

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Accofil 30 MV/0,5 ml šķīdums injekcijām/infūzijām pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pilnšļircē satur 30 miljonus vienību (MV)/300 mikrogramus (μg) filgrastīma (filgrastim) 0,5 ml (0,6 mg/ml) šķīduma injekcijām vai infūzijām.

Filgrastīms ir rekombinants metionil cilvēka granulocītu koloniju stimulējošs faktors, iegūts no *Escherichia coli* (BL21) ar rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Katrs ml šķīduma satur 50 mg sorbīta (E420).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pilnšļircē

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai pilnšļircē

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Accofil ir paredzēts neitropēnijas ilguma un febrilas neitropēnijas rašanās biežuma mazināšanai pacientiem, kuriem ar vispāratzītu citotoksisku ķīmijterapiju ārstē ļaundabīgu audzēju (izņēmums ir hroniska mieloleikoze un mielodisplastiskais sindroms), kā arī, lai mazinātu neitropēnijas ilgumu pacientiem, kuri saņem mieloablatīvo terapiju pēc kaulu smadzeņu transplantācijas un ir pakļauti paaugstinātam ilgstošas un smagas neitropēnijas riskam. Accofil drošums un efektivitāte pieaugušajiem un bērniem, kuri saņem citotoksisku ķīmijterapiju, ir līdzīgi.

Accofil ir paredzēts perifērisko asins cilmes šūnu (*peripheral blood progenitor cells, PBPC*) mobilizācijai.

Pieaugušiem pacientiem vai bērniem ar smagu iedzimtu, ciklisku vai idiopātisku neitropēniju, kuriem absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (*absolute neutrophil count, ANC*) ir $0,5 \times 10^9/\text{l}$ un kuriem anamnēzē ir smagas vai atkārtotas infekcijas, paredzēta ilgstoša Accofil lietošana, lai palielinātu neitrofilo leukocītu skaitu un mazinātu ar infekciju saistītu traucējumu sastopamību un ilgumu.

Accofil ir paredzēts pastāvīgas neitropēnijas ārstēšanai (ANC mazāks par vai vienāds ar $1,0 \times 10^9/\text{l}$) pacientiem ar progresējošu HIV infekciju, lai samazinātu bakteriālu infekciju risku, kad citas neitropēnijas ārstēšanas iespējas nav piemērotas.

4.2. Devas un lietošanas veids

Accofil terapiju drīkst nozīmēt vienīgi sadarbībā ar onkoloģijas centru, kam ir pieredze hematoloģijā un granulocītu koloniju stimulējošā faktora (*granulocyte colony stimulating factor, G-CSF*) izmantošanā ārstēšanā, kā arī nepieciešamais diagnostiskais aprīkojums. Mobilizācijas un aferēzes

procedūras jāveic sadarbībā ar onkoloģijas-hematoloģijas centru, kam ir pietiekama pieredze šajā jomā un kur iespējams veikt atbilstošu asins cilmes šūnu kontroli.

Devas

Vispāratzīta citotoksiska ķīmijterapija

Ieteicamā filgrastīma deva ir 0,5 MV (5µg) /kg/dienā. Accofil pirmā deva jāievada vismaz 24 stundas pēc citotoksiskās ķīmijterapijas. Randomizētos klīniskajos pētījumos tika lietota subkutāna deva 230 µg/m²/dienā (4,0-8,4 µg /kg/dienā).

Filgrastīma lietošana katru dienu jāturpina, kamēr nav pārsniegts zemākais prognozētais neitrofilo leukocītu skaits, un neitrofilo leukocītu skaits ir sasniedzis normas diapazonu. Pēc ķīmijterapijas ierobežotu audzēju, limfomas vai limfoleikozes ārstēšanai paredzamais terapijas ilgums, kāds vajadzīgs šo kritēriju izpildei, būs līdz 14 dienām. Ārstēšanas ilgums pēc akūtas mieloleikozes indukcijas un konsolidācijas terapijas var būt ievērojami garāks (līdz 38 dienām), atkarībā no pielietotās citotoksiskās ķīmijterapijas veida, devas un shēmas.

Pacientiem, kuri saņem citotoksisku ķīmijterapiju, parasti 1-2 dienas pēc filgrastīma terapijas uzsākšanas novēro neitrofilo leukocītu skaita pārejošu palielināšanos. Tomēr, lai panāktu ilgtspējīgu terapeitisko atbildes reakciju, filgrastīma terapiju nedrīkst pārtraukt, kamēr nav pārsniegts prognozētais zemākais neitrofilo leukocītu skaits un neitrofilo leukocītu skaits atjaunojies normas robežās. Priekšlaicīga filgrastīma terapijas pārtraukšana, pirms neitrofilo leukocītu skaits ir samazinājies līdz zemākajam prognozētajam skaitam, nav ieteicama.

Pacienti, kuri pēc kaulu smadzeņu transplantācijas saņēmuši mieloablatīvo terapiju

Ieteicamā filgrastīma sākuma deva ir 1,0 MV (10 µg) /kg/dienā. Filgrastīma pirmo devu jāievada vismaz 24 stundas pēc citotoksiskās ķīmijterapijas un vismaz 24 stundas pēc kaulu smadzeņu infūzijas.

Tiklīdz pārsniegts zemākais neitrofilo leukocītu skaits, filgrastīma dienas deva jāitirē atkarībā no neitrofilo leukocītu atbildes reakcijas, kā norādīts turpmāk.

Neitrofilo leukocītu skaits	Filgrastīma devas pielāgošana
> 1,0 x 10 ⁹ /l 3 dienas pēc kārtas	Samazināt līdz 0,5 MV (5 µg) /kg/dienā
Tad, ja ANC saglabājas > 1 x 10 ⁹ /l vēl 3 dienas pēc kārtas	Pārtraukt filgrastīma lietošanu
Ja ANC ārstēšanas laikā samazinās līdz < 1,0 x 10 ⁹ /l, filgrastīma deva atkal jāpalielina saskaņā ar iepriekš sniegtajiem norādījumiem.	

ANC = absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (*absolute neutrophil count*)

PBPC mobilizācijai pacientiem, kuri saņem mielosupresīvo vai mieloablatīvo terapiju, kam seko autologu PBPC transplantācija

Ieteicamā filgrastīma monoterapijas deva PBPC mobilizācijai ir 1,0 MV (10 µg)/kg/dienā, 5-7 dienas pēc kārtas. Leikoferēzes laiks: bieži vien pietiek ar 1 vai 2 leikoferēzes procedūrām 5. un 6. dienā. Citos apstākļos var būt vajadzīgas papildu leikoferēzes procedūras. Filgrastīma lietošana jāturpina līdz pēdējai leikoferēzes procedūrai.

Ieteicamā filgrastīma deva PBPC mobilizācijas gadījumā pēc mielosupresīvas ķīmijterapijas ir 0,5 MV (5 µg)/kg/dienā, sākot ar pirmo dienu pēc ķīmijterapijas beigām, līdz neitrofilo leukocītu skaits sasniedzis zemāko punktu un atgriezies normas robežās. Leikoferēze jāveic laikposmā, kad ANC no < 0,5 x 10⁹/l pieaudzis līdz > 5,0 x 10⁹/l. Pacientiem, kuriem nav veikta plaša ķīmijterapija, nereti pietiek ar vienu leikoferēzes procedūru. Citos apstākļos ieteicamas papildu leikoferēzes procedūras.

PBPC mobilizācija veseliem donoriem pirms alogēnas PBPC transplantācijas

PBPC mobilizācijai veselīgiem donoriem filgrastīms jālieto devā 1,0 MV (10 µg)/kg/dienā 4 līdz 5 dienas pēc kārtas. 5. dienā jābūt leikocitēm, kas, ja nepieciešams, jāturpina līdz 6. dienai, lai iegūtu 4×10^6 CD34⁺ šūnas/kg recipienta ķermeņa masas.

Pacientiem ar smagu hronisku neitropēniju (SHN)

Iedzimta neitropēnija

Ieteicamā sākuma deva ir 1,2 MV (12 µg)/kg/dienā, vienreizējas devas vai dalītu devu veidā.

Idiopātiska vai cikliska neitropēnija

Ieteicamā sākuma deva ir 0,5 MV (5 µg)/kg/dienā, vienreizējas devas vai dalītu devu veidā.

Devas pielāgošana

Filgrastīms jālieto subkutānas injekcijas veidā katru dienu, līdz sasniegts un noturēts neitrofilo leukocītu skaits virs $1,5 \times 10^9/l$. Pēc atbildes reakcijas sasniegšanas jānosaka minimālā efektīvā deva šī līmeņa uzturēšanai. Lai uzturētu adekvātu neitrofilo leukocītu skaitu, nepieciešama ilgstoša lietošana katru dienu. Pēc vienas vai divām ārstēšanas nedēļām, atkarībā no pacienta atbildes reakcijas, sākotnējo devu var dubultot vai samazināt uz pusi. Pēc tam devu var individuāli pielāgot ik pēc 1 līdz 2 nedēļām, lai vidējo neitrofilo leukocītu skaitu uzturētu robežās no $1,5 \times 10^9/l$ līdz $10 \times 10^9/l$. Pacientiem, kuriem ir smagas infekcijas, var apsvērt straujāku devas palielināšanu. Klīniskajos pētījumos 97% pacientu, kuriem novēroja atbildes reakciju, tā bija pilnīga, lietojot devu $\leq 24 \mu g/kg/dienā$. Filgrastīma lietošanas drošums ilgtermiņā, ja to pacientiem ar SHN lieto devā virs $24 \mu g/kg/dienā$, nav pierādīts.

HIV pacientiem

Neitropēnijas novēršanai

Ieteicamā filgrastīma sākuma deva ir 0,1 MV (1 µg)/kg/dienā, un maksimālā titrējamā deva ir 0,4 MV (4 µg)/kg/dienā, līdz normāla neitrofilo skaits ir sasniegts un to var uzturēt ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). Klīniskajos pētījumos, vairāk nekā 90% pacientu bija atbildes reakcija, lietojot šīs devas, un neitropēniju novērst izdevās vidēji 2 dienās.

Nelielam skaitam pacientu ($< 10\%$) neitropēnijas novēršanai bija nepieciešamas devas līdz 1,0 MV (10 µg)/kg/dienā.

Normāla neitrofilo leukocītu skaita uzturēšanai

Kad neitropēnija novērsta, jānosaka minimālā efektīvā deva normāla neitrofilo leukocītu skaita uzturēšanai. Ieteicams pielāgot sākuma devu, pārejot uz lietošanu katru otro dienu devā 30 MV (300 µg)/kg/dienā. Iespējams, ka devu vēlāk vajadzēs vēlreiz pielāgot, atbilstoši pacienta ANC, lai neitrofilo leukocītu skaitu uzturētu $> 2,0 \times 10^9/l$. Klīniskajos pētījumos, lai uzturētu $ANC > 2,0 \times 10^9/l$, bija nepieciešama deva 30 MV (300 µg)/dienā 1-7 dienas nedēļā, vidēji 3 dienas nedēļā. Lai uzturētu $ANC > 2,0 \times 10^9/l$, var būt nepieciešama zāļu ilgstoša lietošana.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Filgrastīma klīniskajos pētījumos ir piedalīties arī neliels skaits gados vecāku pacientu, taču speciāli pētījumi ar šo pacientu grupu nav veikti, tādēļ īpašus ieteikumus par devām sniegt nevar.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pētījumos par filgrastīma lietošanu pacientiem ar smagiem nieru vai aknu darbības traucējumiem konstatēts, ka filgrastīma farmakokinētika un farmakodinamika šādos gadījumos ir līdzīga kā veselīgiem indivīdiem. Devas pielāgošana šādos apstākļos nav nepieciešama.

Lietošana pediātriskā populācijā SHN un vēža gadījumā

Sešdesmit pieci procenti pacientu SHN izpēti programā bija jaunāki par 18 gadiem. Ārstēšanas efektivitāte šai vecuma grupai, kurā pārsvarā bija iekļauti pacienti ar iedzimtu neitropēniju, bija

skaidra. Nekonstatēja drošuma atšķirības SHN dēļ ārstētiem bērniem.

Klīnisko pētījumu dati attiecībā uz lietošanu pediatrijas pacientiem liecina, ka filgrastīma drošums un efektivitāte pieaugušajiem un bērniem, kuri saņem citotoksisku ķīmijterapiju, ir līdzīgi.

Ieteicamās devas pediatrijas pacientiem ir tādas pašas kā pieaugušajiem, kuri saņem mielosupresīvu citotoksisku ķīmijterapiju.

Lietošanas veids

Vispāratzīta citotoksiska ķīmijterapija

Filgrastīmu var ievadīt katru dienu subkutānu injekciju veidā vai ievadīt intravenozas infūzijas veidā 30 minūšu laikā, atšķaidot ar 5 % glikozes šķīdumu (skatīt 6.6. apakšpunktu). Vairumā gadījumu priekšroka tiek dota subkutānai lietošanai. Vienreizējas devas pētījumā ir konstatēti daži pierādījumi par to, ka intravenoza lietošana varētu saīsināt zāļu iedarbības ilgumu. Šīs atrades klīniskā nozīme attiecībā uz vairāku devu lietošanu nav noskaidrota. Zāļu lietošanas veida izvēlei jāpamatojas uz individuāliem klīniskajiem apstākļiem.

Pacienti, kuri pēc kaulu smadzeņu transplantācijas saņēmuši mieloablatīvo terapiju

Filgrastīmu var ievadīt 30 minūšu vai 24 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā vai nepārtrauktas 24 stundu ilgas subkutānas infūzijas veidā.

Filgrastīms jāatšķaida 20 ml 5% glikozes šķīduma (skatīt 6.6. apakšpunktu).

PBPC mobilizācijai pacientiem, kuriem tiek veikta mielosupresīva vai mieloablatīva terapija, kam seko autologa PBPC transplantācija

Filgrastīms PBPC mobilizācijai, lietojot monoterapijas veidā:

filgrastīmu var ievadīt nepārtrauktas 24 stundu subkutānas infūzijas veidā vai subkutānas injekcijas veidā. Infūzijām filgrastīms jāatšķaida ar 20 ml 5% glikozes šķīduma (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Filgrastīms PBPC mobilizācijai pēc mielosupresīvas ķīmijterapijas

Filgrastīms jāievada subkutānas injekcijas veidā.

PBPC mobilizācijai veseliem donoriem pirms alogēnas PBPC transplantācijas

Filgrastīms jāievada subkutānas injekcijas veidā.

Pacientiem ar smagu hronisku neitropēniju (SHN)

Iedzimtai, idiopātiskai vai cikliskai neitropēnijai filgrastīms jāievada subkutānas injekcijas veidā.

HIV pacientiem

Neitropēnijas novēršanai un normāla neitrofilo leukocītu skaita uzturēšanai : filgrastīms jālieto subkutānas injekcijas veidā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Īpaši brīdinājumi un piesardzība dažādās indikācijās

Paaugstināta jutība

Ar filgrastīmu ārstētiem pacientiem ziņots par paaugstinātu jutību, ieskaitot anafilaktiskas reakcijas, kas rodas ārstēšanas sākumā vai pēc tās. Pacientiem ar klīniski nozīmīgu paaugstinātu jutību filgrastīma lietošana pavisam jāpārtrauc. Nelietot filgrastīmu pacientiem, kuriem anamnēzē ir paaugstināta jutība pret filgrastīmu vai pegfilgrastīmu.

Nevēlamās blakusparādības saistībā ar plaušām

Pēc G-CSF lietošanas ir ziņots par nevēlamām plaušu blakusparādībām, tajā skaitā intersticiālu plaušu slimību. Pacientiem, kuriem anamnēzē nesen bijuši infiltrāti plaušās vai pneimonija, var būt lielāks risks. Plaušu simptomu, piemēram, klepus, drudža un aizdusas sākums saistībā ar rentgenoloģiskām plaušu infiltrātu pazīmēm un plaušu darbības pasliktināšanos var būt akūta respiratorā distresa sindroma (*Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS*) sākotnējās pazīmes. Jāpārtrauc filgrastīma lietošana un jānozīmē atbilstoša ārstēšana.

Glomerulonefrīts

Ziņots par glomerulonefrītu pacientiem, kuri saņem filgrastīmu vai pegfilgrastīmu. Parasti glomerulonefrīta gadījumi izzūd pēc filgrastīma vai pegfilgrastīma devas samazināšanas vai terapijas pārtraukšanas. Ieteicama uzraudzība, veicot urīna analīzes.

Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms

Ir ziņots par kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma gadījumiem, kas var būt dzīvībai bīstami, ja ārstēšana netiek uzsākta laicīgi, pēc granulocītu koloniju stimulējošā faktora ievadīšanas, šo sindromu raksturo hipotensija, hipoalbuminēmija, tūska un asiņu sabiezēšana. Pacienti, kuriem rodas kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma simptomi, ir rūpīgi jāvēro un jāsaņem standarta simptomātiskā ārstēšana, kas var ietvert intensīvo terapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Splenomegālija un liesas plīsums

Pacientiem un veseliem donoriem pēc filgrastīma ievadīšanas retāk ziņots par vispārējiem asimptomātiskiem splenomegālijas un liesas plīsuma gadījumiem. Daži liesas plīsuma gadījumi bija letāli. Tādēļ rūpīgi jāuzrauga liesas izmērs (piem., klīniskā izmeklēšana, ultrasonogrāfija). Donoriem un/vai pacientiem, kuri ziņo par sāpēm vēdera augšdaļā vai plecu galā kreisajā pusē, jāapsver liesas plīsuma diagnoze. Ir novērots, ka filgrastīma devas samazināšana palēnina vai aptur liesas palielināšanās progresēšanu pacientiem ar smagu hronisku neitropēniju, bet 3% pacientu bija nepieciešama splenektomija.

Laundabīgo šūnu augšana

Granulocītu kolonijas stimulējošo faktors var veicināt mieloīdo šūnu augšanu *in vitro*, un līdzīgu ietekmi var novērot arī uz dažām nemieloīdām šūnām *in vitro*.

Mielodisplastiskais sindroms vai hroniska mieloleikoze

Filgrastīma drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem ar mielodisplastisko sindromu vai hronisku mieloleikozi, nav pierādīti. Filgrastīms nav paredzēts šādu stāvokļu ārstēšanai. Īpaša uzmanība jāpievērš tam, lai hroniskas mieloleikozes saasinājumu atšķirtu no akūtas mieloleikozes.

Akūta mieloleikoze

Nemot vērā ierobežotos datus par drošumu un efektivitāti, pacientiem ar sekundāru AML filgrastīms jālieto piesardzīgi. Filgrastīma drošums un efektivitāte, lietojot to *agrāk neārstētiem* AML pacientiem vecumā līdz 55 gadiem ar labu citoģenētiku [t (8; 21), t (15; 17) un inv (16)], nav pierādīta.

Trombocitopēnija

Ir ziņots par trombocitopēniju pacientiem, kuri saņem filgrastīmu. Trombocītu skaits rūpīgi jākontrolē, īpaši pirmajās filgrastīma terapijas nedēļās. Jāapsver filgrastīma lietošanas īslaicīga pārtraukšana vai devas samazināšana pacientiem ar smagu hronisku neitropēniju, kam attīstās trombocitopēnija (trombocītu skaits ir $< 100 \times 10^9/l$).

Leikocitoze

Leikocītu skaits $100 \times 10^9/l$ vai lielāks tika novērots mazāk nekā 5% vēža pacientu, kuri saņēma

filgrastīmu devās virs 0,3 MSV/kg/dienā (3 µg/kg/dienā). Ziņojumi par nevēlamajām blakusparādībām, kas tieši saistītas ar šādu leukocitozes pakāpi, nav saņemti. Tomēr, ņemot vērā iespējamo risku saistībā ar smagu leukocitozi, filgrastīma terapijas laikā regulāri jānosaka leukocītu skaits. Ja pēc prognozētā zemākā leukocītu skaita sasniegšanas to skaits pārsniedz $50 \times 10^9/l$, filgrastīma lietošana nekavējoties jāpārtrauc. Lietojot PBPC mobilizācijai, filgrastīma lietošana jāpārtrauc vai tā deva jāsamazina tad, ja leukocītu skaits pieaug līdz $> 70 \times 10^9/l$.

Imunogenitāte

Tāpat kā visu terapeitisko olbaltumvielu gadījumā, pastāv imunogenitātes potenciāls. Antivielu paaugstinājuma proporcija pret filgrastīmu parasti ir maza. Kā paredzēts, saistošās antivielas rodas tāpat kā visu biozāļu gadījumā, tomēr pašlaik tās nav saistītas ar neitralizējošo aktivitāti.

Aortīts

Ir ziņots par aortītu pēc G-CSF lietošanas veselām pētāmajām personām un vēža pacientiem. Tā simptomi bija drudzis, sāpes vēderā, savārgums, sāpes mugurā un paaugstināts iekaisuma marķieru līmenis (piem., C reaktīvā proteīna līmenis un balto asins šūnu skaits). Vairumā gadījumu aortītu diagnosticēja datortomogrāfijas izmeklējumos, un parasti tas izzuda pēc G-CSF lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Citi īpaši piesardzības pasākumi, kas saistīti ar blakusslimībām

Īpaši piesardzības pasākumi sirpjveida šūnu iezīmes (sickle cell trait) un sirpjveida anēmijas gadījumā

Lietojot filgrastīmu pacientiem ar sirpjveida šūnu iezīmi vai sirpjveida šūnu anēmiju, ir ziņots par sirpjveida šūnu krīzi, kas dažos gadījumos bijusi letāla. Nozīmējot filgrastīma lietošanu pacientiem ar sirpjveida šūnu iezīmi vai sirpjveida šūnu anēmiju, jāievēro piesardzība.

Osteoporoze

Pacientiem ar vienlaikus esošām osteoporotiskām kaulu slimībām, kuri saņem nepārtrauktu filgrastīma terapiju vairāk nekā 6 mēnešus, var būt indicēta kaulu blīvuma kontrole.

Īpaši piesardzības pasākumi pacientiem ar vēzi

Filgrastīmu nedrīkst lietot, lai palielinātu citotoksiskās ķīmijterapijas devu, pārsniedzot noteikto devu shēmu.

