Amennyiben az alább felsorolt mellékhatások bármelyikét, vagy ezek együttes jelentkezését tapasztalja: duzzanat vagy puffedség, melyhez ritkább vizeletürítés társulhat, légzési nehézség, haspuffadás és teltségérzet, általános fáradtságérzet. Ezek a tünetek általában gyorsan alakulnak ki.

Lehetséges, hogy a tünetek egy állapot, az úgynevezett kapilláriszivárgás-szindróma tünetei. Ilyenkor a hajszálerekből a vér a testbe szivárog, és sürgős orvosi ellátásra van szükség.

- Ha az alábbi tünetek bármely kombinációját tapasztalja:
 - láz, vagy hidegrázás, erőteljes fázás, gyors szívverés, zavartság vagy kábultság érzése, légszomj, erős fájdalom vagy diszkomfort érzés és nyirkos vagy izzadt bőr.

Ezek a tünetek „szepszis” (más néven „vérmérgezés”) állapotát jelezhetik, egy súlyos fertőzést az egész test gyulladásos válaszával, ami életveszélyes lehet és sürgős orvosi beavatkozást igényel.

Az Accofil egyik gyakori mellékhatása az izmokban vagy csontokban jelentkező fájdalom (muszkuloskeletális fájdalom), amely a szokásos fájdalomcsillapító gyógyszerekkel enyhíthető. Össejt- vagy csontvelőátültetésen áteső betegeknél a graft versus host betegség (GvHD) léphet fel, amely a donorsejtek reakciója az átültetett sejteket befogadó beteg szervezete ellen. Tünetei közé tartozik a tenyéren vagy a talpon megjelenő bőrkiütés, valamint a szájban, a bélben, a májban, a bőrön, a szemén, a tüdőn, a hüvelyben és az ízületekben keletkező fekélyek és sebek.

A normál össejtdonoroknál tapasztalható a fehérvérsejtszám megemelkedése (leukocitózis), valamint a vérlemezkeszám csökkenése, melynek következtében kevésbé képes megalvadni a vére (trombocitopénia). Ezeket kezelőorvosa ellenőrizni fogja.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- hányás;
- hányinger;
- szokatlan hajhullás vagy a haj megritkulása (alopécia);
- fáradtság (kimerültség);
- az emésztőcsatornát a szájnyílástól a végbélnyílásig bélelő nyálkahártyán keletkező sebek és duzzanat (nyálkahártya-gyulladás);
- a vérlemezkeszám csökkenése, melynek következtében kevésbé képes megalvadni a vér (trombocitopénia);
- alacsony vörösvértestszám (vérszegénység);
- láz;
- fejfájás;
- hasmenés;

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- tüdőgyulladás (bronhitisz);
- felső légúti fertőzés;
- húgyúti fertőzés;
- csökkent étvágy;
- alvászavarok (inszomnia);
- szédülés;
- csökkent érzékenység, különösen a bőrben (hipoasztézia);
- bizsergés vagy zsibbadás a kezekben vagy a lábakban (parestézia);
- alacsony vérnyomás (hipotónia);
- magas vérnyomás (hipertónia);
- köhögés;
- vér felköhögése (hemoptoe);
- fájdalom a szájban és a torokban (orofaringeális fájdalom);
- orrvérzés (episztaxis);
- székrekedés;
- fájdalom a szájban;
- májmegnagyobbodás (hepatomegalia);
- kiütés;
- bőrpírosság (eritéma);
- izomgörcs;
- fájdalmas vizeletürítés (dizúria);
- mellkasi fájdalom;
- fájdalom;
- általános gyengeség (aszténia);
- általános rossz közérzet;
- kezek és lábak duzzanata (perifériás ödéma);
- a vérben található bizonyos enzimek szintjének megemelkedése;
- változások a vérkémiái értékekben;
- transzfúziós reakció.

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- fehérvérsejtszám megemelkedése (leukocitózis);
- allergiás reakció (túlérzékenység);
- a beültetett csontvelő kilökődése (graft-versus-host betegség);
- vér magas húgysavszintje, amely köszvényhez vezethet (hiperurikémia);
- májkárosodás, amit a máj kisméretű ereinek elzáródása okoz (veno-okkluzív betegség);
- a tüdők nehézlégzést okozó működészavara (légzési elégtelenség);
- duzzanat és/vagy folyadék a tüdőkben (tüdővízenyő);

- tüdőgyulladás (intersticiális tüdőbetegség);
- a tüdők kóros röntgenlelete (tüdőinfiltrátumok);
- vérzés a tüdőből;
- az oxigénfelszívódás hiánya a tüdőben (hipoxia);
- pattanásos bőrkiütés (makulopapulózus bőrkiütés);
- a csontok sűrűségének csökkenésével, gyengülésével, törékenyebbé és törésre hajlamosabbá válásával járó betegség (oszteoporózis);
- reakció az injekció beadásának helyén.

Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- az aorta (a szívből a testbe vért szállító nagy ér) gyulladása, lásd 2. pont;
- erős fájdalom a csontokban, mellkasban, a belekben vagy az ízületekben (sarlósejtes anémia krízissel);
- hirtelen fellépő, életveszélyes allergiás reakció (anafilaxiás reakció);
- a köszvényhez hasonló ízületi fájdalom és duzzanat (álköszvény);
- változás a szervezet folyadékháztartásának szabályozásában, ami duzzanatok keletkezését eredményezheti;
- a bőr ereinek gyulladása (után vaszkulitisz);
- lázzal járó, szilvaszínű, a bőrből kiemelkedő, fájdalmas elváltozások a végtagokon, néha az arcon és a nyakon (Sweet-szindróma);
- a reumás ízületi gyulladás rosszabbodása;
- a vizelet szokatlan megváltozása;
- csökkent csontsűrűség;
- vérsejtek képződése a csontvelőn kívül (extramedulláris hemopoézis).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Accofil-t tárolni?