Ar palielinātu ķīmijterapijas devu saistītie riski

Īpaša piesardzība jāievēro, ārstējot pacientus ar lielām ķīmijterapijas devām, jo nav pierādīts labāks iznākums saistībā ar audzēju, bet intensīvas ķīmijterapijas līdzekļu devas var izraisīt pastiprinātu toksicitāti, tajā skaitā kardiālu, pulmonālu, neiroloģisku un dermatoloģisku iedarbību (skatīt izmantoto ķīmijterapijas līdzekļu nozīmēšanas informāciju).

Ķīmijterapijas ietekme uz eritrocītiem un trombocītiem

Filgrastīma monoterapija neizslēdz trombocitopēniju un anēmiju mielosupresīvas ķīmijterapijas dēļ. Ja pacients saņem lielākas ķīmijterapijas devas (piem., pilnas devas noteiktajā shēmā), viņam var būt paaugstināts trombocitopēnijas un anēmijas risks. Ieteicams regulāri kontrolēt trombocītu skaitu un hematokrītu. Īpaša piesardzība jāievēro, lietojot atsevišķus ķīmijterapijas līdzekļus vai to kombinācijas, ja ir zināms, ka šie līdzekļi var izraisīt smagu trombocitopēniju.

Ir pierādīts, ka filgrastīma mobilizētās PBPC samazina trombocitopēnijas smaguma pakāpi un ilgumu pēc mielosupresīvas vai mieloablatīvas ķīmijterapijas.

Mielodisplastiskais sindroms un akūta mieloleikoze pacientiem ar krūts un plaušu vēzi

Pēcregistrācijas novērošanas pētījumā krūts un plaušu vēža pacientiem pegfilgrastīma, alternatīvu G-CSF zāļu, lietošana kombinācijā ar ķīmijterapiju un/vai staru terapiju tika saistīta ar mielodisplastisko sindromu (MDS) un akūtu mieloleikozi (AML). Līdzīga saistība starp filgrastīma lietošanu un MDS/AML netika novērota. Tomēr pacienti ar krūts vai plaušu vēzi jānovēro, vai

neparādās MDS/AML pazīmes un simptomi.

Citi īpaši piesardzības pasākumi

Pētījumi par filgrastīma iedarbību pacientiem ar būtiski samazinātu mieloīdo cilmes šūnu skaitu nav veikti. Filgrastīms primāri darbojas uz neitrofilo leukocītu prekursoriem, palielinot neitrofilo leukocītu skaitu. Tādēļ pacientiem ar samazinātu prekursoru skaitu (piemēram, pacientiem, kuri ārstēti ar plašu staru terapiju vai ķīmijterapiju, kā arī pacientiem ar kaulu smadzeņu infiltrāciju ar audzēju) var būt pavājināta neitrofilo leukocītu atbildes reakcija.

Atsevišķos gadījumos ir ziņots par asinsvadu slimībām, tajā skaitā vēnu oklūziju un šķidruma tūluma traucējumiem pacientiem, kuri saņem lielas ķīmijterapijas devas, kam seko transplantācija.

Ziņots par transplantāta tremi un letāliem iznākumiem pacientiem, kuri saņēmuši G-CSF pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Augšanas faktora terapijas rezultātā paaugstināta kaulu smadzeņu hematopoētiskā aktivitāte ir bijusi saistīta ar pārejošām patoloģiskām atradnēm kaulu radioloģiskos izmeklējumos. Tas jāņem vērā, interpretējot kaulu smadzeņu radioloģisko izmeklējumu rezultātus.

Īpaši piesardzības pasākumi pacientiem ar PBPC mobilizāciju

Mobilizācija

Prospektīvi, randomizēti divu ieteicamo mobilizācijas metožu (filgrastīms monoterapijā vai kombinācijā ar mielosupresīvu ķīmijterapiju) salīdzinājumi vienā un tajā pašā pacientu populācijā nav pieejami. Mainības pakāpe starp pacientiem un $CD34^+$ šūnu laboratorijas raudzēm liecina, ka tieša dažādu pētījumu salīdzināšana ir sarežģīta. Šī iemesla dēļ ir grūti ieteikt optimālāko metodi. Mobilizācijas metodes izvēlei jāpamatojas uz vispārējiem ārstēšanas mērķiem katram individuālam pacientam.

Iepriekšēja citotoksisku līdzekļu lietošana

Pacientiem, kuriem iepriekš veikta ļoti plaša mielosupresīva terapija, var nebūt iespējama pietiekama PBPC mobilizācija, lai sasniegtu ieteicamo minimālo rādītāju ($\geq 2,0 \times 10^6$ $CD34^+$ šūnas/kg) vai līdzīgas pakāpes trombocītu atjaunošanās paātrinājumu.

Dažiem citotoksiskiem līdzekļiem piemīt īpaša toksicitāte pret asins cilmes šūnām, un tas var negatīvi ietekmēt cilmes šūnu mobilizāciju. Ja pirms mēģinājuma mobilizēt cilmes šūnas ilgstoši lietoti tādi līdzekļi kā melfalāns, karmustīns (BCNU) vai karboplatīns, var būt samazināts cilmes šūnu skaits. Tomēr ir pierādīts, ka cilmes šūnu mobilizācijā efektīva ir melfalāna, karboplatīna vai karmustīns (BCNU) lietošana kopā ar filgrastīmu. Ja paredzama PBPC transplantācija, ieteicams plānot cilmes šūnu mobilizāciju pacienta ārstēšanas kursa sākumā. Šādiem pacientiem īpaša uzmanība jāpievērš mobilizēto cilmes šūnu skaitam pirms ķīmijterapijas līdzekļu lietošanas lielās devās. Ja, vērtējot pēc iepriekš minētajiem kritērijiem, skaits ir nepietiekams, var apsvērt alternatīvu ārstēšanu, kas neietver cilmes šūnu atbalstu.

Cilmes šūnu skaita novērtēšana

Nosakot iegūto cilmes šūnu skaitu ar filgrastīmu ārstētiem pacientiem, īpaša uzmanība jāpievērš kvantitatīvās noteikšanas metodei. Nosakot $CD34^+$ šūnu skaitu ar plūsmas citometrijas metodi, rezultāti var ievērojami atšķirties atkarībā no izmantotās metodoloģijas precizitātes, un ieteikumi par skaitu, pamatojoties uz citās laboratorijās veiktiem pētījumiem, interpretējami piesardzīgi.

Statistiskā analīze, nosakot reinfuzēto $CD34^+$ šūnu skaita un trombocītu atjaunošanās ātruma pēc lielām ķīmijterapijas devām savstarpējo sakarību, liecina par komplicētu, taču stabilu savstarpējo sakarību.

Ieteiktais minimālais skaits $\geq 2,0 \times 10^6$ $CD34^+$ šūnu/kg, pamatojas uz publicēto pieredzi, kā rezultātā izdevies atbilstoši atjaunot hematoloģiskos rādītājus. Lielāks ieguvums korelē ar straujāku atveseļošanās, savukārt mazāks skaits – ar lēnāku atveseļošanos.

Īpaši piesardzības pasākumi veseliem donoriem, kuriem tiek veikta PBPC mobilizācija

PBPC mobilizācija veseliem donoriem nerada nekādus tiešus klīniskus ieguvumus, un tā apsverama vienīgi alogēnas cilmes šūnu transplantācijas nolūkā.

PBPC mobilizācija apsverama vienīgi donoriem, kuri atbilst parastajiem klīniskajiem un laboratoriskiem kritērijiem, lai kļūtu par cilmes šūnu donoru, ar īpašu uzmanību hematoloģiskajiem rādītājiem un infekcijas slimībām. Filgrastīma drošums un efektivitāte veseliem donoriem, kuri jaunāki par 16 gadiem vai vecāki par 60 gadiem, nav novērtēti.

35% pētīto pacientu pēc filgrastīma lietošanas un leikoferēzes novēroja pārejošu trombocitopēniju (trombocītu skaits $< 100 \times 10^9/l$). Tajā skaitā divos gadījumos tika ziņots par trombocītu skaitu $< 50 \times 10^9/l$, ko saistīja ar leikoferēzes procedūru. Ja nepieciešama vairāk nekā viena leikoferēzes procedūra, īpaša uzmanība jāpievērš donoriem, kuriem trombocītu skaits pirms leikoferēzes ir $< 100 \times 10^9/l$; parasti aferēzi nedrīkst veikt, ja trombocītu skaits $< 75 \times 10^9/l$.

Leikoferēzi nedrīkst veikt donoriem, kuri saņem antikoagulantus vai kuriem ir zināmi hemostāzes traucējumi. Donori, kuri saņēmuši G-CSF, lai panāktu PBPC mobilizāciju, jānovēro, līdz hematoloģiskie rādītāji atgriežas normas robežās.

Īpaši piesardzības pasākumi pacientiem, kuri saņem ar filgrastīmu mobilizētas alogēnas PBPC

Pašreiz pieejamie dati liecina, ka imunoloģiska mijiedarbība starp alogēnajiem PBPC transplantātiem un recipienta organismu var būt saistīta ar paaugstinātu akūtas un hroniskas transplantāta tremes risku, salīdzinot ar kaulu smadzeņu transplantāciju.

Īpaši piesardzības pasākumi pacientiem ar SHN

Filgrastīmu nedrīkst lietot pacientiem ar smagu iedzimtu neitropēniju, kuriem attīstās leikoze vai kuriem ir leikozes evolūcijas pazīmes.

Asins šūnu skaits

Rodas arī citas asins šūnu izmaiņas, tajā skaitā anēmija un mieloīdo cilmes šūnu skaita pārejošs pieaugums, kuru gadījumā jākontrolē šūnu skaits.

Transformācija leikozē vai mielodisplastiskajā sindromā

Nosakot SHN diagnozi, īpaši jāuzmanās, lai atšķirtu to no citiem asinsrades traucējumiem, piemēram, aplastiskas anēmijas, mielodisplāzijas un mieloleikozes. Pirms ārstēšanas jānosaka pilna asins aina ar leikocitāro formulu un trombocītu skaitu, kā arī jānovērtē kaulu smadzeņu morfoloģija un kariotips.

Klīniskajā pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar SHN, un kurus ārstēja ar filgrastīmu, samērā reti (aptuveni 3% gadījumu) novēroja mielodisplastisko sindromu (MDS) vai leikozi. To novēroja vienīgi pacientiem ar iedzimtu neitropēniju. MDS un leikoze ir slimības dabiskas komplikācijas un to saistība ar filgrastīma terapiju ir neskaidra. Aptuveni 12% pacientu, kuriem sākotnējā citoģenētiskā novērtējuma rezultāti bija normas robežās, vēlāk atkārtoti novērtējot, tika konstatētas patoloģijas, tajā skaitā monosomija 7. Šobrīd nav skaidrs, vai ar SHN slimojošu pacientu ilgstoša ārstēšana paaugstina citoģenētisku patoloģiju, MDS vai leikozes rašanās risku. Pacientiem ieteicams regulāri (aptuveni reizi 12 mēnešos) veikt kaulu smadzeņu morfoloģiskās un citoģenētiskās analīzes.

Citi īpaši piesardzības pasākumi

Jāizslēdz pārejošas neitropēnijas cēloņi, piemēram, vīrusu infekcija.

Hematūrija bija bieža, un nelielam skaitam pacientu radās proteīnūrija. Lai šos gadījumus kontrolētu, regulāri jāveic urīna analīzes.

Drošums un efektivitāte jaundzimušajiem un pacientiem ar autoimūnu neitropēniju nav pierādīta.

Īpaši piesardzības pasākumi HIV pacientiem

Asins šūnu skaits

Rūpīgi jākontrolē absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANC), jo īpaši filgrastīma terapijas pirmajās nedēļās. Dažiem pacientiem var būt ļoti strauja atbildes reakcija uz filgrastīma sākuma devu, kad novēro neitrofilo leukocītu skaita būtisku pieaugumu. Filgrastīma lietošanas pirmajās 2 - 3 dienās ieteicams noteikt ANC. Pēc tam pirmajās divās nedēļās ANC ieteicams noteikt vismaz divreiz nedēļā, bet turpmāk uzturošās terapijas laikā - reizi nedēļā vai katru otro nedēļu. Neregulāri lietojot filgrastīmu devā 30 MV (300 µg)/dienā, pacienta ANC laika gaitā var ievērojami svārstīties. Lai noteiktu pacienta vidējo vai zemāko ANC, asins paraugus ANC noteikšanai ieteicams ņemt tieši pirms plānotajām filgrastīma lietošanas reizēm.

Risks, kas saistīts ar palielinātām mielosupresīvu zāļu devām

Filgrastīma monoterapija neizslēdz trombocitopēniju un anēmiju mielosupresīvu zāļu dēļ. Ja pacients kopā ar filgrastīma terapiju saņem lielākas šādu zāļu devas vai vairākus šādas zāles, trombocitopēnijas un anēmijas risks viņam var būt paaugstināts. Ieteicams regulāri kontrolēt asinsainu (skatīt iepriekš).

Infekcijas un ļaundabīgi procesi, kas izraisa mielosupresiju

Neitropēniju var izraisīt oportūnistiskas infekcijas, piemēram, *Mycobacterium avium* kompleksa infekcija, kam raksturīga kaulu smadzeņu infiltrācija, vai ļaundabīgas slimības, piemēram, limfoma. Ja ir zināms, ka pacientiem ir infekcija, kam raksturīga kaulu smadzeņu infiltrācija, vai ļaundabīga slimība, papildus filgrastīma lietošanai, lai novērstu neitropēniju, jāapsver piemērota terapija pamatslimības ārstēšanai. Filgrastīma ietekme uz neitropēniju, kuras cēlonis ir kaulu smadzenes infiltrējoša infekcija vai ļaundabīga slimība, nav pilnībā apstiprināta.

Visi pacienti

Accofil kā palīgvielu satur sorbītu (E420) . Pacienti ar iedzimtu fruktozes nepanesību (IFN) nedrīkst lietot šīs zāles, ja vien tas nav absolūti nepieciešams.

Jaundzimušajiem un maziem bērniem (līdz 2 gadu vecumam) var vēl nebūt diagnosticēta iedzimta fruktozes nepanesība (IFN). Zāles (kas satur sorbītu/fruktozi), ko ievada intravenozi, var būt dzīvībai bīstamas un tām ir jābūt kontrindicētām šajā populācijā, izņemot gadījumus, kad ir absolūta klīniska nepieciešamība un nav pieejamu alternatīvu.

Pirms šo zāļu lietošanas, no katra pacienta ir jāievāc detalizēta anamnēze par IFN simptomiem.

Accofil satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Pilnšļirces adatas vāciņš satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu), kas var izraisīt smagas alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Filgrastīma drošums un efektivitāte, lietojot tajā pašā dienā, kad veikta mielosupresīva citotoksiska ķīmijterapija, nav skaidri pierādīti. Ņemot vērā strauji dalošos mieloīdo šūnu jutīgumu pret mielosupresīvu citotoksisku ķīmijterapiju, filgrastīmu neiesaka lietot 24 stundas pirms un 24 stundas pēc ķīmijterapijas. Provizorisksie dati, kas iegūti nelielu skaitu pacientu vienlaicīgi ārstējot ar filgrastīmu un 5-fluoruracilu, liecina, ka neitropēnija var kļūt smagāka.

Iespējamā mijiedarbība ar citiem asinsrades augšanas faktoriem un citokīniem klīniskajos pētījumos līdz šim nav pētīta.

Tā kā litijs veicina neitrofilo leukocītu atbrīvošanos, litijs varētu pastiprināt filgrastīma darbību. Lai

gan oficiāli šāda mijiedarbība nav pētīta, nav datu, kas liecinātu par tās kaitīgumu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par filgrastīma lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti. Truši novērota embriju zaudēšanas gadījumu skaita palielināšanās, lietojot atkārtotas lielas klīniskās devas un pastāvot mātītes toksicitātei (skatīt 5.3. apakšpunktu). Literatūrā ir ziņojumi, kuros ir pierādīta filgrastīma spēja šķērsot placentāro barjeru grūtnieces organismā.

Filgrastīmu nav ieteicams lietot grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai filgrastīms/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Lēmums pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no filgrastīma terapijas jāpieņem izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Filgrastīms neietekmēja žurku tēviņu un mātīšu reproduktīvo funkciju vai fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Accofil maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Pēc Accofil lietošanas var rasties reibonis (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

a. Drošuma profila kopsavilkums

Visnopietnākās nevēlamās blakusparādības, kas var rasties filgrastīma terapijas laikā, ir: anafilaktiska reakcija, nopietnas nevēlamas blakusparādības saistībā ar plaušām (ieskaitot intersticiālu pneimoniju un ARDS), kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindromu, smagu splenomegāliju/liesas plīsumu, transformāciju uz mielodisplastisku sindromu vai leukēmiju SCN pacientiem, GvHD pacientiem, kuri saņem alogēnu kaulu smadzeņu transplantāciju vai perifēro asins cilmes šūnu transplantāciju un sirpjveida šūnu krīzi pacientiem ar sirpjveida šūnu slimību.

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības ir pireksija, skeleta-muskuļu sāpes (tai skaitā sāpes kaulos, muguras sāpes, artralģija, mialģija, sāpes ekstremitātē, skeleta-muskuļu sāpes, skeleta-muskuļu sāpes krūtīs, sāpes kaklā), anēmija, vemšana un slikta dūša. Klīniskajos pētījumos vēža slimniekiem skeleta-muskuļu sāpes bija vieglas vai vidēji smagas 10% pacientu un smagas 3% pacientu.

b. Blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Tabulās zemāk norādītas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos un spontānos ziņojumos. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

.

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības			
	Ļoti bieži ≥ 1/10	Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10	Retāk ≥ 1/1 000 līdz < 1/100	Reti ≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000
Infekcijas un infestācijas		Sepse Bronhīts Augšējo elpošanas ceļu infekcija Urīnceļu infekcijas		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Trombocitopēnija Anēmija	Splenomegālija ^a Samazināts hemoglobīna līmenis ^e	Leikocitoze ^a	Liesas plīsums ^a Sirpjveida šūnu anēmija ar krīzi Ekstramedulārā hematopoēze
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstināta jutība ^a Paaugstināta jutība pret zālēm Transplantāta treme ^b	Anafilaktiska reakcija
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Samazināta ēstgriba ^e Paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs	Hiperurikēmija Paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs	Samazināts glikozes līmenis asinīs Pseudopodagra ^a (hondrokalcinoze - pirofosfāti) Šķidruma tilpuma traucējumi
Psihiskie traucējumi		Bezmiegs		
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes ^a	Reibonis, Hipoestēzija Parestēzija		
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija Hipertensija	Vēnu oklūzija ^d	Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms ^a , Aortīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Asiņu atkrēpošana Aizdusa Klepus ^a Orofaringeālas sāpes ^{a,e} Deguna asiņošana	Akūts respiratorā distresa sindroms ^a Elpošanas mazspēja ^a Plaušu tūska ^a Intersticiāla plaušu slimība ^a Plaušu infiltrāti ^a Plaušu asiņošana Hipoksija	
Kuņģa-zarnu	Caureja ^{a,e}	Aizcietējumi ^e		

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības			
	Ļoti bieži ≥ 1/10	Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10	Retāk ≥ 1/1 000 līdz < 1/100	Reti ≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000
trakta traucējumi	Vemšana ^{a, e} Slikta dūša ^a	Sāpes mutes dobumā		
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs Hepatomegālija	Paaugstināts gammaglutamiltransferāzes līmenis Paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija ^a	Izsitumi ^a Eritēma	Makulopapulozi izsitumi	Svīta sindroms (akūta febrila neitrofila dermatoze) Ādas vaskulīts ^a
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Skeleta-muskuļu sāpes ^c	Muskuļu spazmas	Osteoporoze	Samazināts kaulu blīvums Reimatoīdā artrīta saasinājums
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Dizūrija Hematūrija	Proteīnūrija	Patoloģisks urīns Glomerulonefrīts
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums ^a Ģīlotādas iekaisums ^a Drudzis	Sāpes krūšu kurvī ^a Astēnija ^a Sāpes ^a Nespēks ^e Perifērā tūska	Reakcija injekcijas vietā	
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		Transfūzijas reakcija		

^aSkatīt c. apakšpunktu (Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts).

^bZiņots par transplantāta tremi un letāliem iznākumiem pacientiem pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas (skatīt c. apakšpunktu).

^cIetver sāpes kaulos, sāpes mugurā, sāpes locītavās, sāpes muskuļos, sāpes ekstremitātēs, skeleta-muskuļu sāpes krūtīs, sāpes kaklā.

^dŠie gadījumi tika novēroti pēcreģistrācijas periodā, pacientiem, kuriem veica kaulu smadzeņu transplantāciju vai PBPC mobilizāciju.

^eNevēlamās blakusparādības ar lielāku sastopamību filgrastīma terapijas pacientiem, salīdzinot ar placebo lietotājiem, un saistītas ar ļaundabīgu audzēju vai citotoksiskās ķīmijterapijas sekām.

c. Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

GvHD

Ziņots par GvHD un letāliem iznākumiem pacientiem, kuri saņēmuši G-CSF terapiju pēc alogēnas

kaulu smadzeņu transplantācijas (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms

Ziņots par kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma gadījumiem saistībā ar granulocītu koloniju stimulējošā faktora lietošanu. Parasti tie radās pacientiem ar progresējošām ļaundabīgām slimībām, sepsi un kuri lieto vairākas ķīmijterapijas zāles vai saņem plazmaferēzi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Svīta sindroms

Pacientiem, kas ārstēti ar filgrastīmu, ziņots par Svīta sindroma (akūtas febrilas neitrofilas dermatozes) gadījumiem.

Nevēlamās blakusparādības saistībā ar plaušām

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ir ziņots par nevēlamām plaušu blakusparādībām, tajā skaitā intersticiālu plaušu slimību, plaušu tūsku un plaušu infiltrātiem, kā rezultātā dažkārt radusies elpošanas mazspēja vai akūta respiratorā distresa sindroms (RDS), kam var būt letāls iznākums (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Splenomegālijas un liesas plīsums

Pēc filgrastīma ievadīšanas ziņots par splenomegālijas un liesas plīsuma gadījumiem. Daži liesas plīsuma gadījumi bija letāli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Paaugstinātas jutības reakcijas

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām, tajā skaitā anafilakse, izsitumi, nātrene, angioneirotiskā tūska, aizdusa un hipotensija, kas radās sākotnējās vai turpmākās terapijas laikā. Kopumā biežāk šādi ziņojumi saņemti pēc i.v. zāļu ievadīšanas. Dažos gadījumos simptomi no jauna parādījušies, atsākot zāļu lietošanu, kas ļauj domāt par cēloņsakarību. Pacientiem, kuriem rodas spēcīga alerģiska reakcija, filgrastīma lietošana jāpārtrauc pilnīgi.

Ādas vaskulīts

Pacientiem ārstēšanas laikā ar filgrastīmu ziņots par ādas vaskulītu. Vaskulīta mehānisms pacientiem, kuri saņem filgrastīmu, nav zināms. Ilgstošas zāļu lietošanas laikā 2% pacientu ar SHN radās ādas vaskulīts.

Pseudopodagra (hondrokalciноze - pirofosfāti)

Ziņots par pseudopodagras (hondrokalciноze-pirofosfāti) gadījumiem pacientiem ar vēzi, kuri ārstēti ar filgrastīmu.

Leikocitoze

Pēc filgrastīma lietošanas 41% veselu donoru novēroja leikocitozi (leikocītu skaits $> 50 \times 10^9/l$) un pārejošu trombocitopēniju (trombocītu skaits $< 100 \times 10^9/l$) un leikoferēze konstatēta 35% donoru (skatīt 4.4. apakšpunktu).

d. Pediatriskā populācija

Klīnisko pētījumu dati attiecībā uz filgrastīma lietošanu pediatrijas pacientiem liecina, ka filgrastīma drošums un efektivitāte pieaugušajiem un bērniem, kuri saņem citotoksisku ķīmijterapiju, ir līdzīgi, kas liek domāt, nav nepastāv ar vecumu saistītas filgrastīma farmakokinētikas atšķirības. Vienīgā atkārtoti ziņotā nevēlamā blakusparādība bija skeleta-muskuļu sāpes, kas neatšķīrās no pieredzes pieaugušo populācijā.

Dati, lai sīkāk novērtētu filgrastīma izmantošanu pediatrijas pacientiem, nav pietiekami.

e. Citas īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Kopumā drošuma vai efektivitātes atšķirības cilvēkiem vecumā virs 65 gadiem, salīdzinot ar

jaunākiem pieaugušajiem (> 18 gadus veciem), kuri saņēma citotoksisku ķīmijterapiju nenovēroja, un klīniskajā pieredzē nav atklātas atbildes reakcijas atšķirības gados vecākiem un jaunākiem pieaugušiem pacientiem. Dati, lai novērtētu Accofil lietošanu gados vecākiem pacientiem citās apstiprinātās Accofil indikācijās, nav pietiekami.

Pediatrijas pacienti ar SHN

Samazināta kaulu blīvuma un osteoporozes gadījumi ziņoti pediatrijas pacientiem ar smagu hronisku neitropēniju, kuri saņem ilgstošu terapiju ar filgrastīmu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju

4.9. Pārdozēšana

Accofil pārdozēšanas ietekme nav noteikta. Pārtraucot filgrastīma terapiju, cirkulējošo neitrofilo leukocītu skaits 1 - 2 dienu laikā parasti samazinās par 50%, bet pēc tam 1 - 7 dienu laikā atgriežas normas robežās.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnstimulatori, koloniju stimulējošie faktori, ATK kods: L03AA02
Accofil ir līdzīgas bioloģiskās izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

Cilvēka G-CSF ir glikoproteīns, kas regulē funkcionālo neitrofilo leukocītu sintēzi un izdalīšanos no kaulu smadzenēm. Accofil, kura sastāvā ir r-metHuG-CSF (filgrastīms), ievērojami palielina neitrofilo leukocītu skaitu perifēriskajās asinīs 24 stundu laikā, nedaudz palielinot arī monocītu skaitu. Dažiem pacientiem ar SHN filgrastīms var izraisīt arī cirkulējošo eozinofilo un bazofilo leukocītu skaita nelielu pieaugumu, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem; dažiem no šiem pacientiem pirms ārstēšanas jau var būt eozinofīlija vai bazofīlija. Ieteicamo devu robežās neitrofilo leukocītu skaita pieaugums ir atkarīgs no devas. Hemotakses un fagocitozes funkcijas testos filgrastīma lietošanas ietekmē radušies neitrofilie leukocīti uzrādīja normālu vai uzlabotu funkciju. Pēc filgrastīma terapijas pārtraukšanas cirkulējošo leukocītu skaits 1 - 2 dienu laikā samazinās par 50%, un pēc tam 1 - 7 dienu laikā tas atgriežas normas robežās.

Filgrastīma lietošana pacientiem, kuriem veic citotoksisku ķīmijterapiju, būtiski samazina neitropēnijas un febrilas neitropēnijas biežumu, smaguma pakāpi un ilgumu. Ārstēšana ar filgrastīmu būtiski samazina febrilas neitropēnijas ilgumu, antibiotiku lietošanu un hospitalizāciju pēc indukcijas ķīmijterapijas akūtas mieloleikozes gadījumā vai veicot mieloablatīvu terapiju, kam seko kaulu smadzeņu transplantācija. Drudža un dokumentēto infekciju sastopamības samazināšanās nav konstatēta nevienā gadījumā. Drudža ilgums nemazinājās pacientiem, kuriem tika veikta mieloablatīva terapija, kam sekoja kaulu smadzeņu transplantācija.

Filgrastīma lietošana monoterapijā vai pēc ķīmijterapijas mobilizē asins cilmes šūnas perifēriskajās asinīs. Šādas autologas PBPC var iegūt un infūzijas ceļā ievadīt pēc lielām citotoksiskas terapijas devām, kaulu smadzeņu transplantācijas vietā vai kā papildinājumu tai. PBPC infūzija paātrina asinsrades atjaunošanos, tā mazinot ar asiņošanu saistītu komplikāciju riska ilgumu un nepieciešamību pēc trombocītu pārliešanas. Ar filgrastīmu mobilizētu alogēnu PBPC recipientiem novēroja ievērojami straujāku hematoloģisku atveseļošanos, kā rezultātā būtiski saīsinājās laiks, kādā bez atbalsta atjaunojās trombocītu funkcija, salīdzinot ar alogēnu kaulu smadzeņu transplantāciju.

Viena Eiropā veiktā retrospektīvā pētījuma dati par G-CSF lietošanu pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas akūtas leikozes pacientiem liecina par paaugstinātu transplantāta tremes risku, ar ārstēšanu saistītu mirstību (*treatment related mortality*, TRM) un mirstību pacientiem, kuri saņēmuši G-CSF. Citā retrospektīvā starptautiskā pētījumā akūtas vai hroniskas mieloleikozes pacientiem netika konstatēta ietekme uz transplantāta tremes, TRM un mirstības risku. Alogēno transplantāciju pētījumu metaanalīzē, kurā tika ietverti rezultāti no deviņiem prospektīviem, randomizētiem pētījumiem, 8 retrospektīviem pētījumiem un 1 individuāla gadījuma-kontroles pētījuma, netika konstatēta ietekme uz akūtas vai hroniskas transplantāta tremes vai ar ārstēšanu saistītas agrīnas mirstības risku.

Transplantāta tremes un TRM relatīvais risks (95% TI) pēc G-CSF lietošanas pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas					
Publikācija	Pētījuma periods	N	Akūta II-IV pakāpes transplantāta treme	Hroniska transplantāta treme	TRM
Metaanalīze (2003)	1986 - 2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Eiropas retrospektīvais pētījums (2004)	1992 - 2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Starptautiskais retrospektīvais pētījums (2006)	1995 - 2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^a Analīzē tika ietverti kaulu smadzeņu transplantācijas pētījumi šajā periodā; dažos pētījumos tika izmantots granulocītu-makrofāgu kolonijas stimulējošais faktors (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF).

^b Analīzē tika ietverti pacienti, kuri šajā periodā saņēma kaulu smadzeņu transplantātu.

Filgrastīma lietošana PBPC mobilizācijai veseliem donoriem pirms alogēnas PBPC

Veseliem donoriem subkutāni ievadīta deva 10 µg/kg/dienā 4-5 dienas pēc kārtas ļauj iegūt $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ šūnas/kg recipienta ķermeņa masas no vairākuma donoru pēc divām leikoferēzes procedūrām.

Filgrastīma lietošana pacientiem, bērniem vai pieaugušiem, ar SHN (smagu iedzimtu, ciklisku vai idiopātisku neitropēniju) inducē ilgstošu absolūtā neitrofilo leukocītu skaita palielināšanos perifēriskajās asinīs un infekciju un ar to saistīto traucējumu samazināšanos.

Filgrastīma lietošana HIV pacientiem saglabā normālu neitrofilo leukocītu skaitu, kas ļauj ievērot pretvīrusu un/vai citu mielosupresīvo zāļu lietošanas grafiku. Pierādījumu, ka HIV pacientiem, kurus ārstē ar filgrastīmu, pastiprinātos HIV replīcēšanās, nav.

G-CSF (granulocītu koloniju stimulējošajam faktoram), tāpat kā citiem hematopoētiskajiem augšanas faktoriem, *in vitro* ir novērotas cilvēka endotēlija šūnas stimulējošas īpašības.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc ieteicamās devas subkutānas ievadīšanas koncentrācija serumā virs 10 ng/ml saglabājas 8-16 stundas.

Izkliede

Izkliedes tilpums asinīs ir aptuveni 150 ml/kg.

Eliminācija

Pēc subkutānas un intravenozas ievadīšanas filgrastīma klīrenss notika pēc pirmā loka metabolisma principa. Filgrastīma eliminācijas pusperiods serumā ir aptuveni 3,5 stundas, un tā klīrenss ir aptuveni 0,6 ml/min/kg. Nepārtraukta, 28 dienu ilga Accofil infūzija pacientiem, kuri atveseļojās pēc autologas kaulu smadzeņu transplantācijas, neradīja zāļu uzkrāšanos un tai pielīdzināmu eliminācijas pusperiodu.

Linearitāte

Novērota pozitīva lineāra korelācija starp filgrastīma devu un koncentrāciju serumā gan pēc intravenozas, gan subkutānas ievadīšanas.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Filgrastīms tika pētīts līdz 1 gadu ilgos atkārtotu devu toksicitātes pētījumos, kas atklāja uz paredzamo farmakoloģisko darbību attiecināmas izmaiņas, ieskaitot leukocītu skaita palielināšanos, mieloīdo hiperplāziju kaulu smadzenēs, ekstramedulāro granulopoēzi un liesas palielināšanos. Visas šīs izmaiņas bija atgriezeniskas pēc terapijas pārtraukšanas.

Filgrastīma ietekme uz prenatālo attīstību pētīta žurkām un trušiem. Intravenoza (80 µg/kg/dienā) filgrastīma ievadīšana trušiem organoģenēzes periodā bija toksiska mātītēm un palielināja spontāno abortu skaitu, pēcimplantācijas zudumu, un tika novērots samazināts vidējais dzīvā metiena lielums un augļa svars.

Pamatojoties uz ziņotajiem datiem par Accofil līdzīgām citām filgrastīmu saturošām zālēm, tika novērotas salīdzināmas atrades un palielināts augļa anomāliju daudzums, lietojot 100 µg/kg/dienā, kas ir mātītei toksiska deva un atbilst apmēram 50-90 reizes lielākai sistēmiskai iedarbībai nekā tā, kas novērota pacientiem, kuri ārstēti ar klīnisko devu 5 µg/kg/dienā. Nenovērotais nevēlamās iedarbības līmenis embrija-augļa toksicitātei šajā pētījumā bija 10 µg/kg/dienā, kas atbilda apmēram 3-5 reizes lielākai sistēmiskai iedarbībai nekā tā, kas novērota pacientiem, kuri ārstēti ar klīnisko devu.

Grūsnām žurkām, lietojot devas līdz 575 µg/kg/dienā, mātītes vai augļa toksicitāte netika novērota. Žurku pēcnācējiem, kuriem filgrastīms tika ievadīts perinatālā un laktācijas laikā, bija novēlota ārējā diferenciācija un aizkavēta augšana (≥ 20 µg/kg/dienā), kā arī nedaudz samazināts dzīvildzes rādītājs (100 µg/kg/dienā).

Filgrastīmam netika novērota ietekme uz žurku tēviņu un mātīšu fertilitāti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Ledus etiķskābe
Nātrija hidroksīds
Sorbīts (E420)
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Accofil nedrīkst atšķaidīt ar nātrija hlorīda šķīdumiem.

Atšķaidītu filgrastīmu var adsorbēt stikls un plastmasa.

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C). Nesasaldēt.

Nejauša sasaldēšana nelabvēlīgi neietekmē Accofil stabilitāti. Ja sasaldēšana bijusi ilgāka nekā 48 stundas vai notikusi vairāk nekā vienu reizi, tad Accofil NEDRĪKST lietot.

Zāļu uzglabāšanas laikā un ambulatorās lietošanas nolūkos, pacients var tās izņemt no ledusskapja un vienu reizi uzglabāt istabas temperatūrā (ne augstākā par 25°C) līdz 15 dienām. Pēc šī perioda beigām zāles nedrīkst likt atpakaļ ledusskapī, tās jālikvidē.

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Ir pierādīts, ka atšķaidīts šķīdums infūzijām ir ķīmiski un fizikāli stabils 30 stundas, uzglabājot temperatūrā 25 °C ± 2 °C. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja zāles neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai atbild lietotājs, un tas parasti nedrīkst būt ilgāks par 30 stundām 25 °C ± 2 °C temperatūrā, ja atšķaidīšana veikta kontrolētos un šim nolūkam paredzētos aseptiskos apstākļos.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pilnšļirce no I klases stikla ar galā piestiprinātu nerūsējošā tērauda adatu. Uz pilnšļirces korpusa ir uzdrukātas 1/40 iedaļas no 0,1 ml līdz 1 ml. Pilnšļirces adatas vāciņš satur sausu dabisko gumiju (skatīt 4.4. apakšpunktu). Katrā pilnšļircē ir 0,5 ml šķīduma.

Katrs iepakojums satur vienu, trīs, piecas, septiņas vai desmit pilnšļirces ar vai bez adatas aizsarga, un spirtu saturošas salveti(-es). Iepakojumi bez blistera ir pilnšļircēm bez adatas aizsarga. Blistera iepakojumos atrodas individuālas šļirces ar piestiprinātiem adatas aizsargiem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Ja nepieciešams, Accofil var atšķaidīt ar 5% glikozes šķīdumu. Nekādā gadījumā nav ieteicams atšķaidīt līdz koncentrācijai, kas gatavajam šķīdumam mazāka par 0,2 MV (2 µg) ml.

Pirms lietošanas Accofil šķīdums vizuāli jāpārbauda. Drīkst lietot vienīgi dzidru šķīdumu bez daļiņām. Nesakrātīt.

Pacientiem, kurus ārstē ar filgrastīmu, kas atšķaidīts līdz koncentrācijai kas mazāka par 1,5 MV (15 µg) ml, jāpievieno cilvēka seruma albumīns, lai galīgā koncentrācija būtu 2 mg/ml. Piemērs: ja injekcijas galīgais tilpums ir 20 ml un filgrastīma kopējā deva ir mazāka par 30 MV (300 µg), tas jālieto kopā ar 0,2 ml 200 mg/ml (20%) cilvēka albumīnu šķīdumu.

Accofil nesatur konservantus. Ņemot vērā iespējamo mikrobioloģisko piesārņojumu, Accofil pilnšļirces ir paredzētas vienreizējai lietošanai.

Ja Accofil ir atšķaidīts ar 5% glikozes šķīdumu, tas ir saderīgs ar stiklu un daudziem plastmasas materiāliem, tajā skaitā PVH, poliolefīnu (polipropilēna un polietilēna kopolimēru) un polipropilēnu.

Pilnšļirces ar adatas aizsargu izmantošana

Adatas aizsargs pārklāj adatu pēc injekcijas, lai nepieļautu saduršanos ar adatu. Tas neietekmē šļirces darbību. Spiediet virzuli lejup, un tad **stingri nospiediet** to injekcijas beigās, lai nodrošinātu, ka

šļirce ir pilnībā iztukšota. Turiet ādu satvertu, līdz injekcija ir pabeigta. Turiet šļirci nekustīgi un lēnām paceliet īkšķi no virzuļa galviņas. Virzulis kopā ar īkšķi lēnām virzīsies uz augšu, un atspere atvilks adatu no injicēšanas vietas adatas drošības aizsargā.

Pilnšļirces bez adatas aizsarga izmantošana

Ievadiet devu, atbilstoši standarta protokolam.

Nelietojiet pilnšļirci, ja tā ir nomesta uz cietas virsmas.

Atkritumu likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 18.09.2014
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2019. gada 12. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Accofil 48 MV/0,5 ml šķīdums injekcijām/infūzijām pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pilnšļircē satur 48 miljonus vienību (MV)/ 480 mikrogramus (μg) filgrastīma (filgrastim) 0,5 ml (0,96 mg/ml) šķīduma injekcijām vai infūzijām.

Filgrastīms ir rekombinants metionil cilvēka granulocītu koloniju stimulējošs faktors, iegūts no *Escherichia coli* (BL21) ar rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Katrs ml šķīduma satur 50 mg sorbīta (E420).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pilnšļircē

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai pilnšļircē

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Accofil ir paredzēts neitropēnijas ilguma un febrilas neitropēnijas rašanās biežuma mazināšanai pacientiem, kuriem ar vispāratzītu citotoksisku ķīmijterapiju ārstē ļaundabīgu audzēju (izņemums ir hroniska mieloleikoze un mielodisplastiskais sindroms), kā arī, lai mazinātu neitropēnijas ilgumu pacientiem, kuri saņem mieloablatīvo terapiju pēc kaulu smadzeņu transplantācijas un ir pakļauti paaugstinātam ilgstošas un smagas neitropēnijas riskam. Accofil drošums un efektivitāte pieaugušajiem un bērniem, kuri saņem citotoksisku ķīmijterapiju, ir līdzīgi.

Accofil ir paredzēts perifērisko asins cilmes šūnu (*peripheral blood progenitor cells, PBPC*) mobilizācijai.

Pieaugušiem pacientiem vai bērniem ar smagu iedzimtu, ciklisku vai idiopātisku neitropēniju, kuriem absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (*absolute neutrophil count, ANC*) ir $0,5 \times 10^9/\text{l}$ un kuriem anamnēzē ir smagas vai atkārtotas infekcijas, paredzēta ilgstoša Accofil lietošana, lai palielinātu neitrofilo leukocītu skaitu un mazinātu ar infekciju saistītu traucējumu sastopamību un ilgumu.

Accofil ir paredzēts pastāvīgas neitropēnijas ārstēšanai (*ANC mazāks par vai vienāds ar $1,0 \times 10^9/\text{l}$*) pacientiem ar progresējošu HIV infekciju, lai mazinātu bakteriālu infekciju risku, kad citas neitropēnijas ārstēšanas iespējas nav piemērotas.

4.2. Devas un lietošanas veids

Accofil terapiju drīkst nozīmēt vienīgi sadarbībā ar onkoloģijas centru, kam ir pieredze hematoloģijā un granulocītu koloniju stimulējošā faktora (*granulocyte colony stimulating factor, G-CSF*) izmantošanā ārstēšanā, kā arī nepieciešamais diagnostiskais aprīkojums. Mobilizācijas un aferēzes

procedūras jāveic sadarbībā ar onkoloģijas-hematoloģijas centru, kam ir pietiekama pieredze šajā jomā un kur iespējams veikt atbilstošu asins cilmes šūnu kontroli.

Devas

Vispāratzīta citotoksiska ķīmijterapija

Ieteicamā filgrastīma deva ir 0,5 MV (5 µg)/kg/dienā. Accofil pirmo devu jāievada vismaz 24 stundas pēc citotoksiskās ķīmijterapijas. Randomizētos klīniskajos pētījumos tika lietota subkutāna deva 230 µg/m²/dienā (4,0-8,4 µg/kg/dienā).

Filgrastīma lietošana katru dienu jāturpina, kamēr nav pārsniegts zemākais prognozētais neitrofilo leukocītu skaits, un neitrofilo leukocītu skaits ir sasniedzis normas diapazonu. Pēc ķīmijterapijas ierobežotu audzēju, limfomas vai limfoleikozes ārstēšanai paredzamais terapijas ilgums, kāds vajadzīgs šo kritēriju izpildei, būs līdz 14 dienām. Ārstēšanas ilgums pēc akūtas mieloleikozes indukcijas un konsolidācijas terapijas var būt ievērojami garāks (līdz 38 dienām), atkarībā no pielietotās citotoksiskās ķīmijterapijas veida, devas un shēmas.

Pacientiem, kuri saņem citotoksisku ķīmijterapiju, parasti 1-2 dienas pēc filgrastīma terapijas uzsākšanas novēro neitrofilo leukocītu skaita pārejošu palielināšanos. Tomēr, lai panāktu ilgtspējīgu terapeitisko atbildes reakciju, filgrastīma terapiju nedrīkst pārtraukt, kamēr nav pārsniegts prognozētais zemākais neitrofilo leukocītu skaits un neitrofilo leukocītu skaits atjaunojies normas robežās. Priekšlaicīga filgrastīma terapijas pārtraukšana, pirms neitrofilo leukocītu skaits ir samazinājies līdz zemākajam prognozētajam skaitam, nav ieteicama.

Pacienti, kuri pēc kaulu smadzeņu transplantācijas saņēmuši mieloablatīvo terapiju

Ieteicamā filgrastīma sākuma deva ir 1,0 MV (10 µg)/kg/dienā. Filgrastīma pirmo devu jāievada vismaz 24 stundas pēc citotoksiskās ķīmijterapijas un vismaz 24 stundas pēc kaulu smadzeņu infūzijas.

Tiklīdz pārsniegts zemākais neitrofilo leukocītu skaits, filgrastīma dienas deva jāitirē atkarībā no neitrofilo leukocītu atbildes reakcijas, kā norādīts turpmāk.

Neitrofilo leukocītu skaits	Filgrastīma devas pielāgošana
> 1,0 x 10 ⁹ /l 3 dienas pēc kārtas	Samazināt līdz 0,5 MV(5 µg)/kg/dienā
Tad, ja ANC saglabājas > 1 x 10 ⁹ /l vēl 3 dienas pēc kārtas	Pārtraukt filgrastīma lietošanu
Ja ANC ārstēšanas laikā samazinās līdz < 1,0 x 10 ⁹ /l, filgrastīma deva atkal jāpalielina saskaņā ar iepriekš sniegtajiem norādījumiem.	