Ez a gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A fecskendő címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő EXP után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C - 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fecskendő kivehető a hűtőszekrényből és szobahőmérsékleten (de legfeljebb 25 °C-on) tartható egy alkalommal, ami a címkén feltüntetett lejárati időn belül befejeződik, de maximum 15 napig tart. Ezen időtartam végén a készítményt nem szabad visszatenni a hűtőbe, és meg kell semmisíteni!

A fénytől való védelem érdekében a fecskendőt tartsa a dobozában.

Ne alkalmazza az Accofil-t, ha zavaros, elszíneződött, vagy részecskéket észlel benne.

Ne tegye vissza a tűvédőt a használt tűre, mert véletlenül megszúrhatja magát. Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Accofil?

- A készítmény hatóanyaga a filgrasztim. Minden egyes előretöltött fecskendő 70 millió E (700 mikrogramm) filgrasztimot tartalmaz 0,73 ml-ben, ami megfelel 0,96 mg/ml-nek.
- Egyéb összetevők az ecetsav, nátrium-hidroxid, szorbit (E420), poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz.

Milyen az Accofil külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Accofil tiszta, színtelen oldatos injekció vagy infúzió a hengeres részen 0,1 ml-től 1 ml-ig terjedően 1/40 nyomtatott térfogatbeosztással és tűvel ellátott előretöltött fecskendőben. Minden egyes előretöltött fecskendő 0,73 ml oldatot tartalmaz.

Az Accofil 1, 3, 5, 7 és 10 db előretöltött fecskendőt tartalmazó kiszerelésben, előre rögzített biztonsági tűvédővel vagy anélkül, és alkoholos törlőkendőkkel.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / 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

EL

Win Medica A.E.
Tel: +30 210 7488 821

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak:

Az Accofil nem tartalmaz semmilyen tartósítószer. A lehetséges mikrobiális szennyeződések miatt az Accofil fecskendők szigorúan egyszer használatos eszközök.

Az Accofil fagypont alatti hőmérsékletre való legfeljebb 48 óráig tartó véletlen lehűtése nincs negatív hatással az Accofil stabilitására. Ha a készítmény több mint 48 óráig volt fagyasztva, vagy ha egynél

többször fagyasztották le, akkor az Accofil NEM használható.

A granulocita-kolónia stimuláló faktorok nyomon követésének javítása érdekében a beadott készítmény nevét (Accofil) és gyártási számát egyértelműen fel kell jegyezni a beteg kórlapjára.

Az Accofil nem hígítható nátrium-klorid-oldattal. Ez a gyógyszer kizárólag az alábbiakban felsorolt gyógyszerekkel keverhető. A hígított filgrasztim üvegen és műanyagon is adszorbeálódhat, kivéve azokat az eseteket, amikor a hígítást az alábbiakban leírtaknak megfelelően végezték.

Szükség esetén az Accofil 5%-os glükóz-oldatban hígítható. Semmi esetre sem javasolt 0,2 millió E (2 mikrogramm) per ml alatti végső koncentrációra hígítani.

Az oldatot felhasználás előtt meg kell nézni. Csak részecskementes, tiszta oldatot szabad felhasználni.

Azoknál a filgrasztimmal kezelt betegeknél, akiknek a készítményt 1,5 millió E/ml-nél (15 mikrogramm/ml) alacsonyabb koncentrációban adják, a 2 mg/ml-es végső koncentráció eléréséig humán szérum albumint (HSA) kell az oldathoz adni. Például: 20 ml-es végső injekciós térfogat mellett a 30 millió E-nél (300 mikrogramm) kevesebb összdózisú filgrasztimhoz 0,2 ml 200 mg/ml (20%) koncentrációjú humán albumin oldatot kell adni.

5%-os glükóz-oldatban hígítva az Accofil már kompatibilis üveggel, különböző műanyagokkal, köztük PVC-vel, poliolefinnel (polipropilén és polietilén kopolimerje) és polipropilén anyagokkal.

Hígítás után

Elkészítése után a hígított oldatos infúzió $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ hőmérsékleten 30 órán át igazoltan megőrzi kémiai és fizikai stabilitását. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem kerül azonnali felhasználásra, a felhasználó felelős a felbontás utáni tárolás időtartamáért és a felhasználás előtti tárolási körülményekért, ami szokásos esetben $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ hőmérsékleten nem haladhatja meg a 30 órát, kivéve, ha a hígítást ellenőrzött, validált aszeptikus körülmények között végezték el.

Az előretöltött fecskendő alkalmazása biztonsági tűvédővel

A biztonsági tűvédő a tűszúrás okozta sérülések elkerülése érdekében az injekció beadása után elfedi a tűt. Ez nem befolyásolja a fecskendő normál használatát. Nyomja a dugattyút, és **fejtsen ki határozott nyomást** az injekció beadásának végén, hogy biztosítsa a fecskendő teljes kiürítését. Az injekció befejezéséig tartsa biztosan a bőrt. Tartsa mozdulatlanul a fecskendőt, és lassan emelje fel a hüvelykujját a dugattyúrúd fejről. A dugattyúrúd a hüvelykujjával együtt felfelé mozdul, és a rugó visszahúzza a tűt a beadás helyéről a biztonsági tűvédőbe.

Az előretöltött fecskendő alkalmazása biztonsági tűvédő nélkül

A dózist a szokásos módon adja be.

Ne használja az előretöltött fecskendőt, ha kemény felületre esett.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.