ANC = absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (*absolute neutrophil count*)

PBPC mobilizācijai pacientiem, kuri saņem mielosupresīvo vai mieloablatīvo terapiju, kam seko autologu PBPC transplantācija

Ieteicamā filgrastīma monoterapijas deva PBPC mobilizācijai ir 1,0 MV (10 µg)/kg/dienā, 5-7 dienas pēc kārtas. Leikoferēzes laiks: bieži vien pietiek ar 1 vai 2 leikoferēzes procedūrām 5. un 6. dienā. Citos apstākļos var būt vajadzīgas papildu leikoferēzes procedūras. Filgrastīma lietošana jāturpina līdz pēdējai leikoferēzes procedūrai.

Ieteicamā filgrastīma deva PBPC mobilizācijas gadījumā pēc mielosupresīvas ķīmijterapijas ir 0,5 MV (5 µg)/kg/dienā, sākot ar pirmo dienu pēc ķīmijterapijas beigām, līdz neitrofilo leukocītu skaits sasniedzis zemāko punktu un atgriezies normas robežās. Leikoferēze jāveic laikposmā, kad ANC no < 0,5 x 10⁹/l pieaudzis līdz > 5,0 x 10⁹/l. Pacientiem, kuriem nav veikta plaša ķīmijterapija, nereti pietiek ar vienu leikoferēzes procedūru. Citos apstākļos ieteicamas papildu leikoferēzes procedūras.

PBPC mobilizēšana veseliem donoriem pirms alogēnas PBPC transplantācijas

PBPC mobilizācijai veseliem donoriem filgrastīms jālieto devā 1,0 MV (10 µg)/kg/dienā 4 līdz 5 dienas pēc kārtas. 5. dienā jāsāk leikoferēze, kas, ja nepieciešams, jāturpina līdz 6. dienai, lai iegūtu 4×10^6 CD34⁺ šūnas/kg recipienta ķermeņa masas.

Pacientiem ar smagu hronisku neitropēniju (SHN)

Iedzimta neitropēnija

Ieteicamā sākuma deva ir 1,2 MV (12 µg)/kg/dienā, vienreizējas devas vai dalītu devu veidā.

Idiopātiska vai cikliska neitropēnija

Ieteicamā sākuma deva ir 0,5 MV (5 µg)/kg/dienā, vienreizējas devas vai dalītu devu veidā.

Devas pielāgošana

Filgrastīms jālieto subkutānas injekcijas veidā katru dienu, līdz sasniegts un noturēts neitrofilo leukocītu skaits virs $1,5 \times 10^9/l$. Pēc atbildes reakcijas sasniegšanas jānosaka minimālā efektīvā deva šī līmeņa uzturēšanai. Lai uzturētu adekvātu neitrofilo leukocītu skaitu, nepieciešama ilgstoša lietošana katru dienu. Pēc vienas vai divām ārstēšanas nedēļām, atkarībā no pacienta atbildes reakcijas, sākotnējo devu var dubultot vai samazināt uz pusi. Pēc tam devu var individuāli pielāgot ik pēc 1 līdz 2 nedēļām, lai vidējo neitrofilo leukocītu skaitu uzturētu robežās no $1,5 \times 10^9/l$ līdz $10 \times 10^9/l$. Pacientiem, kuriem ir smagas infekcijas, var apsvērt straujāku devas palielināšanu. Klīniskajos pētījumos 97% pacientu, kuriem novēroja atbildes reakciju, tā bija pilnīga, lietojot devu ≤ 24 µg/kg/dienā. Filgrastīma lietošanas drošums ilgtermiņā, ja to pacientiem ar SHN lieto devā virs 24 µg/kg/dienā, nav pierādīts.

HIV pacientiem

Neitropēnijas novēršanai

Ieteicamā filgrastīma sākuma deva ir 0,1 MV (1 µg)/kg/dienā, un maksimālā titrējamā deva ir 0,4 MV (4 µg)/kg/dienā. Līdz normāla neitrofilo skaits ir sasniegts un to var uzturēt ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). Klīniskajos pētījumos, vairāk nekā 90% pacientu bija atbildes reakcija, lietojot šīs devas, un neitropēniju novērst izdevās vidēji 2 dienās.

Nelielam skaitam pacientu ($< 10\%$) neitropēnijas novēršanai bija nepieciešamas devas līdz 1,0 (10 µg)/kg/dienā.

Normāla neitrofilo leukocītu skaita uzturēšanai

Kad neitropēnija novērsta, jānosaka minimālā efektīvā deva normāla neitrofilo leukocītu skaita uzturēšanai. Ieteicams pielāgot sākuma devu, pārejot uz lietošanu katru otro dienu devā 30 MV/(300 µg)/kg/dienā. Iespējams, ka devu vēlāk vajadzēs vēlreiz pielāgot, atbilstoši pacienta ANC, lai neitrofilo leukocītu skaitu uzturētu $> 2,0 \times 10^9/l$. Klīniskajos pētījumos, lai uzturētu $ANC > 2,0 \times 10^9/l$, bija nepieciešama deva 30 MV (300 µg)/dienā 1-7 dienas nedēļā, vidēji 3 dienas nedēļā. Lai uzturētu $ANC > 2,0 \times 10^9/l$, var būt nepieciešama zāļu ilgstoša lietošana.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Filgrastīma klīniskajos pētījumos ir piedalīties arī neliels skaits gados vecāku pacientu, taču speciāli pētījumi ar šo pacientu grupu nav veikti, tādēļ īpašus ieteikumus par devām sniegt nevar.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pētījumos par filgrastīma lietošanu pacientiem ar smagiem nieru vai aknu darbības traucējumiem konstatēts, ka filgrastīma farmakokinētika un farmakodinamika šādos gadījumos ir identiska kā veseliem indivīdiem. Devas pielāgošana šādos apstākļos nav nepieciešama.

Lietošana pediatriiskajā populācijā SHN un vēža gadījumā

Sešdesmit pieci procenti pacientu SHN izpēti programā bija jaunāki par 18 gadiem.

Ārstēšanas efektivitāte šai vecuma grupai, kurā pārsvarā bija iekļauti pacienti ar iedzimtu

neitropēniju, bija skaidra. Nekonstatēja drošuma atšķirības SHN dēļ ārstētiem bērniem.

Klīnisko pētījumu dati attiecībā uz lietošanu pediatriiskajiem pacientiem liecina, ka filgrastīma drošums un efektivitāte pieaugušajiem un bērniem, kuri saņem citotoksisku ķīmijterapiju, ir līdzīgi.

Ieteicamās devas pediatriiskajiem pacientiem ir tādas pašas kā pieaugušajiem, kuri saņem mielosupresīvu citotoksisku ķīmijterapiju.

Lietošanas veids

Vispāratzīta citotoksiska ķīmijterapija

Filgrastīmu var ievadīt katru dienu subkutānu injekciju veidā vai ievadīt intravenozas infūzijas veidā 30 minūšu laikā, atšķaidot ar 5 % glikozes šķīdumu (skatīt 6.6. apakšpunktu). Vairumā gadījumu priekšroka tiek dota subkutānai lietošanai. Vienreizējas devas pētījumā ir konstatēti daži pierādījumi par to, ka intravenoza lietošana varētu saīsināt zāļu iedarbības ilgumu. Šīs atrades klīniskā nozīme attiecībā uz vairāku devu lietošanu nav noskaidrota. Zāļu lietošanas veida izvēlei jāpamatojas uz individuāliem klīniskajiem apstākļiem.

Pacienti, kuri pēc kaulu smadzeņu transplantācijas saņēmuši mieloablatīvo terapiju

Filgrastīmu var ievadīt 30 minūšu vai 24 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā vai nepārtrauktas 24 stundu ilgas subkutānas infūzijas veidā.

Filgrastīms jāatšķaida 20 ml 5% glikozes šķīduma (skatīt 6.6. apakšpunktu).

PBPC mobilizācijai pacientiem, kuriem tiek veikta mielosupresīva vai mieloablatīva terapija, kam seko autologa PBPC transplantācija

Filgrastīms PBPC mobilizācijai, lietojot monoterapijas veidā:

filgrastīmu var ievadīt nepārtrauktas 24 stundu subkutānas infūzijas veidā vai subkutānas injekcijas veidā. Infūzijām filgrastīms jāatšķaida ar 20 ml 5% glikozes šķīduma (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Filgrastīms PBPC mobilizācijai pēc mielosupresīvas ķīmijterapijas

Filgrastīms jāievada subkutānas injekcijas veidā.

PBPC mobilizācijai veseliem donoriem pirms alogēnas PBPC transplantācijas

Filgrastīms jāievada subkutānas injekcijas veidā.

Pacientiem ar smagu hronisku neitropēniju (SHN)

Iedzimtai, idiopātiskai vai cikliskai neitropēnijai filgrastīms jāievada subkutānas injekcijas veidā.

HIV pacientiem

Neitropēnijas novēršanai un normāla neitrofilo leukocītu skaita uzturēšanai: filgrastīms jālieto subkutānas injekcijas veidā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā dažādām indikācijām

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Īpaši brīdinājumi un piesardzība dažādās indikācijās

Paaugstināta jutība

Ar filgrastīmu ārstētiem pacientiem ziņots par paaugstinātu jutību, ieskaitot anafilaktiskas reakcijas, kas rodas ārstēšanas sākumā vai pēc tās. Pacientiem ar klīniski nozīmīgu paaugstinātu jutību filgrastīma lietošana pavisam jāpārtrauc. Nelietot filgrastīmu pacientiem, kuriem anamnēzē ir paaugstināta jutība pret filgrastīmu vai pegfilgrastīmu.

Nevēlamās blakusparādības saistībā ar plaušām

Pēc G-CSF lietošanas ir ziņots par nevēlamām plaušu blakusparādībām, tajā skaitā intersticiālu plaušu slimību. Pacientiem, kuriem anamnēzē nesen bijuši infiltrāti plaušās vai pneimonija, var būt lielāks risks. Plaušu simptomu, piemēram, klepus, drudža un aizdusas sākums saistībā ar rentgenoloģiskām plaušu infiltrātu pazīmēm un plaušu darbības pasliktināšanos var būt akūta respiratorā distresa sindroma (*Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS*) sākotnējās pazīmes. Jāpārtrauc filgrastīma lietošana un jānozīmē atbilstoša ārstēšana.

Glomerulonefrīts

Ziņots par glomerulonefrītu pacientiem, kuri saņem filgrastīmu vai pegfilgrastīmu. Parasti glomerulonefrīta gadījumi izzūd pēc filgrastīma vai pegfilgrastīma devas samazināšanas vai terapijas pārtraukšanas. Ieteicama uzraudzība, veicot urīna analīzes.

Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms

Ir ziņots par kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma gadījumiem, kas var būt dzīvībai bīstami, ja ārstēšana netiek uzsākta laicīgi, pēc granulocītu koloniju stimulējošā faktora ievadīšanas, šo sindromu raksturo hipotensija, hipoalbuminēmija, tūska un asiņu sabiezēšana. Pacienti, kuriem rodas kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma simptomi, ir rūpīgi jānovēro un jāsaņem standarta simptomātiskā ārstēšana, kas var ietvert intensīvo terapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Splenomegālija un liesas plīsums

Pacientiem un veseliem donoriem pēc filgrastīma ievadīšanas retāk ziņots par vispārējiem asimptomātiskiem splenomegālijas un liesas plīsuma gadījumiem. Daži liesas plīsuma gadījumi bija letāli. Tādēļ rūpīgi jāuzrauga liesas izmērs (piem., klīniskā izmeklēšana, ultrasonogrāfija). Donoriem un/vai pacientiem, kuri ziņo par sāpēm vēdera augšdaļā vai plecu galā kreisajā pusē, jāapsver liesas plīsuma diagnoze.

Ir novērots, ka filgrastīma devas samazināšana palēnina vai aptur liesas palielināšanās progresu pacientiem ar smagu hronisku neitropēniju, un 3% pacientu bija nepieciešama splenektomija.

Laundabīgo šūnu augšana

Granulocītu kolonijas stimulējošo faktors var veicināt mieloīdo šūnu augšanu *in vitro*, un līdzīgu ietekmi var novērot arī uz dažām nemieloīdām šūnām *in vitro*.

Mielodisplastiskais sindroms vai hroniska mieloleikoze

Filgrastīma drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem ar mielodisplastisko sindromu vai hronisku mieloleikozi, nav pierādīti. Filgrastīms nav paredzēts šādu stāvokļu ārstēšanai. Īpaša uzmanība jāpievērš tam, lai hroniskas mieloleikozes saasinājumu atšķirtu no akūtas mieloleikozes.

Akūta mieloleikoze

Nemot vērā ierobežotos datus par drošumu un efektivitāti, pacientiem ar sekundāru AML filgrastīms jālieto piesardzīgi. Filgrastīma drošums un efektivitāte, lietojot to *agrāk neārstētiem* AML pacientiem vecumā līdz 55 gadiem ar labu citoģenētiku [t (8; 21), t (15; 17) un inv (16)], nav pierādīta.

Trombocitopēnija

Ir ziņots par trombocitopēniju pacientiem, kuri saņem filgrastīmu. Trombocītu skaits rūpīgi jākontrolē, īpaši pirmajās filgrastīma terapijas nedēļās. Jāapsver filgrastīma lietošanas īslaicīga pārtraukšana vai devas samazināšana pacientiem ar smagu hronisku neitropēniju, kam attīstās trombocitopēnija (trombocītu skaits ir $< 100 \times 10^9/l$).

Leikocitoze

Leikocītu skaits $100 \times 10^9/l$ vai lielāks tika novērots mazāk nekā 5% vēža pacientu, kuri saņēma

filgrastīmu devās virs 0,3 MSV/kg/dienā (3 µg/kg/dienā). Ziņojumi par nevēlamajām blakusparādībām, kas tieši saistītas ar šādu leukocitozes pakāpi, nav saņemti. Tomēr, ņemot vērā iespējamo risku saistībā ar smagu leukocitozi, filgrastīma terapijas laikā regulāri jānosaka leukocītu skaits. Ja pēc prognozētā zemākā leukocītu skaita sasniegšanas to skaits pārsniedz $50 \times 10^9/l$, filgrastīma lietošana nekavējoties jāpārtrauc. Lietojot PBPC mobilizācijai, filgrastīma lietošana jāpārtrauc vai tā deva jāsamazina tad, ja leukocītu skaits pieaug līdz $> 70 \times 10^9/l$.

Imunogenitāte

Tāpat kā visu terapeitisko olbaltumvielu gadījumā, pastāv imunogenitātes potenciāls. Antivielu paaugstinājuma proporcija pret filgrastīmu parasti ir maza. Kā paredzēts, saistošās antivielas rodas tāpat kā visu biozāļu gadījumā, tomēr pašlaik tās nav saistītas ar neitralizējošo aktivitāti.

Aortīts

Ir ziņots par aortītu pēc G-CSF lietošanas veselām pētāmajām personām un vēža pacientiem. Tā simptomi bija drudzis, sāpes vēderā, savārgums, sāpes mugurā un paaugstināts iekaisuma marķieru līmenis (piem., C reaktīvā proteīna līmenis un balto asins šūnu skaits). Vairumā gadījumu aortītu diagnosticēja datortomogrāfijas izmeklējumos, un parasti tas izzuda pēc G-CSF lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Citi īpaši piesardzības pasākumi, kas saistīti ar blakusslimībām

Īpaši piesardzības pasākumi sirpjveida šūnu iezīmes (sickle cell trait) un sirpjveida anēmijas gadījumā

Lietojot filgrastīmu pacientiem ar sirpjveida šūnu iezīmi vai sirpjveida šūnu anēmiju, ir ziņots par sirpjveida šūnu krīzi, kas dažos gadījumos bijusi letāla. Nozīmējot filgrastīma lietošanu pacientiem ar sirpjveida šūnu iezīmi vai sirpjveida šūnu anēmiju, jāievēro piesardzība.

Osteoporoze

Pacientiem ar vienlaikus esošām osteoporotiskām kaulu slimībām, kuri saņem nepārtrauktu filgrastīma terapiju vairāk nekā 6 mēnešus, var būt indicēta kaulu blīvuma kontrole.

Īpaši piesardzības pasākumi pacientiem ar vēzi

Filgrastīmu nedrīkst lietot, lai palielinātu citotoksiskās ķīmijterapijas devu, pārsniedzot noteikto devu shēmu.

Ar palielinātu ķīmijterapijas devu saistītie riski

Īpaša piesardzība jāievēro, ārstējot pacientus ar lielām ķīmijterapijas devām, jo nav pierādīts labāks iznākums saistībā ar audzēju, bet intensīvas ķīmijterapijas līdzekļu devas var izraisīt pastiprinātu toksicitāti, tajā skaitā kardiālu, pulmonālu, neiroloģisku un dermatoloģisku iedarbību (skatīt izmantoto ķīmijterapijas līdzekļu nozīmēšanas informāciju).

Ķīmijterapijas ietekme uz eritrocītiem un trombocītiem

Filgrastīma monoterapija neizslēdz trombocitopēniju un anēmiju mielosupresīvas ķīmijterapijas dēļ. Ja pacients saņem lielākas ķīmijterapijas devas (piem., pilnas devas noteiktajā shēmā), viņam var būt paaugstināts trombocitopēnijas un anēmijas risks. Ieteicams regulāri kontrolēt trombocītu skaitu un hematokrītu. Īpaša piesardzība jāievēro, lietojot atsevišķus ķīmijterapijas līdzekļus vai to kombinācijas, ja ir zināms, ka šie līdzekļi var izraisīt smagu trombocitopēniju.

Ir pierādīts, ka filgrastīma mobilizētās PBPC samazina trombocitopēnijas smaguma pakāpi un ilgumu pēc mielosupresīvas vai mieloablatīvas ķīmijterapijas.

Mielodisplastiskais sindroms un akūta mieloleikoze pacientiem ar krūts un plaušu vēzi

Pēcregistrācijas novērošanas pētījumā krūts un plaušu vēža pacientiem pegfilgrastīma, alternatīvu G-CSF zāļu, lietošana kombinācijā ar ķīmijterapiju un/vai staru terapiju tika saistīta ar mielodisplastisko sindromu (MDS) un akūtu mieloleikozi (AML). Līdzīga saistība starp filgrastīma lietošanu un MDS/AML netika novērota. Tomēr pacienti ar krūts vai plaušu vēzi jānovēro, vai

neparādās MDS/AML pazīmes un simptomi.

Citi īpaši piesardzības pasākumi

Pētījumi par filgrastīma iedarbību pacientiem ar būtiski samazinātu mieloīdo cilmes šūnu skaitu nav veikti. Filgrastīms primāri darbojas uz neitrofilo leukocītu prekursoriem, palielinot neitrofilo leukocītu skaitu. Tādēļ pacientiem ar samazinātu prekursoru skaitu (piemēram, pacientiem, kuri ārstēti ar plašu staru terapiju vai ķīmijterapiju, kā arī pacientiem ar kaulu smadzeņu infiltrāciju ar audzēju) var būt pavājināta neitrofilo leukocītu atbildes reakcija.

Atsevišķos gadījumos ir ziņots par asinsvadu slimībām, tajā skaitā vēnu oklūziju un šķidruma tūluma traucējumiem pacientiem, kuri saņem lielas ķīmijterapijas devas, kam seko transplantācija.

Ziņots par transplantāta tremi un letāliem iznākumiem pacientiem, kuri saņēmuši G-CSF pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Augšanas faktora terapijas rezultātā paaugstināta kaulu smadzeņu hematopoētiskā aktivitāte ir bijusi saistīta ar pārejošām patoloģiskām atradnēm kaulu radioloģiskos izmeklējumos. Tas jāņem vērā, interpretējot kaulu smadzeņu radioloģisko izmeklējumu rezultātus.

Īpaši piesardzības pasākumi pacientiem ar PBPC mobilizāciju

Mobilizācija

Prospektīvi, randomizēti divu ieteicamo mobilizācijas metožu (filgrastīms monoterapijā vai kombinācijā ar mielosupresīvu ķīmijterapiju) salīdzinājumi vienā un tajā pašā pacientu populācijā nav pieejami. Mainības pakāpe starp pacientiem un $CD34^+$ šūnu laboratorijas raudzēm liecina, ka tieša dažādu pētījumu salīdzināšana ir sarežģīta. Šī iemesla dēļ ir grūti ieteikt optimālāko metodi. Mobilizācijas metodes izvēlei jāpamatojas uz vispārējiem ārstēšanas mērķiem katram individuālam pacientam.

Iepriekšēja citotoksisku līdzekļu lietošana

Pacientiem, kuriem iepriekš veikta ļoti plaša mielosupresīva terapija, var nebūt iespējama pietiekama PBPC mobilizācija, lai sasniegtu ieteicamo minimālo rādītāju ($\geq 2,0 \times 10^6$ $CD34^+$ šūnas/kg) vai līdzīgas pakāpes trombocītu atjaunošanās paātrinājumu.

Dažiem citotoksiskiem līdzekļiem piemīt īpaša toksicitāte pret asins cilmes šūnām, un tas var negatīvi ietekmēt cilmes šūnu mobilizāciju. Ja pirms mēģinājuma mobilizēt cilmes šūnas ilgstoši lietoti tādi līdzekļi kā melfalāns, karmustīns (BCNU) vai karboplatīns, var būt samazināts cilmes šūnu skaits. Tomēr ir pierādīts, ka cilmes šūnu mobilizācijā efektīva ir melfalāna, karboplatīna vai karmustīns (BCNU) lietošana kopā ar filgrastīmu. Ja paredzama PBPC transplantācija, ieteicams plānot cilmes šūnu mobilizāciju pacienta ārstēšanas kursa sākumā. Šādiem pacientiem īpaša uzmanība jāpievērš mobilizēto cilmes šūnu skaitam pirms ķīmijterapijas līdzekļu lietošanas lielās devās. Ja, vērtējot pēc iepriekš minētajiem kritērijiem, skaits ir nepietiekams, var apsvērt alternatīvu ārstēšanu, kas neietver cilmes šūnu atbalstu.

Cilmes šūnu skaita novērtēšana

Nosakot iegūto cilmes šūnu skaitu ar filgrastīmu ārstētiem pacientiem, īpaša uzmanība jāpievērš kvantitatīvās noteikšanas metodei. Nosakot $CD34^+$ šūnu skaitu ar plūsmas citometrijas metodi, rezultāti var ievērojami atšķirties atkarībā no izmantotās metodoloģijas precizitātes un ieteikumi par skaitu, pamatojoties uz citās laboratorijās veiktiem pētījumiem, interpretējami piesardzīgi.

Statistiskā analīze, nosakot reinfuzēto $CD34^+$ šūnu skaita un trombocītu atjaunošanās ātruma pēc lielām ķīmijterapijas devām savstarpējo sakarību, liecina par komplicētu, taču stabilu savstarpējo sakarību.

Ieteiktais minimālais skaits $\geq 2,0 \times 10^6$ $CD34^+$ šūnu/kg, pamatojas uz publicēto pieredzi, kā rezultātā izdevies atbilstoši atjaunot hematoloģiskos rādītājus. Lielāks ieguvums korelē ar straujāku atveseļoanos; savukārt mazāks skaits - ar lēnāku atveseļoanos.

Īpaši piesardzības pasākumi veseliem donoriem, kuriem tiek veikta PBPC mobilizācija

PBPC mobilizācija veseliem donoriem nerada nekādus tiešus klīniskus ieguvumus, un tā apsverama vienīgi alogēnas cilmes šūnu transplantācijas nolūkā.

PBPC mobilizācija apsverama vienīgi donoriem, kuri atbilst parastajiem klīniskajiem un laboratoriskiem kritērijiem, lai kļūtu par cilmes šūnu donoru, ar īpaša uzmanību hematoloģiskajiem rādītājiem un infekcijas slimībām. Filgrastīma drošums un efektivitāte veseliem donoriem, kuri jaunāki par 16 gadiem vai vecāki par 60 gadiem, nav novērtēti.

35% pētīto pacientu pēc filgrastīma lietošanas un leikoferēzes novēroja pārejošu trombocitopēniju (trombocītu skaits $< 100 \times 10^9/l$). Tajā skaitā divos gadījumos tika ziņots par trombocītu skaitu $< 50 \times 10^9/l$, ko saistīja ar leikoferēzes procedūru. Ja nepieciešama vairāk nekā viena leikoferēzes procedūra, īpaša uzmanība jāpievērš donoriem, kuriem trombocītu skaits pirms leikoferēzes ir $< 100 \times 10^9/l$; parasti aferēzi nedrīkst veikt, ja trombocītu skaits $< 75 \times 10^9/l$.

Leikoferēzi nedrīkst veikt donoriem, kuri saņem antikoagulantus vai kuriem ir zināmi hemostāzes traucējumi. Donori, kuri saņēmuši G-CSF, lai panāktu PBPC mobilizāciju, jānovēro, līdz hematoloģiskie rādītāji atgriežas normas robežās.

Īpaši piesardzības pasākumi pacientiem, kuri saņem ar filgrastīmu mobilizētas alogēnas PBPC

Pasreiz pieejamie dati liecina, ka imunoloģiska mijiedarbība starp alogēnajiem PBPC transplantātiem un recipienta organismu var būt saistīta ar paaugstinātu akūtas un hroniskas transplantāta tremes risku, salīdzinot ar kaulu smadzeņu transplantāciju.

Īpaši piesardzības pasākumi pacientiem ar SHN

Filgrastīmu nedrīkst lietot pacientiem ar smagu iedzimtu neitropēniju, kuriem attīstās leikoze vai kuriem ir leikozes evolūcijas pazīmes.

Asins šūnu skaits

Rodas arī citas asins šūnu izmaiņas, tajā skaitā anēmija un mieloīdo cilmes šūnu skaita pārejošs pieaugums, kuru gadījumā jākontrolē šūnu skaits.

Transformācija leikozē vai mielodisplastiskajā sindromā

Nosakot SHN diagnozi, īpaši jāuzmanās, lai atšķirtu to no citiem asinsrades traucējumiem, piemēram, aplastiskas anēmijas, mielodisplāzijas un mieloleikozes. Pirms ārstēšanas jānosaka pilna asins aina ar leukocitāro formulu un trombocītu skaitu, kā arī jānovērtē kaulu smadzeņu morfoloģija un kariotips.

Klīniskajā pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar SHN, un kurus ārstēja ar filgrastīmu, samērā reti (aptuveni 3% gadījumu) novēroja mielodisplastisko sindromu (MDS) vai leikozi. To novēroja vienīgi pacientiem ar iedzimtu neitropēniju. MDS un leikoze ir slimības dabiskas komplikācijas un to saistība ar filgrastīma terapiju ir neskaidra. Aptuveni 12% pacientu, kuriem sākotnējā citoģenētiskā novērtējuma rezultāti bija normas robežās, vēlāk atkārtoti novērtējot, tika konstatētas patoloģijas, tajā skaitā monosomija 7. Šobrīd nav skaidrs, vai ar SHN slimojošu pacientu ilgstoša ārstēšana paaugstina citoģenētisku patoloģiju, MDS vai leikozes rašanās risku. Pacientiem ieteicams regulāri (aptuveni reizi 12 mēnešos) veikt kaulu smadzeņu morfoloģiskās un citoģenētiskās analīzes.

Citi īpaši piesardzības pasākumi

Jāizslēdz pārejošas neitropēnijas cēloņi, piemēram, vīrusu infekcija.

Hematūrija bija bieža, un nelielam skaitam pacientu radās proteīnūrija. Lai šos gadījumus kontrolētu, regulāri jāveic urīna analīzes.

Drošums un efektivitāte jaundzimušajiem un pacientiem ar autoimūnu neitropēniju nav pierādīta.

Īpaši piesardzības pasākumi HIV pacientiem

Asins šūnu skaits

Rūpīgi jākontrolē absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANC), jo īpaši filgrastīma terapijas pirmajās nedēļās. Dažiem pacientiem var būt ļoti strauja atbildes reakcija uz filgrastīma sākuma devu, kad novēro neitrofilo leukocītu skaita būtisku pieaugumu. Filgrastīma lietošanas pirmajās 2 līdz 3 dienās ieteicams noteikt ANC. Pēc tam pirmajās divās nedēļās ANC ieteicams noteikt vismaz divreiz nedēļā, bet turpmāk uzturošās terapijas laikā - reizi nedēļā vai katru otro nedēļu. Neregulāri lietojot filgrastīmu devā 30 MV (300 µg)/dienā, pacienta ANC laika gaitā var ievērojami svārstīties. Lai noteiktu pacienta vidējo vai zemāko ANC, asins paraugus ANC noteikšanai ieteicams ņemt tieši pirms plānotajām filgrastīma lietošanas reizēm.

Risks, kas saistīts ar palielinātām mielosupresīvu zāļu devām

Filgrastīma monoterapija neizslēdz trombocitopēniju un anēmiju mielosupresīvu zāļu dēļ. Ja pacients kopā ar filgrastīma terapiju saņem lielākas šādu zāļu devas vai vairākus šādus līdzekļus, trombocitopēnijas un anēmijas risks viņam var būt paaugstināts. Ieteicams regulāri kontrolēt asinsainu (skatīt iepriekš).

Infekcijas un ļaundabīgi procesi, kas izraisa mielosupresiju

Neitropēniju var izraisīt oportūnistiskas infekcijas, piemēram, *Mycobacterium avium* kompleksa infekcija, kam raksturīga kaulu smadzeņu infiltrācija, vai ļaundabīgas slimības, piemēram, limfoma. Ja ir zināms, ka pacientiem ir infekcija, kam raksturīga kaulu smadzeņu infiltrācija, vai ļaundabīga slimība, papildus filgrastīma lietošanai, lai novērstu neitropēniju, jāapsver piemērota terapija pamatslimības ārstēšanai. Filgrastīma ietekme uz neitropēniju, kuras cēlonis ir kaulu smadzenes infiltrējoša infekcija vai ļaundabīga slimība, nav pilnībā apstiprināta.

Visi pacienti

Accofil kā palīgvielu satur sorbītu (E420). Pacienti ar iedzimtu fruktozes nepanesību (IFN) nedrīkst lietot šīs zāles, ja vien tas nav absolūti nepieciešams.

Jaundzimušajiem un maziem bērniem (līdz 2 gadu vecumam) var vēl nebūt diagnosticēta iedzimta fruktozes nepanesība (IFN).

Zāles (kas satur sorbītu/fruktozi), ko ievada intravenozi, var būt dzīvībai bīstamas un tām ir jābūt kontrindicētām šajā populācijā, izņemot gadījumus, kad ir absolūta klīniska nepieciešamība un nav pieejamu alternatīvu.

Pirms šo zāļu lietošanas, no katra pacienta ir jāievāc detalizēta anamnēze par IFN simptomiem.

Accofil satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Pilnšļirces adatas vāciņš satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu), kas var izraisīt smagas alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Filgrastīma drošums un efektivitāte, lietojot tajā pašā dienā, kad veikta mielosupresīva citotoksiska ķīmijterapija, nav skaidri pierādīti. Ņemot vērā strauji dalošos mieloīdo šūnu jutīgumu pret mielosupresīvu citotoksisku ķīmijterapiju, filgrastīmu neiesaka lietot 24 stundas pirms un 24 stundas pēc ķīmijterapijas. Provizorisksie dati, kas iegūti nelielu skaitu pacientu vienlaicīgi ārstējot ar filgrastīmu un 5-fluoruracilu, liecina, ka neitropēnija var kļūt smagāka.

Iespējamā mijiedarbība ar citiem asinsrades augšanas faktoriem un citokīniem klīniskajos pētījumos

līdz šim nav pētīta.

Tā kā litijs veicina neitrofilo leukocītu atbrīvošanos, litijs varētu pastiprināt filgrastīma darbību. Lai gan oficiāli šāda mijiedarbība nav pētīta, nav datu, kas liecinātu par tās kaitīgumu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par filgrastīma lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti. Trušiēm novērota embriju zaudēšanas gadījumu skaita palielināšanās, lietojot atkārtotas lielas klīniskās devas un pastāvot mātītes toksicitātei (skatīt 5.3. apakšpunktu). Literatūrā ir ziņojumi, kuros ir pierādīta filgrastīma spēja šķērsot placentāro barjeru grūtnieces organismā.

Filgrastīmu nav ieteicams lietot grūtniecības laikā

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai filgrastīms/ metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Lēmums pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no filgrastīma terapijas jāpieņem izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Filgrastīms neietekmēja žurku tēviņu un mātīšu reproduktīvo funkciju vai fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Accofil maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc Accofil lietošanas var rasties reibonis (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

a. Drošuma profila kopsavilkums

Visnopietnākās nevēlamās blakusparādības, kas var rasties filgrastīma terapijas laikā, ir: anafilaktiska reakcija, nopietnas nevēlamas blakusparādības saistībā ar plaušām (ieskaitot intersticiālu pneimoniju un ARDS), kapilāru noplūdes sindromu, smagu splenomegāliju/liesas plīsumu, transformāciju uz mielodisplastisku sindromu vai leukēmiju SCN pacientiem, GvHD pacientiem, kuri saņem alogēnu kaulu smadzeņu transplantāciju vai perifēro asins cilmes šūnu transplantāciju un sirpjveida šūnu krīzi pacientiem ar sirpjveida šūnu slimību.

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības ir pireksija, skeleta-muskuļu sāpes (tai skaitā sāpes kaulos, muguras sāpes, artralģija, mialģija, sāpes ekstremitātē, skeleta-muskuļu sāpes, skeleta-muskuļu sāpes krūtīs, sāpes kaklā), anēmija, vemšana un slikta dūša. Klīniskajos pētījumos vēža slimniekiem skeleta-muskuļu sāpes bija vieglas vai vidēji smagas 10% pacientu un smagas 3% pacientu.

b. Blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Tabulās zemāk norādītas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos un spontānajos ziņojumos. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības			
	Ļoti bieži ≥ 1/10	Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10	Retāk ≥ 1/1 000 līdz < 1/100	Reti ≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000
Infekcijas un infestācijas		Sepse Bronhīts Augšējo elpošanas ceļu infekcija Urīnceļu infekcijas		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Trombocitopēnija Anēmija	Splenomegālija ^a Samazināts hemoglobīna līmenis ^e	Leikocitoze ^a	Liesas plīsums ^a Sirpjveida šūnu anēmija ar krīzi Ekstramedulārā hematopoēze
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstināta jutība ^a Paaugstināta jutība pret zālēm Transplantāta treme ^b	Anafilaktiska reakcija
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Samazināta ēstgriba ^e Paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs	Hiperurikēmija Paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs	Samazināts glikozes līmenis asinīs Pseudopodagra ^a (hondrokalcinoze - pirofosfāti) Šķidruma tūluma traucējumi
Psihiskie traucējumi		Bezmiegs		
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes ^a	Reibonis, Hipoestēzija Parestēzija		
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija Hipertensija	Vēnu oklūzija ^d	Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms ^a , Aortīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Asiņu atkrēpošana Aizdusa Klepus ^a Orofaringeālas sāpes ^{a,e} Deguna asiņošana	Akūts respiratorā distresa sindroms ^a Elpošanas mazspēja ^a Plaušu tūska ^a Intersticiāla plaušu slimība ^a Plaušu infiltrāti ^a Plaušu asiņošana Hipoksija	

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības			
	Ļoti bieži ≥ 1/10	Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10	Retāk ≥ 1/1 000 līdz < 1/100	Reti ≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja ^{a, e} Vemšana ^{a, e} Slikta dūša ^a	Aizcietējumi ^e Sāpes mutes dobumā		
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs Hepatomegālija	Paaugstināts gammaglutamiltransferāzes līmenis Paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija ^a	Izsitumi ^a Eritēma	Makulopapulozi izsitumi	Svīta sindroms (akūta febrila neitrofila dermatoze) Ādas vaskulīts ^a
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Skeleta-muskuļu sāpes ^c	Muskuļu spazmas	Osteoporoze	Samazināts kaulu blīvums Reimatoīdā artrīta saasinājums
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Dizūrija Hematūrija	Proteīnūrija	Patoloģisks urīns Glomerulonefrīts
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums ^a Ģīlotādas iekaisums ^a Drudzis	Sāpes krūšu kurvī ^a Astēnija ^a Sāpes ^a Nespēks ^e Perifērā tūska	Reakcija injekcijas vietā	
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		Transfūzijas reakcija		

^aSkatīt c. apakšpunktu (Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts).

^bZiņots par transplantāta tremi un letāliem iznākumiem pacientiem pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas (skatīt c. apakšpunktu).

^cIetver sāpes kaulos, sāpes mugurā, sāpes locītavās, sāpes muskuļos, sāpes ekstremitātēs, skeleta-muskuļu sāpes krūtīs, sāpes kaklā.

^dŠie gadījumi tika novēroti pēcreģistrācijas periodā, pacientiem, kuriem veica kaulu smadzeņu transplantāciju vai PBPC mobilizāciju.

^eNevēlamās blakusparādības ar lielāku sastopamību filgrastīma terapijas pacientiem, salīdzinot ar placebo lietotājiem, un saistītas ar ļaundabīgu audzēju vai citotoksiskās ķīmijterapijas sekām.

c. Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

GvHD

Ziņots par GvHD un letāliem iznākumiem pacientiem, kuri saņēmuši G-CSF terapiju pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms

Ziņots par kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma gadījumiem saistībā ar granulocītu koloniju stimulējošā faktora lietošanu. Parasti tie radās pacientiem ar progresējošām ļaundabīgām slimībām, sepsi un kuri lieto vairākas ķīmijterapijas zāles vai saņem plazmaferēzi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Svīta sindroms

Pacientiem, kas ārstēti ar filgrastīmu, ziņots par Svīta sindroma (akūtas febrilas neitrofilas dermatozes) gadījumiem.

Nevēlamās blakusparādības saistībā ar plaušām

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ir ziņots par nevēlamām plaušu blakusparādībām, tajā skaitā intersticiālu plaušu slimību, plaušu tūsku un plaušu infiltrātiem, kā rezultātā dažkārt radusies elpošanas mazspēja vai akūta respiratorā distresa sindroms (RDS), kam var būt letāls iznākums (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Splenomegālijas un liesas plīsums

Pēc filgrastīma ievadīšanas ziņots par splenomegālijas un liesas plīsuma gadījumiem. Daži liesas plīsuma gadījumi bija letāli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Paaugstinātas jutības reakcijas

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām, tajā skaitā anafilakse, izsitumi, nātrene, angioneirotiskā tūska, aizdusa un hipotensija, kas radās sākotnējās vai turpmākās terapijas laikā. Kopumā biežāk šādi ziņojumi saņemti pēc i.v. zāļu ievadīšanas. Dažos gadījumos simptomi no jauna parādījušies, atsākot zāļu lietošanu, kas ļauj domāt par cēloņsakarību. Pacientiem, kuriem rodas spēcīga alerģiska reakcija, filgrastīma lietošana jāpārtrauc pilnīgi.

Ādas vaskulīts

Pacientiem ārstēšanas laikā ar filgrastīmu ziņots par ādas vaskulītu. Vaskulīta mehānisms pacientiem, kuri saņem filgrastīmu, nav zināms. Ilgstošas zāļu lietošanas laikā 2% pacientu ar SHN radās ādas vaskulīts.

Pseudopodagra (hondrokalciноze - pirofosfāti)

Ziņots par pseudopodagras (hondrokalciноze-pirofosfāti) gadījumiem pacientiem ar vēzi, kuri ārstēti ar filgrastīmu.

Leikocitoze

Pēc filgrastīma lietošanas 41% veselu donoru novēroja leikocitozi (leikocītu skaits $> 50 \times 10^9/l$) un pārejošu trombocitopēniju (trombocītu skaits $< 100 \times 10^9/l$) un leikoferēze konstatēta 35% donoru (skatīt 4.4. apakšpunktu).

d. Pediātriskā populācija

Klīnisko pētījumu dati attiecībā uz filgrastīma lietošanu pediātrijas pacientiem liecina, ka filgrastīma drošums un efektivitāte pieaugušajiem un bērniem, kuri saņem citotoksisku ķīmijterapiju, ir līdzīgi, kas liek domāt, nav nepastāv ar vecumu saistītas filgrastīma farmakokinētikas atšķirības. Vienīgā atkārtoti ziņotā nevēlamā blakusparādība bija skeleta-muskuļu sāpes, kas neatšķīrās no pieredzes pieaugušo populācijā.

Dati, lai sīkāk novērtētu filgrastīma izmantošanu pediātrijas pacientiem, nav pietiekami.

e. Citas īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Kopumā drošuma vai efektivitātes atšķirības cilvēkiem vecumā virs 65 gadiem, salīdzinot ar

jaunākiem pieaugušajiem (> 18 gadus veciem), kuri saņēma citotoksisku ķīmijterapiju nenovēroja, un klīniskajā pieredzē nav atklātas atbildes reakcijas atšķirības gados vecākiem un jaunākiem pieaugušiem pacientiem. Dati, lai novērtētu Accofil lietošanu gados vecākiem pacientiem citās apstiprinātās Accofil indikācijās, nav pietiekami.

Pediatrijas pacienti ar SHN

Samazināta kaulu blīvuma un osteoporozes gadījumi ziņoti pediatrijas pacientiem ar smagu hronisku neitropēniju, kuri saņem ilgstošu terapiju ar filgrastīmu

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Accofil pārdozēšanas ietekme nav noteikta. Pārtraucot filgrastīma terapiju, cirkulējošo neitrofilo leukocītu skaits 1 - 2 dienu laikā parasti samazinās par 50%, bet pēc tam 1 - 7 dienu laikā atgriežas normas robežās.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnstimulatori, koloniju stimulējošie faktori, ATĶ kods: L03AA02
Accofil ir līdzīgas bioloģiskās izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

Cilvēka G-CSF ir glikoproteīns, kas regulē funkcionālo neitrofilo leukocītu sintēzi un izdalīšanos no kaulu smadzenēm. Accofil, kura sastāvā ir r-metHuG-CSF (filgrastīms), ievērojami palielina neitrofilo leukocītu skaitu perifēriskajās asinīs 24 stundu laikā, nedaudz palielinot arī monocītu skaitu. Dažiem pacientiem ar SHN filgrastīms var izraisīt arī cirkulējošo eozinofilo un bazofilo leukocītu skaita nelielu pieaugumu, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem; dažiem no šiem pacientiem pirms ārstēšanas jau var būt eozinofīlija vai bazofīlija. Ieteicamo devu robežās neitrofilo leukocītu skaita pieaugums ir atkarīgs no devas. Hemotakses un fagocitozes funkcijas testos filgrastīma lietošanas ietekmē radušies neitrofilie leukocīti uzrādīja normālu vai uzlabotu funkciju. Pēc filgrastīma terapijas pārtraukšanas cirkulējošo leukocītu skaits 1 - 2 dienu laikā samazinās par 50%, un pēc tam 1 - 7 dienu laikā tas atgriežas normas robežās.

Filgrastīma lietošana pacientiem, kuriem veic citotoksisku ķīmijterapiju, būtiski samazina neitropēnijas un febrilas neitropēnijas biežumu, smaguma pakāpi un ilgumu. Ārstēšana ar filgrastīmu būtiski samazina febrilas neitropēnijas ilgumu, antibiotiku lietošanu un hospitalizāciju pēc indukcijas ķīmijterapijas akūtas mieloleikozes gadījumā vai veicot mieloablatīvu terapiju, kam seko kaulu smadzeņu transplantācija. Drudža un dokumentēto infekciju sastopamības samazināšanās nav konstatēta nevienā gadījumā. Drudža ilgums nemazinājās pacientiem, kuriem tika veikta mieloablatīva terapija, kam sekoja kaulu smadzeņu transplantācija.

Filgrastīma lietošana monoterapijā vai pēc ķīmijterapijas mobilizē asins cilmes šūnas perifēriskajās asinīs. Šādas autologas PBPC var iegūt un infūzijas ceļā ievadīt pēc lielām citotoksiskas terapijas devām, kaulu smadzeņu transplantācijas vietā vai kā papildinājumu tai. PBPC infūzija paātrina asinsrades atjaunošanos, tā mazinot ar asiņošanu saistītu komplikāciju riska ilgumu un nepieciešamību pēc trombocītu pārliešanas. Ar filgrastīmu mobilizētu alogēnu PBPC recipientiem novēroja ievērojami straujāku hematoloģisku atveseļošanos, kā rezultātā būtiski saīsinājās laiks, kādā bez atbalsta atjaunojās trombocītu funkcija, salīdzinot ar alogēnu kaulu smadzeņu transplantāciju.

Viena Eiropā veiktā retrospektīvā pētījuma dati par G-CSF lietošanu pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas akūtas leikozes pacientiem liecina par paaugstinātu transplantāta tremes risku, ar ārstēšanu saistītu mirstību (*treatment related mortality*, TRM) un mirstību pacientiem, kuri saņēmuši G-CSF. Citā retrospektīvā starptautiskā pētījumā akūtas vai hroniskas mieloleikozes pacientiem netika konstatēta ietekme uz transplantāta tremes, TRM un mirstības risku. Alogēno transplantāciju pētījumu metaanalīzē, kurā tika ietverti rezultāti no deviņiem prospektīviem, randomizētiem pētījumiem, 8 retrospektīviem pētījumiem un 1 individuāla gadījuma-kontroles pētījuma, netika konstatēta ietekme uz akūtas vai hroniskas transplantāta tremes vai ar ārstēšanu saistītas agrīnas mirstības risku.

Transplantāta tremes un TRM relatīvais risks (95% TI) pēc G-CSF lietošanas pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas					
Publikācija	Pētījuma periods	N	Akūta II-IV pakāpes transplantāta treme	Hroniska transplantāta treme	TRM
Metaanalīze (2003)	1986 - 2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Eiropas retrospektīvais pētījums (2004)	1992 - 2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Starptautiskais retrospektīvais pētījums (2006)	1995 - 2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^a Analīzē tika ietverti kaulu smadzeņu transplantācijas pētījumi šajā periodā; dažos pētījumos tika izmantots granulocītu-makrofāgu kolonijas stimulējošais faktors (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF).

^b Analīzē tika ietverti pacienti, kuri šajā periodā saņēma kaulu smadzeņu transplantātu.

Filgrastīma lietošana PBPC mobilizācijai veseliem donoriem pirms alogēnas PBPC transplantācijas.

Veseliem donoriem subkutāni ievadīta deva 10 µg/kg/dienā 4-5 dienas pēc kārtas ļauj iegūt $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ šūnas/kg recipienta ķermeņa masas no vairākuma donoru pēc divām leikoferēzes procedūrām.

Filgrastīma lietošana pacientiem, bērniem vai pieaugušiem, ar SHN (smagu iedzimtu, ciklisku vai idiopātisku neitropēniju) inducē ilgstošu absolūtā neitrofilo leukocītu skaita palielināšanos perifēriskajās asinīs un infekciju un ar to saistīto traucējumu samazināšanos.

Filgrastīma lietošana HIV pacientiem saglabā normālu neitrofilo leukocītu skaitu, kas ļauj ievērot pretvīrusu un/vai citu mielosupresīvo zāļu lietošanas grafiku. Pierādījumu, ka HIV pacientiem, kurus ārstē ar filgrastīmu, pastiprinātos HIV replicēšanās, nav.

G-CSF (granulocītu koloniju stimulējošajam faktoram), tāpat kā citiem hematopoētiskajiem augšanas faktoriem, *in vitro* ir novērotas cilvēka endotēlija šūnas stimulējošas īpašības.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc ieteicamās devas subkutānas ievadīšanas koncentrācija serumā virs 10 ng/ml saglabājas 8-16 stundas.

Izkliede

Izkliedes tilpums asinīs ir aptuveni 150 ml/kg.

Eliminācija

Pēc subkutānas un intravenozas ievadīšanas filgrastīma klīrenss notika pēc pirmā loka metabolisma principa. Filgrastīma eliminācijas pusperiods serumā ir aptuveni 3,5 stundas, un tā klīrenss ir aptuveni 0,6 ml/min/kg. Nepārtraukta, 28 dienu ilga Accofil infūzija pacientiem, kuri atveseļojās pēc autologas kaulu smadzeņu transplantācijas, neradīja zāļu uzkrāšanos un tai pielīdzināmu eliminācijas pusperiodu.

Linearitāte

Novērota pozitīva lineāra korelācija starp filgrastīma devu un koncentrāciju serumā gan pēc intravenozas, gan subkutānas ievadīšanas.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Filgrastīms tika pētīts līdz 1 gadu ilgos atkārtotu devu toksicitātes pētījumos, kas atklāja uz paredzamo farmakoloģisko darbību attiecināmas izmaiņas, ieskaitot leukocītu skaita palielināšanos, mieloīdo hiperplāziju kaulu smadzenēs, ekstramedulāro granulopoēzi un liesas palielināšanos. Visas šīs izmaiņas bija atgriezeniskas pēc terapijas pārtraukšanas.

Filgrastīma ietekme uz prenatalo attīstību pētīta žurkām un truši. Intravenoza (80 µg/kg/dienā) filgrastīma ievadīšana truši organoģenēzes periodā bija toksiska mātītēm un palielināja spontāno abortu skaitu, pēcimplantācijas zudumu, un tika novērots samazināts vidējais dzīvā metiena lielums un augļa svars.

Pamatojoties uz ziņotajiem datiem par Accofil līdzīgām citām filgrastīmu saturošām zālēm, tika novērotas salīdzināmas atrades un palielināts augļa anomāliju daudzums, lietojot 100 µg/kg/dienā, kas ir mātītei toksiska deva un atbilst apmēram 50-90 reizes lielākai sistēmiskai iedarbībai nekā tā, kas novērota pacientiem, kuri ārstēti ar klīnisko devu 5 µg/kg/dienā. Nenovērotais nevēlamās iedarbības līmenis embrija-augļa toksicitātei šajā pētījumā bija 10 µg/kg/dienā, kas atbilda apmēram 3-5 reizes lielākai sistēmiskai iedarbībai nekā tā, kas novērota pacientiem, kuri ārstēti ar klīnisko devu.

Grūsnām žurkām, lietojot devas līdz 575 µg/kg/dienā, mātītes vai augļa toksicitāte netika novērota. Žurku pēcnācējiem, kuriem filgrastīms tika ievadīts perinatālā un laktācijas laikā, bija novēlota ārējā diferenciacija un aizkavēta augšana (≥ 20 µg/kg/dienā), kā arī nedaudz samazināts dzīvildzes rādītājs (100 µg/kg/dienā).

Filgrastīmam netika novērota ietekme uz žurku tēviņu un mātīšu fertilitāti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Ledus etiķskābe
Nātrijs hidroksīds
Sorbīts (E420)
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Accofil nedrīkst atšķaidīt ar nātrija hlorīda šķīdumiem.

Atšķaidītu filgrastīmu var adsorbēt stikls un plastmasa.

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C-8 °C). Nesasaldēt.

Nejauša sasaldēšana nelabvēlīgi neietekmē Accofil stabilitāti. Ja sasaldēšana bijusi ilgāka nekā 48 stundas vai notikusi vairāk nekā vienu reizi, tad Accofil NEDRĪKST lietot.

Zāļu uzglabāšanas laikā un ambulatorās lietošanas nolūkos, pacients var tās izņemt no ledusskapja un vienu reizi uzglabāt istabas temperatūrā (ne augstākā par 25°C) līdz 15 dienām. Pēc šī perioda beigām zāles nedrīkst likt atpakaļ ledusskapī, likvidētās jālikvidē.

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Ir pierādīts, ka atšķaidīts šķīdums infūzijām ir ķīmiski un fizikāli stabils 30 stundas, uzglabājot temperatūrā 25 °C ± 2 °C. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja zāles neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai atbild lietotājs, un tas parasti nedrīkst būt ilgāks par 30 stundām 25 °C ± 2 °C temperatūrā, ja atšķaidīšana veikta kontrolētos un šim nolūkam paredzētos aseptiskos apstākļos.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Pilnšļirces no I klases stikla ar galā piestiprinātu nerūsējošā tērauda adatu. Uz pilnšļirces korpusa ir uzdrukātas 1/40 iedaļas no 0,1 ml līdz 1 ml. Pilnšļirces adatas vāciņš satur sausu dabisko gumiju (skatīt 4.4. apakšpunktu). Katrā pilnšļircē ir 0,5 ml šķīduma.

Katrs iepakojums satur vienu, trīs, piecas, septiņas vai desmit pilnšļirces ar vai bez adatas aizsarga, un spirtu saturošas salveti(-es). Iepakojumi bez blistera ir pilnšļircēm bez adatas aizsarga. Blistera iepakojumos atrodas individuālas šļirces ar piestiprinātiem adatas aizsargiem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Ja nepieciešams, Accofil var atšķaidīt ar 5% glikozes šķīdumu. Nekādā gadījumā nav ieteicams atšķaidīt līdz koncentrācijai, kas gatavajam šķīdumam ir mazāka par 0,2 MV (2 µg) ml.

Pirms lietošanas Accofil šķīdums vizuāli jāpārbauda. Drīkst lietot vienīgi dzidru šķīdumu bez daļiņām. Nesakratīt.

Pacientiem, kurus ārstē ar filgrastīmu, kas atšķaidīts līdz koncentrācijai kas mazāka par 1,5 MV (15 µg) ml, jāpievieno cilvēka seruma albumīns, lai galīgā koncentrācija būtu 2 mg/ml. Piemērs: ja injekcijas galīgais tilpums ir 20 ml un filgrastīma kopējā deva ir mazāka par 30 MV (300 µg), tas jālieto kopā ar 0,2 ml 200 mg/ml (20%) cilvēka albumīnu šķīdumu.

Accofil nesatur konservantus. Ņemot vērā iespējamo mikrobioloģisko piesārņojumu, Accofil pilnšļirces ir paredzētas vienreizējai lietošanai.

Ja Accofil ir atšķaidīts ar 5% glikozes šķīdumu, tas ir saderīgs ar stiklu un daudziem plastmasas materiāliem, tajā skaitā PVH, poliolefīnu (polipropilēna un polietilēna kopolimēru) un polipropilēnu.

Pilnšļirces ar adatas aizsargu izmantošana

Adatas aizsargs pārklāj adatu pēc injekcijas, lai nepieļautu saduršanos ar adatu. Tas neietekmē šļirces darbību. Spiediet virzuli lejup, un tad **stingri nospiediet** to injekcijas beigās, lai nodrošinātu, ka šļirce ir pilnībā iztukšota. Turiet ādu satvertu, līdz injekcija ir pabeigta. Turiet šļirci nekustīgi un lēnām paceliet īkšķi no virzuļa galviņas. Virzulis kopā ar īkšķi lēnām virzīsies uz augšu, un atspere atvilks adatu no injicēšanas vietas adatas drošības aizsargā.

Pilnšļirces bez adatas aizsarga izmantošana

Ievadiet devu, atbilstoši standarta protokolam.

Nelietojiet pilnšļirci, ja tā ir nomesta uz cietas virsmas.

Atkritumu likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 18.09.2014
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2019. gada 12. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Accofil 12 MV/0,2 ml šķīdums injekcijām/infūzijām pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pilnšļircē satur 12 miljonus vienību (MV)/120 mikrogramus (μg) filgrastīma (filgrastim) 0,2 ml (0,6 mg/ml) šķīduma injekcijām vai infūzijām.

Filgrastīms ir rekombinants metionil cilvēka granulocītu koloniju stimulējošs faktors, iegūts no *Escherichia coli* (BL21) ar rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Katrs ml šķīduma satur 50 mg sorbīta (E420).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pilnšļircē

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai pilnšļircē

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Accofil ir paredzēts neitropēnijas ilguma un febrilas neitropēnijas rašanās biežuma mazināšanai pacientiem, kuriem ar vispāratzītu citotoksisku ķīmijterapiju ārstē ļaundabīgu audzēju (izņēmums ir hroniska mieloleikoze un mielodisplastiskais sindroms), kā arī, lai mazinātu neitropēnijas ilgumu pacientiem, kuri saņem mieloablatīvo terapiju pēc kaulu smadzeņu transplantācijas un ir pakļauti paaugstinātam ilgstošas un smagas neitropēnijas riskam. Accofil drošums un efektivitāte pieaugušajiem un bērniem, kuri saņem citotoksisku ķīmijterapiju, ir līdzīgi.

Accofil ir paredzēts perifērisko asins cilmes šūnu (*peripheral blood progenitor cells, PBPC*) mobilizācijai.

Pieaugušiem pacientiem vai bērniem ar smagu iedzimtu, ciklisku vai idiopātisku neitropēniju, kuriem absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (*absolute neutrophil count, ANC*) ir $0,5 \times 10^9/\text{l}$ un kuriem anamnēzē ir smagas vai atkārtotas infekcijas, paredzēta ilgstoša Accofil lietošana, lai palielinātu neitrofilo leukocītu skaitu un mazinātu ar infekciju saistītu traucējumu sastopamību un ilgumu.

Accofil ir paredzēts pastāvīgas neitropēnijas ārstēšanai (ANC mazāks par vai vienāds ar $1,0 \times 10^9/\text{l}$) pacientiem ar progresējošu HIV infekciju, lai samazinātu bakteriālu infekciju risku, kad citas neitropēnijas ārstēšanas iespējas nav piemērotas.

4.2. Devas un lietošanas veids

Accofil terapiju drīkst nozīmēt vienīgi sadarbībā ar onkoloģijas centru, kam ir pieredze hematoloģijā un granulocītu koloniju stimulējošā faktora (*granulocyte colony stimulating factor, G-CSF*) izmantošanā ārstēšanā, kā arī nepieciešamais diagnostiskais aprīkojums. Mobilizācijas un aferēzes

procedūras jāveic sadarbībā ar onkoloģijas-hematoloģijas centru, kam ir pietiekama pieredze šajā jomā un kur iespējams veikt atbilstošu asins cilmes šūnu kontroli.

Accofil 12 MV/0,2 ml pilnšļirce ir īpaši izstrādāta, lai pediatriem pacientiem varētu ievadīt devas, kas nav lielākas par 12 MV. Uz šļirces ir gradācijas zīmes (galvenās gradācijas pie 0,1 ml un nelielas gradācijas pie 0,025 ml līdz 1,0 ml), kas nepieciešamas, lai precīzi izmērītu Accofil devas, kas nav lielākas par 12 MV, lai apmierinātu individuālās dozēšanas prasības bērniem.

Devas

Vispāratzīta citotoksiska ķīmijterapija

Ieteicamā filgrastīma deva ir 0,5 MV/ (µg)kg/dienā . Accofil pirmā deva jāievada vismaz 24 stundas pēc citotoksiskās ķīmijterapijas. Randomizētos klīniskajos pētījumos tika lietota subkutāna deva 230 µg /m²/dienā (4,0-8,4 µg /kg/dienā).

Filgrastīma lietošana katru dienu jāturpina, kamēr nav pārsniegts zemākais prognozētais neitrofilo leukocītu skaits, un neitrofilo leukocītu skaits ir sasniedzis normas diapazonu. Pēc ķīmijterapijas ierobežotu audzēju, limfomas vai limfoleikozes ārstēšanai paredzamais terapijas ilgums, kāds vajadzīgs šo kritēriju izpildei, būs līdz 14 dienām. Ārstēšanas ilgums pēc akūtas mieloleikozes indukcijas un konsolidācijas terapijas var būt ievērojami garāks (līdz 38 dienām), atkarībā no pielietotās citotoksiskās ķīmijterapijas veida, devas un shēmas.

Pacientiem, kuri saņem citotoksisku ķīmijterapiju, parasti 1-2 dienas pēc filgrastīma terapijas uzsākšanas novēro neitrofilo leukocītu skaita pārejošu palielināšanos. Tomēr, lai panāktu ilgtspējīgu terapeitisko atbildes reakciju, filgrastīma terapiju nedrīkst pārtraukt, kamēr nav pārsniegts prognozētais zemākais neitrofilo leukocītu skaits un neitrofilo leukocītu skaits atjaunojies normas robežās. Priekšlaicīga filgrastīma terapijas pārtraukšana, pirms neitrofilo leukocītu skaits ir samazinājies līdz zemākajam prognozētajam skaitam, nav ieteicama.

Pacienti, kuri pēc kaulu smadzeņu transplantācijas saņēmuši mieloablatīvo terapiju

Ieteicamā filgrastīma sākuma deva ir 1,0 MV (10 µg)kg/dienā. Filgrastīma pirmo devu jāievada vismaz 24 stundas pēc citotoksiskās ķīmijterapijas un vismaz 24 stundas pēc kaulu smadzeņu infūzijas.

Tiklīdz pārsniegts zemākais neitrofilo leukocītu skaits, filgrastīma dienas deva jāititrē atkarībā no neitrofilo leukocītu atbildes reakcijas, kā norādīts turpmāk.

Neitrofilo leukocītu skaits	Filgrastīma devas pielāgošana
> 1,0 x 10 ⁹ /l 3 dienas pēc kārtas	Samazināt līdz 0,5 MV (5 µg) /kg/dienā
Tad, ja ANC saglabājas > 1 x 10 ⁹ /l vēl 3 dienas pēc kārtas	Pārtraukt filgrastīma lietošanu
Ja ANC ārstēšanas laikā samazinās līdz < 1,0 x 10 ⁹ /l, filgrastīma deva atkal jāpalielina saskaņā ar iepriekš sniegtajiem norādījumiem.	

ANC = absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (*absolute neutrophil count*)

PBPC mobilizācijai pacientiem, kuri saņem mielosupresīvo vai mieloablatīvo terapiju, kam seko autologu PBPC transplantācija

Devas

Ieteicamā filgrastīma monoterapijas deva PBPC mobilizācijai ir 1,0 MV (10 µg)/kg/dienā, 5-7 dienas pēc kārtas. Leikoferēzes laiks: bieži vien pietiek ar 1 vai 2 leikoferēzes procedūrām 5. un 6. dienā. Citos apstākļos var būt vajadzīgas papildu leikoferēzes procedūras. Filgrastīma lietošana jāturpina līdz pēdējai leikoferēzes procedūrai.

Ieteicamā filgrastīma deva PBPC mobilizācijas gadījumā pēc mielosupresīvas ķīmijterapijas ir 0,5 MV (5 µg)/kg/dienā, sākot ar pirmo dienu pēc ķīmijterapijas beigām, līdz neitrofilo leukocītu

skaits sasniedzis zemāko punktu un atgriezies normas robežās. Leikoferēze jāveic laikposmā, kad ANC no $< 0,5 \times 10^9/l$ pieaudzis līdz $> 5,0 \times 10^9/l$. Pacienti, kuriem nav veikta plaša ķīmijterapija, nereti pietiek ar vienu leikoferēzes procedūru. Citos apstākļos ieteicamas papildu leikoferēzes procedūras.

PBPC mobilizēšana veseliem donoriem pirms alogēnas PBPC transplantācijas

PBPC mobilizācijai veseliem donoriem filgrastīms jālieto devā 1,0 MV ($10 \mu g$)/kg/dienā 4 līdz 5 dienas pēc kārtas. 5. dienā jāsāk leikoferēze, kas, ja nepieciešams, jāturpina līdz 6. dienai, lai iegūtu $4 \times 10^6 CD34^+$ šūnas/kg recipienta ķermeņa masas.

Pacienti ar smagu hronisku neitropēniju (SHN)

Iedzimta neitropēnija

Ieteicamā sākuma deva ir 1,2 MV ($12 \mu g$)/kg/dienā, vienreizējas devas vai dalītu devu veidā.

Idiopātiska vai cikliska neitropēnija

Ieteicamā sākuma deva ir 0,5 MV ($5 \mu g$)/kg/dienā, vienreizējas devas vai dalītu devu veidā.

Devas pielāgošana

Filgrastīms jālieto subkutānas injekcijas veidā katru dienu, līdz sasniegts un noturēts neitrofilo leukocītu skaits virs $1,5 \times 10^9/l$. Pēc atbildes reakcijas sasniegšanas jānosaka minimālā efektīvā deva šī līmeņa uzturēšanai. Lai uzturētu adekvātu neitrofilo leukocītu skaitu, nepieciešama ilgstoša lietošana katru dienu. Pēc vienas vai divām ārstēšanas nedēļām, atkarībā no pacienta atbildes reakcijas, sākotnējo devu var dubultot vai samazināt uz pusi. Pēc tam devu var individuāli pielāgot ik pēc 1 līdz 2 nedēļām, lai vidējo neitrofilo leukocītu skaitu uzturētu robežās no $1,5 \times 10^9/l$ līdz $10 \times 10^9/l$. Pacienti, kuriem ir smagas infekcijas, var apsvērt straujāku devas palielināšanu. Klīniskajos pētījumos 97% pacientu, kuriem novēroja atbildes reakciju, tā bija pilnīga, lietojot devu $\leq 24 \mu g/kg/dienā$. Filgrastīma lietošanas drošums ilgtermiņā, ja to pacienti ar SHN lieto devā virs $24 \mu g/kg/dienā$, nav pierādīts.

HIV pacientiem

Neitropēnijas novēršanai

Ieteicamā filgrastīma sākuma deva ir 0,1 MV ($1 \mu g$)/kg/dienā, un maksimālā titrējamā deva ir 0,4 MV ($4 \mu g$)/kg/dienā. Līdz normāla neitrofilo skaits ir sasniegts un to var uzturēt ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). Klīniskajos pētījumos, vairāk nekā 90% pacientu bija atbildes reakcija, lietojot šīs devas, un neitropēniju novērst izdevās vidēji 2 dienās.

Nelielam skaitam pacientu ($< 10\%$) neitropēnijas novēršanai bija nepieciešamas devas līdz 1,0 MV ($10 \mu g$)/kg/dienā.

Normāla neitrofilo leukocītu skaita uzturēšanai

Kad neitropēnija novērsta, jānosaka minimālā efektīvā deva normāla neitrofilo leukocītu skaita uzturēšanai. Ieteicams pielāgot sākuma devu, pārejot uz lietošanu katru otro dienu devā 30 MV ($300 \mu g$)/kg/dienā. Iespējams, ka devu vēlāk vajadzēs vēlreiz pielāgot, atbilstoši pacienta ANC, lai neitrofilo leukocītu skaitu uzturētu $> 2,0 \times 10^9/l$. Klīniskajos pētījumos, lai uzturētu $ANC > 2,0 \times 10^9/l$, bija nepieciešama deva 30 MV ($300 \mu g$)/kg/dienā 1-7 dienas nedēļā, vidēji 3 dienas nedēļā. Lai uzturētu $ANC > 2,0 \times 10^9/l$, var būt nepieciešama zāļu ilgstoša lietošana.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Filgrastīma klīniskajos pētījumos ir piedalīties arī neliels skaits gados vecāku pacientu, taču speciāli pētījumi ar šo pacientu grupu nav veikti, tādēļ īpašus ieteikumus par devām sniegt nevar.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pētījumos par filgrastīma lietošanu pacientiem ar smagiem nieru vai aknu darbības traucējumiem konstatēts, ka filgrastīma farmakokinētika un farmakodinamika šādos gadījumos ir līdzīga kā

veseliem indivīdiem. Devas pielāgošana šādos apstākļos nav nepieciešama.

Lietošana pediatrikajā populācijā SHN un vēža gadījumā

Sešdesmit pieci procenti pacientu SHN izpētes programmā bija jaunāki par 18 gadiem. Ārstēšanas efektivitāte šai vecuma grupai, kurā pārsvarā bija iekļauti pacienti ar iedzimtu neitropēniju, bija skaidra. Nekonstatēja drošuma atšķirības SHN dēļ ārstētiem bērniem.

Klīnisko pētījumu dati attiecībā uz lietošanu pediatrikajiem pacientiem liecina, ka filgrastīma drošums un efektivitāte pieaugušajiem un bērniem, kuri saņem citotoksisku ķīmijterapiju, ir līdzīgi.

Ieteicamās devas pediatrikajiem pacientiem ir tādas pašas kā pieaugušajiem, kuri saņem mielosupresīvu citotoksisku ķīmijterapiju.

Lietošanas veids

Vispāratzīta citotoksiska ķīmijterapija

Filgrastīmu var ievadīt katru dienu subkutānu injekciju veidā vai ievadīt intravenozas infūzijas veidā 30 minūšu laikā, atšķaidot ar 5 % glikozes šķīdumu skatīt 6.6. apakšpunktu). Vairumā gadījumu priekšroka tiek dota subkutānai lietošanai. Vienreizējas devas pētījumā ir konstatēti daži pierādījumi par to, ka intravenoza lietošana varētu saīsināt zāļu iedarbības ilgumu. Šīs atrades klīniskā nozīme attiecībā uz vairāku devu lietošanu nav noskaidrota. Zāļu lietošanas veida izvēlei jāpamatojas uz individuāliem klīniskajiem apstākļiem.

Pacienti, kuri pēc kaulu smadzeņu transplantācijas saņēmuši mieloablatīvo terapiju

Filgrastīmu var ievadīt 30 minūšu vai 24 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā vai nepārtrauktas 24 stundu ilgas subkutānas infūzijas veidā.

Filgrastīms jāatšķaida 20 ml 5% glikozes šķīduma (skatīt 6.6. apakšpunktu).

PBPC mobilizācijai pacientiem, kuriem tiek veikta mielosupresīva vai mieloablatīva terapija, kam seko autologa PBPC transplantācija

Filgrastīms PBPC mobilizācijai, lietojot monoterapijas veidā

filgrastīmu var ievadīt nepārtrauktas 24 stundu subkutānas infūzijas veidā vai subkutānas injekcijas veidā. Infūzijām filgrastīms jāatšķaida ar 20 ml 5% glikozes šķīduma (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Filgrastīms PBPC mobilizācijai pēc mielosupresīvas ķīmijterapijas

Filgrastīms jāievada subkutānas injekcijas veidā.

PBPC mobilizācijai veseliem donoriem pirms alogēnas PBPC transplantācijas

Filgrastīms jāievada subkutānas injekcijas veidā.

Pacientiem ar smagu hronisku neitropēniju (SHN)

Iedzimtai, idiopātiskai vai cikliskai neitropēnijai filgrastīms jāievada subkutānas injekcijas veidā.

HIV pacientiem

Neitropēnijas novēršanai un normāla neitrofilo leukocītu skaita uzturēšanai : filgrastīms jālieto subkutānas injekcijas veidā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas

numurs.

Īpaši brīdinājumi un piesardzība dažādās indikācijās

Paaugstināta jutība

Ar filgrastīmu ārstētiem pacientiem ziņots par paaugstinātu jutību, ieskaitot anafilaktiskas reakcijas, kas rodas ārstēšanas sākumā vai pēc tās. Pacientiem ar klīniski nozīmīgu paaugstinātu jutību filgrastīma lietošana pavisam jāpārtrauc. Nelietot filgrastīmu pacientiem, kuriem anamnēzē ir paaugstināta jutība pret filgrastīmu vai pegfilgrastīmu.

Nevēlamās blakusparādības saistībā ar plaušām

Pēc G-CSF lietošanas ir ziņots par nevēlamām plaušu blakusparādībām, tajā skaitā intersticiālu plaušu slimību. Pacientiem, kuriem anamnēzē nesen bijuši infiltrāti plaušās vai pneimonija, var būt lielāks risks. Plaušu simptomu, piemēram, klepus, drudža un aizdusas sākums saistībā ar rentgenoloģiskām plaušu infiltrātu pazīmēm un plaušu darbības pasliktināšanos var būt akūtu respiratorā distresa sindroma (*Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS*) sākotnējās pazīmes. Jāpārtrauc filgrastīma lietošana un jānozīmē atbilstoša ārstēšana.

Glomerulonefrīts

Ziņots par glomerulonefrītu pacientiem, kuri saņem filgrastīmu vai pegfilgrastīmu. Parasti glomerulonefrīta gadījumi izzūd pēc filgrastīma vai pegfilgrastīma devas samazināšanas vai terapijas pārtraukšanas. Ieteicama uzraudzība, veicot urīna analīzes.

Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms

Ir ziņots par kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma gadījumiem, kas var būt dzīvībai bīstami, ja ārstēšana netiek uzsākta laicīgi, pēc granulocītu koloniju stimulējošā faktora ievadīšanas, šo sindromu raksturo hipotensija, hipoalbuminēmija, tūska un asiņu sabiezēšana. Pacienti, kuriem rodas kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma simptomi, ir rūpīgi jāvēro un jāsaņem standarta simptomātiskā ārstēšana, kas var ietvert intensīvo terapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Splenomegālija un liesas plīsums

Pacientiem un veseliem donoriem, Ppēc filgrastīma ievadīšanas retāk ziņots par vispārējiem, asimptomātiskiem splenomegālijas un liesas plīsuma gadījumiem. Daži liesas plīsuma gadījumi bija letāli. Tādēļ, liesas izmērs rūpīgi jāuzrauga liesas izmērs (piem., klīniskā izmeklēšana, ultrasonogrāfija). Donoriem un/vai pacientiem, kuri ziņo par sāpēm vēdera augšdaļā vai plecu galā kreisajā pusē, jāapsver liesas plīsuma diagnoze. Individīdi, kuri saņem filgrastīmu un kuriem ziņots par sāpēm vēdera kreisajā augšdaļā un/vai pleca galā, jāizvērtē attiecībā uz palielinātu liesu vai liesas plīsumu. Ir novērots, ka filgrastīma devas samazināšana palēnināja vai apturēja liesas palielināšanos progresēšanu pacientiem ar smagu hronisku neitropēniju, unbet 3% pacientu bija nepieciešama splenektomija.

Laundabīgo šūnu augšana

Granulocītu kolonijas stimulējošo faktors var veicināt mieloīdo šūnu augšanu *in vitro*, un līdzīgu ietekmi var novērot arī uz dažām nemieloīdām šūnām *in vitro*.

Mielodisplastiskais sindroms vai hroniska mieloleikoze

Filgrastīma drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem ar mielodisplastisko sindromu vai hronisku mieloleikozi, nav pierādīti. Filgrastīms nav paredzēts šādu stāvokļu ārstēšanai. Īpaša uzmanība jāpievērš tam, lai hroniskas mieloleikozes saasinājumu atšķirtu no akūtas mieloleikozes.

Akūta mieloleikoze

Nemot vērā ierobežotos datus par drošumu un efektivitāti, pacientiem ar sekundāru AML filgrastīms jālieto piesardzīgi. Filgrastīma drošums un efektivitāte, lietojot to agrāk neārstētiem AML pacientiem vecumā līdz 55 gadiem ar labu citoģenētiku [t (8; 21), t (15; 17) un inv (16)], nav pierādīta.

Trombocitopēnija

Ir ziņots par trombocitopēniju pacientiem, kuri saņem filgrastīmu. Trombocītu skaits rūpīgi jākontrolē, īpaši pirmajās filgrastīma terapijas nedēļās. Jāapsver filgrastīma lietošanas īslaicīga pārtraukšana vai devas samazināšana pacientiem ar smagu hronisku neitropēniju, kam attīstās trombocitopēnija (trombocītu skaits ir $< 100 \times 10^9 /l$).

Leikocitoze

Leikocītu skaits $100 \times 10^9/l$ vai lielāks tika novērots mazāk nekā 5% vēža pacientu, kuri saņēma filgrastīmu devās virs $0,3 \text{ MSV/kg/dienā}$ ($3 \mu\text{g/kg/dienā}$). Ziņojumi par nevēlamajām blakusparādībām, kas tieši saistītas ar šādu leikocitozes pakāpi, nav saņemti. Tomēr, ņemot vērā iespējamo risku saistībā ar smagu leikocitozi, filgrastīma terapijas laikā regulāri jānosaka leikocītu skaits. Ja pēc prognozētā zemākā leikocītu skaita sasniegšanas to skaits pārsniedz $50 \times 10^9/l$, filgrastīma lietošana nekavējoties jāpārtrauc. Lietojot PBPC mobilizācijai, filgrastīma lietošana jāpārtrauc vai tā deva jāsamazina tad, ja leikocītu skaits pieaug līdz $> 70 \times 10^9/l$.

Imunogenitāte

Tāpat kā visu terapeitisko olbaltumvielu gadījumā, pastāv imunogenitātes potenciāls. Antivielu paaugstinājuma proporcija pret filgrastīmu parasti ir maza. Kā paredzēts, saistošās antivielas rodas tāpat kā visu biozāļu gadījumā, tomēr pašlaik tās nav saistītas ar neitralizējošo aktivitāti.

Aortīts

Ir ziņots par aortītu pēc G-CSF lietošanas veselām pētāmajām personām un vēža pacientiem. Tā simptomi bija drudzis, sāpes vēderā, savārgums, sāpes mugurā un paaugstināts iekaisuma marķieru līmenis (piem., C reaktīvā proteīna līmenis un balto asins šūnu skaits). Vairumā gadījumu aortītu diagnosticēja datortomogrāfijas izmeklējumos, un parasti tas izzuda pēc G-CSF lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Citi īpaši piesardzības pasākumi, kas saistīti ar blakusslimībām

Īpaši piesardzības pasākumi sirpjveida šūnu iezīmes (sickle cell trait) un sirpjveida anēmijas gadījumā

Lietojot filgrastīmu pacientiem ar sirpjveida šūnu iezīmi vai sirpjveida šūnu anēmiju, ir ziņots par sirpjveida šūnu krīzi, kas dažos gadījumos bijusi letāla. Nozīmējot filgrastīma lietošanu pacientiem ar sirpjveida šūnu iezīmi vai sirpjveida šūnu anēmiju, jāievēro piesardzība.

Osteoporoze

Pacientiem ar vienlaikus esošām osteoporotiskām kaulu slimībām, kuri saņem nepārtrauktu filgrastīma terapiju vairāk nekā 6 mēnešus, var būt indicēta kaulu blīvuma kontrole.

Īpaši piesardzības pasākumi pacientiem ar vēzi

Filgrastīmu nedrīkst lietot, lai palielinātu citotoksiskās ķīmijterapijas devu, pārsniedzot noteikto devu shēmu.

Ar palielinātu ķīmijterapijas devu saistītie riski

Īpaša piesardzība jāievēro, ārstējot pacientus ar lielām ķīmijterapijas devām, jo nav pierādīts labāks iznākums saistībā ar audzēju, bet intensīvas ķīmijterapijas līdzekļu devas var izraisīt pastiprinātu toksicitāti, tajā skaitā kardiālu, pulmonālu, neiroloģisku un dermatoloģisku iedarbību (skatīt izmantoto ķīmijterapijas līdzekļu nozīmēšanas informāciju).

Ķīmijterapijas ietekme uz eritrocītiem un trombocītiem

Filgrastīma monoterapija neizslēdz trombocitopēniju un anēmiju mielosupresīvas ķīmijterapijas dēļ. Ja pacients saņem lielākas ķīmijterapijas devas (piem., pilnas devas noteiktajā shēmā), viņam var būt paaugstināts trombocitopēnijas un anēmijas risks. Ieteicams regulāri kontrolēt trombocītu skaitu un hematokrītu. Īpaša piesardzība jāievēro, lietojot atsevišķus ķīmijterapijas līdzekļus vai to kombinācijas, ja ir zināms, ka šie līdzekļi var izraisīt smagu trombocitopēniju.

Ir pierādīts, ka filgrastīma mobilizētās PBPC samazina trombocitopēnijas smaguma pakāpi un ilgumu pēc mielosupresīvas vai mieloablatīvas ķīmijterapijas.

Mielodisplastiskais sindroms un akūta mieloleikoze pacientiem ar krūts un plaušu vēzi

Pēcreģistrācijas novērošanas pētījumā krūts un plaušu vēža pacientiem pegfilgrastīma, alternatīvu G-CSF zāļu, lietošana kombinācijā ar ķīmijterapiju un/vai staru terapiju tika saistīta ar mielodisplastisko sindromu (MDS) un akūtu mieloleikozi (AML). Līdzīga saistība starp filgrastīma lietošanu un MDS/AML netika novērota. Tomēr pacienti ar krūts vai plaušu vēzi jānovēro, vai neparādās MDS/AML pazīmes un simptomi.

Citi īpaši piesardzības pasākumi

Pētījumi par filgrastīma iedarbību pacientiem ar būtiski samazinātu mieloīdo cilmes šūnu skaitu nav veikti. Filgrastīms primāri darbojas uz neitrofilo leukocītu prekursoriem, palielinot neitrofilo leukocītu skaitu. Tādēļ pacientiem ar samazinātu prekursoru skaitu (piemēram, pacientiem, kuri ārstēti ar plašu staru terapiju vai ķīmijterapiju, kā arī pacientiem ar kaulu smadzeņu infiltrāciju ar audzēju) var būt pavājināta neitrofilo leukocītu atbildes reakcija.

Atsevišķos gadījumos ir ziņots par asinsvadu slimībām, tajā skaitā vēnu oklūziju un šķidruma tilpuma traucējumiem pacientiem, kuri saņem lielas ķīmijterapijas devas, kam seko transplantācija.

Ziņots par transplantāta tremi un letāliem iznākumiem pacientiem, kuri saņēmuši G-CSF pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Augšanas faktora terapijas rezultātā paaugstināta kaulu smadzeņu hematopoētiskā aktivitāte ir bijusi saistīta ar pārejošām patoloģiskām atradnēm kaulu radioloģiskos izmeklējumos. Tas jāņem vērā, interpretējot kaulu smadzeņu radioloģisko izmeklējumu rezultātus.

Īpaši piesardzības pasākumi pacientiem ar PBPC mobilizāciju

Mobilizācija

Prospektīvi, randomizēti divu ieteicamo mobilizācijas metožu (filgrastīms monoterapijā vai kombinācijā ar mielosupresīvu ķīmijterapiju) salīdzinājumi vienā un tajā pašā pacientu populācijā nav pieejami. Mainības pakāpe starp pacientiem un CD34⁺ šūnu laboratorijas raudzēm liecina, ka tieša dažādu pētījumu salīdzināšana ir sarežģīta. Šī iemesla dēļ ir grūti ieteikt optimālāko metodi. Mobilizācijas metodes izvēlei jāpamatojas uz vispārējiem ārstēšanas mērķiem katram individuālam pacientam.

Iepriekšēja citotoksisku līdzekļu lietošana

Pacientiem, kuriem iepriekš veikta ļoti plaša mielosupresīva terapija, var nebūt iespējama pietiekama PBPC mobilizācija, lai sasniegtu ieteicamo minimālo rādītāju ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ šūnas/kg) vai līdzīgas pakāpes trombocītu atjaunošanās paātrinājumu.

Dažiem citotoksiskiem līdzekļiem piemīt īpaša toksicitāte pret asins cilmes šūnām, un tas var negatīvi ietekmēt cilmes šūnu mobilizāciju. Ja pirms mēģinājuma mobilizēt cilmes šūnas ilgstoši lietoti tādi līdzekļi kā melfalāns, karmustīns (BCNU) vai karboplatīns, var būt samazināts cilmes šūnu skaits. Tomēr ir pierādīts, ka cilmes šūnu mobilizācijā efektīva ir melfalāna, karboplatīna vai karmustīns (BCNU) lietošana kopā ar filgrastīmu. Ja paredzama PBPC transplantācija, ieteicams plānot cilmes šūnu mobilizāciju pacienta ārstēšanas kursa sākumā. Šādiem pacientiem īpaša uzmanība jāpievērš mobilizēto cilmes šūnu skaitam pirms ķīmijterapijas līdzekļu lietošanas lielās devās. Ja, vērtējot pēc iepriekš minētajiem kritērijiem, skaits ir nepietiekams, var apsvērt alternatīvu ārstēšanu, kas neietver cilmes šūnu atbalstu.

Cilmes šūnu skaita novērtēšana

Nosakot iegūto cilmes šūnu skaitu ar filgrastīmu ārstētiem pacientiem, īpaša uzmanība jāpievērš kvantitatīvās noteikšanas metodei. Nosakot CD34⁺ šūnu skaitu ar plūsmas citometrijas metodi, rezultāti var ievērojami atšķirties atkarībā no izmantotās metodoloģijas precizitātes, un ieteikumi par skaitu, pamatojoties uz citās laboratorijās veiktiem pētījumiem, interpretējami piesardzīgi.

Statistiskā analīze, nosakot reinfuzēto CD34⁺ šūnu skaita un trombocītu atjaunošanās ātruma pēc lielām ķīmijterapijas devām savstarpējo sakarību, liecina par komplikētu, taču stabilu savstarpējo sakarību.

Ieteiktais minimālais skaits $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ šūnu/kg, pamatojas uz publicēto pieredzi, kā rezultātā izdevies atbilstoši atjaunot hematoloģiskos rādītājus. Lielāks ieguvums korelē ar straujāku atveseļošanos; savukārt mazāks skaits – ar lēnāku atveseļošanos.

Īpaši piesardzības pasākumi veseliem donoriem, kuriem tiek veikta PBPC mobilizācija

PBPC mobilizācija veseliem donoriem nerada nekādus tiešus klīniskus ieguvumus, un tā apsverama vienīgi alogēnas cilmes šūnu transplantācijas nolūkā.

PBPC mobilizācija apsverama vienīgi donoriem, kuri atbilst parastajiem klīniskajiem un laboratoriskiem kritērijiem, lai kļūtu par cilmes šūnu donoru, ar īpašu uzmanību hematoloģiskajiem rādītājiem un infekcijas slimībām. Filgrastīma drošums un efektivitāte veseliem donoriem, kuri jaunāki par 16 gadiem vai vecāki par 60 gadiem, nav novērtēti.

35% pētīto pacientu pēc filgrastīma lietošanas un leikoferēzes novēroja pārejošu trombocitopēniju (trombocītu skaits $< 100 \times 10^9/l$). Tajā skaitā divos gadījumos tika ziņots par trombocītu skaitu $< 50 \times 10^9/l$, ko saistīja ar leikoferēzes procedūru. Ja nepieciešama vairāk nekā viena leikoferēzes procedūra, īpaša uzmanība jāpievērš donoriem, kuriem trombocītu skaits pirms leikoferēzes ir $< 100 \times 10^9/l$; parasti aferēzi nedrīkst veikt, ja trombocītu skaits $< 75 \times 10^9/l$.

Leikoferēzi nedrīkst veikt donoriem, kuri saņem antikoagulantus vai kuriem ir zināmi hemostāzes traucējumi. Donori, kuri saņēmuši G-CSF, lai panāktu PBPC mobilizāciju, jānovēro, līdz hematoloģiskie rādītāji atgriežas normas robežās.

Īpaši piesardzības pasākumi pacientiem, kuri saņem ar filgrastīmu mobilizētas alogēnas PBPC

Pašreiz pieejamie dati liecina, ka imunoloģiska mijiedarbība starp alogēnajiem PBPC transplantātiem un recipienta organismu var būt saistīta ar paaugstinātu akūtas un hroniskas transplantāta tremes risku, salīdzinot ar kaulu smadzeņu transplantāciju.

Īpaši piesardzības pasākumi pacientiem ar SHN

Filgrastīmu nedrīkst lietot pacientiem ar smagu iedzimtu neitropēniju, kuriem attīstās leikoze vai kuriem ir leikozes evolūcijas pazīmes.

Asins šūnu skaits

Rodas arī citas asins šūnu izmaiņas, tajā skaitā anēmija un mieloīdo cilmes šūnu skaita pārejošs pieaugums, kuru gadījumā jākontrolē šūnu skaits.

Transformācija leikozē vai mielodisplastiskajā sindromā

Nosakot SHN diagnozi, īpaši jāuzmanās, lai atšķirtu to no citiem asinsrades traucējumiem, piemēram, aplastiskas anēmijas, mielodisplāzijas un mieloleikozes. Pirms ārstēšanas jānosaka pilna asins aina ar leukocitāro formulu un trombocītu skaitu, kā arī jānovērtē kaulu smadzeņu morfoloģija un kariotips.

Klīniskajā pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar SHN, un kurus ārstēja ar filgrastīmu, samērā reti (aptuveni 3% gadījumu) novēroja mielodisplastisko sindromu (MDS) vai leikozi. To novēroja vienīgi pacientiem ar iedzimtu neitropēniju. MDS un leikoze ir slimības dabiskas komplikācijas un to saistība ar filgrastīma terapiju ir neskaidra. Aptuveni 12% pacientu, kuriem sākotnējā citoģenētiskā novērtējuma rezultāti bija normas robežās, vēlāk atkārtoti novērtējot, tika konstatētas patoloģijas, tajā skaitā monosomija 7. Šobrīd nav skaidrs, vai ar SHN slimojošu pacientu ilgstoša ārstēšana paaugstina citoģenētisku patoloģiju, MDS vai leikozes rašanās risku. Pacientiem ieteicams

regulāri (aptuveni reizi 12 mēnešos) veikt kaulu smadzeņu morfoloģiskās un citoģenētiskās analīzes.

Citi īpaši piesardzības pasākumi

Jāizslēdz pārejošas neitropēnijas cēloņi, piemēram, vīrusu infekcija.

Hematūrija bija bieža, un nelielam skaitam pacientu radās proteīnūrija. Lai šos gadījumus kontrolētu, regulāri jāveic urīna analīzes.

Drošums un efektivitāte jaundzimušajiem un pacientiem ar autoimūnu neitropēniju nav pierādīta.

Īpaši piesardzības pasākumi HIV pacientiem

Asins šūnu skaits

Rūpīgi jākontrolē absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANC), jo īpaši filgrastīma terapijas pirmajās nedēļās. Dažiem pacientiem var būt ļoti strauja atbildes reakcija uz filgrastīma sākuma devu, kad novēro neitrofilo leukocītu skaita būtisku pieaugumu. Filgrastīma lietošanas pirmajās 2 - 3 dienās ieteicams noteikt ANC. Pēc tam pirmajās divās nedēļās ANC ieteicams noteikt vismaz divreiz nedēļā, bet turpmāk uzturošās terapijas laikā - reizi nedēļā vai katru otro nedēļu. Neregulāri lietojot filgrastīmu devā 30 MV (300 µg)/dienā, pacienta ANC laika gaitā var ievērojami svārstīties. Lai noteiktu pacienta vidējo vai zemāko ANC, asins paraugus ANC noteikšanai ieteicams ņemt tieši pirms plānotajām filgrastīma lietošanas reizēm.

Risks, kas saistīts ar palielinātām mielosupresīvu zāļu devām

Filgrastīma monoterapija neizslēdz trombocitopēniju un anēmiju mielosupresīvu zāļu dēļ. Ja pacients kopā ar filgrastīma terapiju saņem lielākas šādu zāļu devas vai vairākus šādas zāles, trombocitopēnijas un anēmijas risks viņam var būt paaugstināts. Ieteicams regulāri kontrolēt asinsainu (skatīt iepriekš).

Infekcijas un ļaundabīgi procesi, kas izraisa mielosupresiju

Neitropēniju var izraisīt oportūnistiskas infekcijas, piemēram, *Mycobacterium avium* kompleksa infekcija, kam raksturīga kaulu smadzeņu infiltrācija, vai ļaundabīgas slimības, piemēram, limfoma. Ja ir zināms, ka pacientiem ir infekcija, kam raksturīga kaulu smadzeņu infiltrācija, vai ļaundabīga slimība, papildus filgrastīma lietošanai, lai novērstu neitropēniju, jāapsver piemērota terapija pamatslimības ārstēšanai. Filgrastīma ietekme uz neitropēniju, kuras cēlonis ir kaulu smadzeņu infiltrējoša infekcija vai ļaundabīga slimība, nav pilnībā apstiprināta.

Visi pacienti

Accofil kā palīgvielu satur sorbītu (E420) . Pacienti ar iedzimtu fruktozes nepanesību (IFN) nedrīkst lietot šīs zāles, ja vien tas nav absolūti nepieciešams.

Jaundzimušajiem un maziem bērniem (līdz 2 gadu vecumam) var vēl nebūt diagnosticēta iedzimta fruktozes nepanesība (IFN). Zāles (kas satur sorbītu/fruktozi), ko ievada intravenozi, var būt dzīvībai bīstamas un tām ir jābūt kontrindicētām šajā populācijā, izņemot gadījumus, kad ir absolūta klīniska nepieciešamība un nav pieejamu alternatīvu.

Pirms šo zāļu lietošanas, no katra pacienta ir jāievāc detalizēta anamnēze par IFN simptomiem.

Accofil satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Pilnšļirces adatas vāciņš satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu), kas var izraisīt smagas alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Filgrastīma drošums un efektivitāte, lietojot tajā pašā dienā, kad veikta mielosupresīva citotoksiska

ķīmijterapija, nav skaidri pierādīti. Ņemot vērā strauji dalošos mieloīdo šūnu jutīgumu pret mielosupresīvu citotoksisku ķīmijterapiju, filgrastīmu neiesaka lietot 24 stundas pirms un 24 stundas pēc ķīmijterapijas. Provizorisksie dati, kas iegūti nelielu skaitu pacientu vienlaicīgi ārstējot ar filgrastīmu un 5-fluoruracilu, liecina, ka neitropēnija var kļūt smagāka.

Iespējamā mijiedarbība ar citiem asinsrades augšanas faktoriem un citokīniem klīniskajos pētījumos līdz šim nav pētīta.

Tā kā litijs veicina neitrofilo leikocītu atbrīvošanos, litijs varētu pastiprināt filgrastīma darbību. Lai gan oficiāli šāda mijiedarbība nav pētīta, nav datu, kas liecinātu par tās kaitīgumu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par filgrastīma lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti. Truši novērota embriju zaudēšanas gadījumu skaita palielināšanās, lietojot atkārtotas lielas klīniskās devas un pastāvot mātītes toksicitātei (skatīt 5.3. apakšpunktu). Literatūrā ir ziņojumi, kuros ir pierādīta filgrastīma spēja šķērsot placentāro barjeru grūtnieces organismā.

Filgrastīmu nav ieteicams lietot grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai filgrastīms/ metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Lēmums pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no filgrastīma terapijas jāpieņem izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Filgrastīms neietekmēja žurku tēviņu un mātīšu reproduktīvo funkciju vai fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Accofil maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Pēc Accofil lietošanas var rasties reibonis (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

a. Drošuma profila kopsavilkums

Visnopietnākās nevēlamās blakusparādības, kas var rasties filgrastīma terapijas laikā, ir: anafilaktiska reakcija, nopietnas nevēlamas blakusparādības saistībā ar plaušām (ieskaitot intersticiālu pneimoniju un ARDS), kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindromu, smagu splenomegāliju/liesas plīsumu, transformāciju uz mielodisplastisku sindromu vai leukēmiju SCN pacientiem, GvHD pacientiem, kuri saņem alogēnu kaulu smadzeņu transplantāciju vai perifēro asins cilmes šūnu transplantāciju un sirpjveida šūnu krīzi pacientiem ar sirpjveida šūnu slimību.

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības ir pireksija, skeleta-muskuļu sāpes (tai skaitā sāpes kaulos, muguras sāpes, artralģija, mialģija, sāpes ekstremitātē, skeleta-muskuļu sāpes, skeleta-muskuļu sāpes krūtīs, sāpes kaklā), anēmija, vemšana un slikta dūša. Klīniskajos pētījumos vēža slimniekiem skeleta-muskuļu sāpes bija vieglas vai vidēji smagas 10% pacientu un smagas 3% pacientu.

b. Blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Tabulās zemāk norādītas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos un spontānajos ziņojumos. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Nevēlamo blakusparādību novērtējums pamatojas uz šādiem biežuma datiem:

ļoti bieži: $\geq 1/10$;

bieži: $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$;

retāk: $\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$;

reti: $\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$.

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības			
	Ļoti bieži $\geq 1/10$	Bieži $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$	Retāk $\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$	Reti $\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$
Infekcijas un infestācijas		Sepse Bronhīts Augšējo elpošanas ceļu infekcija Urīnceļu infekcijas		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Trombocitopēnija Anēmija	Splenomegālija ^a Samazināts hemoglobīna līmenis ^e	Leikocitoze ^a	Liesas plīsums ^a Sirpjveida šūnu anēmija ar krīzi Ekstramedulārā hematopoēze
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstināta jutība ^a Paaugstināta jutība pret zālēm Transplantāta treme ^b	Anafilaktiska reakcija
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Samazināta ēstgriba ^e Paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs	Hiperurikēmija Paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs	Samazināts glikozes līmenis asinīs Pseudopodagra ^a (hondrokalcinoze - pirofosfāti) Šķidruma tilpuma traucējumi
Psihiskie traucējumi		Bezmiegs		
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes ^a	Reibonis, Hipoestēzija Parestēzija		

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības			
	Ļoti bieži ≥ 1/10	Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10	Retāk ≥ 1/1 000 līdz < 1/100	Reti ≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija Hipertensija	Vēnu oklūzija ^d	Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms ^a , Aortīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Asiņu atkrēpošana Aizdusa Klepus ^a Orofaringeālas sāpes ^{a,e} Deguna asiņošana	Akūts respiratorā distresa sindroms ^a Elpošanas mazspēja ^a Plaušu tūska ^a Intersticiāla plaušu slimība ^a Plaušu infiltrāti ^a Plaušu asiņošana Hipoksija	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja ^{a,e} Vemšana ^{a,e} Slikta dūša ^a	Aizcietējumi ^e Sāpes mutes dobumā		
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs Hepatomegālija	Paaugstināts gammaglutamiltransferāzes līmenis Paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija ^a	Izsitumi ^a Eritēma	Makulopapulozi izsitumi	Svīta sindroms (akūta febrila neitrofila dermatoze) Ādas vaskulīts ^a
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Skeleta-muskuļu sāpes ^c	Muskuļu spazmas	Osteoporoze	Samazināts kaulu blīvums Reimatoīdā artrīta saasinājums
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Dizūrija Hematūrija	Proteīnūrija	Patoloģisks urīns Glomerulonefrīts
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums ^a Ģlotādas iekaisums ^a Drudzis	Sāpes krūšu kurvī ^a Astēnija ^a Sāpes ^a Nespēks ^e Perifērā tūska	Reakcija injekcijas vietā	
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		Transfūzijas reakcija		

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības			
	Ļoti bieži ≥ 1/10	Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10	Retāk ≥ 1/1 000 līdz < 1/100	Reti ≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000

^aSkatīt c. apakšpunktu (Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts).

^bZiņots par transplantāta tremi un letāliem iznākumiem pacientiem pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas (skatīt c. apakšpunktu).

^cIetver sāpes kaulos, sāpes mugurā, sāpes locītavās, sāpes muskuļos, sāpes ekstremitātēs, skeleta-muskuļu sāpes krūtīs, sāpes kaklā.

^dŠie gadījumi tika novēroti pēcreģistrācijas periodā, pacientiem, kuriem veica kaulu smadzeņu transplantāciju vai PBPC mobilizāciju.

^eNevēlamās blakusparādības ar lielāku sastopamību filgrastīma terapijas pacientiem, salīdzinot ar placebo lietotājiem, un saistītas ar ļaundabīgu audzēju vai citotoksiskās ķīmijterapijas sekām.

c. Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

GvHD

Ziņots par GvHD un letāliem iznākumiem pacientiem, kuri saņēmuši G-CSF terapiju pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms

Ziņots par kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma gadījumiem saistībā ar granulocītu koloniju stimulējošā faktora lietošanu. Parasti tie radās pacientiem ar progresējošām ļaundabīgām slimībām, sepsi un kuri lieto vairākas ķīmijterapijas zāles vai saņem plazmaferēzi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Svīta sindroms

Pacientiem ārstētiem ar filgrastīmu, ziņots par Svīta sindroma (akūtas febrilas neitrofīlas dermatozes) gadījumiem.

Nevēlamās blakusparādības saistībā ar plaušām

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ir ziņots par nevēlamām plaušu blakusparādībām, tajā skaitā intersticiālu plaušu slimību, plaušu tūsku un plaušu infiltrātiem, kā rezultātā dažkārt radusies elpošanas mazspēja vai akūta respiratorā distresa sindroms (RDS), kam var būt letāls iznākums (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Splenomegālijas un liesas plīsums

Pēc filgrastīma ievadīšanas ziņots par splenomegālijas un liesas plīsuma gadījumiem. Daži liesas plīsuma gadījumi bija letāli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Paaugstinātas jutības reakcijas

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām, tajā skaitā anafilakse, izsitumi, nātrene, angioneirotiskā tūska, aizdusa un hipotensija, kas radās sākotnējās vai turpmākās terapijas laikā. Kopumā biežāk šādi ziņojumi saņemti pēc i.v. zāļu ievadīšanas. Dažos gadījumos simptomi no jauna parādījušies, atsākot zāļu lietošanu, kas ļauj domāt par cēloņsakarību. Pacientiem, kuriem rodas spēcīga alerģiska reakcija, filgrastīma lietošana jāpārtrauc pilnīgi.

Ādas vaskulīts

Pacientiem ārstēšanas laikā ar filgrastīmu ziņots par ādas vaskulītu. Vaskulīta mehānisms pacientiem, kuri saņem filgrastīmu, nav zināms. Ilgstošas zāļu lietošanas laikā 2% pacientu ar SHN radās ādas vaskulīts.

Pseudopodagra (hondrokalciņoze - pirofosfāti)

Ziņots par pseudopodagras (hondrokalciņoze-pirofosfāti) gadījumiem pacientiem ar vēzi, kuri ārstēti ar filgrastīmu.

Leikocitoze

Pēc filgrastīma lietošanas 41% veselu donoru novēroja leikocitozi (leikocītu skaits $> 50 \times 10^9/l$) un pārejošu trombocitopēniju (trombocītu skaits $< 100 \times 10^9/l$) un leikoferēze konstatēta 35% donoru (skatīt 4.4.apakšpunktu).

d. Pediatriskā populācija

Klīnisko pētījumu dati attiecībā uz filgrastīma lietošanu pediatrijas pacientiem liecina, ka filgrastīma drošums un efektivitāte pieaugušajiem un bērniem, kuri saņem citotoksisku ķīmijterapiju, ir līdzīgi, kas liek domāt, nav nepastāv ar vecumu saistītas filgrastīma farmakokinētikas atšķirības. Vienīgā atkārtoti ziņotā nevēlamā blakusparādība bija skeleta-muskuļu sāpes, kas neatšķīrās no pieredzes pieaugušo populācijā.

Dati, lai sīkāk novērtētu filgrastīma izmantošanu pediatrijas pacientiem, nav pietiekami.

e. Citas īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Kopumā drošuma vai efektivitātes atšķirības cilvēkiem vecumā virs 65 gadiem, salīdzinot ar jaunākiem pieaugušajiem (> 18 gadus veciem), kuri saņēma citotoksisku ķīmijterapiju nenovēroja, un klīniskajā pieredzē nav atklātas atbildes reakcijas atšķirības gados vecākiem un jaunākiem pieaugušiem pacientiem. Dati, lai novērtētu Accofil lietošanu gados vecākiem pacientiem citās apstiprinātās Accofil indikācijās, nav pietiekami.

Pediatrijas pacienti ar SHN

Samazināta kaulu blīvuma un osteoporozes gadījumi ziņoti pediatrijas pacientiem ar smagu hronisku neitropēniju, kuri saņem ilgstošu terapiju ar filgrastīmu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā** minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju

4.9. Pārdozēšana

Accofil pārdozēšanas ietekme nav noteikta. Pārtraucot filgrastīma terapiju, cirkulējošo neitrofilo leikocītu skaits 1 - 2 dienu laikā parasti samazinās par 50%, bet pēc tam 1 - 7 dienu laikā atgriežas normas robežās.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnstimulatori, koloniju stimulējošie faktori, ATĶ kods: L03AA02
Accofil ir līdzīgas bioloģiskās izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

Cilvēka G-CSF ir glikoproteīns, kas regulē funkcionālo neitrofilo leikocītu sintēzi un izdalīšanos no kaulu smadzenēm. Accofil, kura sastāvā ir r-metHuG-CSF (filgrastīms), ievērojami palielina neitrofilo leikocītu skaitu perifēriskajās asinīs 24 stundu laikā, nedaudz palielinot arī monocītu skaitu. Dažiem pacientiem ar SHN filgrastīms var izraisīt arī cirkulējošo eozinofilo un bazofilo leikocītu skaita nelielu pieaugumu, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem; dažiem no šiem pacientiem pirms ārstēšanas jau var būt eozinofilija vai bazofilija. Ieteicamo devu robežās neitrofilo leikocītu skaita pieaugums ir atkarīgs no devas. Hemotakses un fagocitozes funkcijas testos filgrastīma lietošanas ietekmē radušies neitrofilie leikocīti uzrādīja normālu vai uzlabotu funkciju. Pēc

filgrastīma terapijas pārtraukšanas cirkulējošo leikocītu skaits 1 - 2 dienu laikā samazinās par 50%, un pēc tam 1 - 7 dienu laikā tas atgriežas normas robežās.

Filgrastīma lietošana pacientiem, kuriem veic citotoksisku ķīmijterapiju, būtiski samazina neitropēnijas un febrilas neitropēnijas biežumu, smaguma pakāpi un ilgumu. Ārstēšana ar filgrastīmu būtiski samazina febrilas neitropēnijas ilgumu, antibiotiku lietošanu un hospitalizāciju pēc indukcijas ķīmijterapijas akūtas mieloleikozes gadījumā vai veicot mieloablatīvu terapiju, kam seko kaulu smadzeņu transplantācija. Drudža un dokumentēto infekciju sastopamības samazināšanās nav konstatēta nevienā gadījumā. Drudža ilgums nemazinājās pacientiem, kuriem tika veikta mieloablatīva terapija, kam sekoja kaulu smadzeņu transplantācija.

Filgrastīma lietošana monoterapijā vai pēc ķīmijterapijas mobilizē asins cilmes šūnas perifēriskajās asinīs. Šādas autologas PBPC var iegūt un infūzijas ceļā ievadīt pēc lielām citotoksiskas terapijas devām, kaulu smadzeņu transplantācijas vietā vai kā papildinājumu tai. PBPC infūzija paātrina asinsrades atjaunošanos, tā mazinot ar asiņošanu saistītu komplikāciju riska ilgumu un nepieciešamību pēc trombocītu pārliešanas. Ar filgrastīmu mobilizētu alogēnu PBPC recipientiem novēroja ievērojami straujāku hematoloģisku atveseļošanos, kā rezultātā būtiski saīsinājās laiks, kādā bez atbalsta atjaunojās trombocītu funkcija, salīdzinot ar alogēnu kaulu smadzeņu transplantāciju.

Viena Eiropā veiktā retrospektīvā pētījuma dati par G-CSF lietošanu pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas akūtas leikozes pacientiem liecina par paaugstinātu transplantāta tremes risku, ar ārstēšanu saistītu mirstību (*treatment related mortality*, TRM) un mirstību pacientiem, kuri saņēmuši G-CSF. Citā retrospektīvā starptautiskā pētījumā akūtas vai hroniskas mieloleikozes pacientiem netika konstatēta ietekme uz transplantāta tremes, TRM un mirstības risku. Alogēno transplantāciju pētījumu metaanalīzē, kurā tika ietverti rezultāti no deviņiem prospektīviem, randomizētiem pētījumiem, 8 retrospektīviem pētījumiem un 1 individuāla gadījuma-kontroles pētījuma, netika konstatēta ietekme uz akūtas vai hroniskas transplantāta tremes vai ar ārstēšanu saistītas agrīnas mirstības risku.

Transplantāta tremes un TRM relatīvais risks (95% TI) pēc G-CSF lietošanas pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas					
Publikācija	Pētījuma periods	N	Akūta II-IV pakāpes transplantāta treme	Hroniska transplantāta treme	TRM
Metaanalīze (2003)	1986 - 2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Eiropas retrospektīvais pētījums (2004)	1992 - 2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Starptautiskais retrospektīvais pētījums (2006)	1995 - 2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^a Analīzē tika ietverti kaulu smadzeņu transplantācijas pētījumi šajā periodā; dažos pētījumos tika izmantots granulocītu-makrofāgu kolonijas stimulējošais faktors (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF).

^b Analīzē tika ietverti pacienti, kuri šajā periodā saņēma kaulu smadzeņu transplantātu.

Filgrastīma lietošana PBPC mobilizācijai veseliem donoriem pirms alogēnas PBPC

Veseliem donoriem subkutāni ievadīta deva 10 µg/kg/dienā 4-5 dienas pēc kārtas ļauj iegūt $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ šūnas/kg recipienta ķermeņa masas no vairākuma donoru pēc divām leikoferēzes procedūrām.

Filgrastīma lietošana pacientiem, bērniem un pieaugušiem ar SHN (smagu iedzimtu, ciklisku vai idiopātisku neitropēniju) inducē ilgstošu absolūtā neitrofilo leikocītu skaita palielināšanos perifēriskajās asinīs un infekciju un ar to saistīto traucējumu samazināšanos.

Filgrastīma lietošana HIV pacientiem saglabā normālu neitrofilo leukocītu skaitu, kas ļauj ievērot pretvīrusu un/vai citu mielosupresīvo zāļu lietošanas grafiku. Pierādījumu, ka HIV pacientiem, kurus ārstē ar filgrastīmu, pastiprinātos HIV replicēšanās, nav.

G-CSF (granulocītu koloniju stimulējošajam faktoram), tāpat kā citiem hematopoētiskajiem augšanas faktoriem, *in vitro* ir novērotas cilvēka endotēlija šūnas stimulējošas īpašības.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc ieteicamās devas subkutānas ievadīšanas koncentrācija serumā virs 10 ng/ml saglabājās 8-16 stundas.

Izkliede

Izkliedes tilpums asinīs ir aptuveni 150 ml/kg.

Eliminācija

Pēc subkutānas un intravenozas ievadīšanas filgrastīma klīrenss notika pēc pirmā loka metabolisma principa. Filgrastīma eliminācijas pusperiods serumā ir aptuveni 3,5 stundas, un tā klīrenss ir aptuveni 0,6 ml/min/kg. Nepārtraukta, 28 dienu ilga Accofil infūzija pacientiem, kuri atveseļojās pēc autologas kaulu smadzeņu transplantācijas, neradīja zāļu uzkrāšanos un tai pielīdzināmu eliminācijas pusperiodu.

Linearitāte

Novērota pozitīva lineāra korelācija starp filgrastīma devu un koncentrāciju serumā gan pēc intravenozas, gan subkutānas ievadīšanas.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Filgrastīms tika pētīts līdz 1 gadu ilgos atkārtotu devu toksicitātes pētījumos, kas atklāja uz paredzamo farmakoloģisko darbību attiecināmas izmaiņas, ieskaitot leukocītu skaita palielināšanos, mieloīdo hiperplāziju kaulu smadzenēs, ekstramedulāro granulopoēzi un liesas palielināšanos. Visas šīs izmaiņas bija atgriezeniskas pēc terapijas pārtraukšanas.

Filgrastīma ietekme uz prenatalo attīstību pētīta žurkām un trušiem. Intravenoza (80 µg/kg/dienā) filgrastīma ievadīšana trušiem organoģenēzes periodā bija toksiska mātītēm un palielināja spontāno abortu skaitu, pēcimplantācijas zudumu, un tika novērots samazināts vidējais dzīvā metiena lielums un augļa svars.

Pamatojoties uz ziņotajiem datiem par Accofil līdzīgām citām filgrastīmu saturošām zālēm, tika novērotas salīdzināmas atrades un palielināts augļa anomāliju daudzums, lietojot 100 µg/kg/dienā, kas ir mātītei toksiska deva un atbilst apmēram 50-90 reizes lielākai sistēmiskai iedarbībai nekā tā, kas novērota pacientiem, kuri ārstēti ar klīnisko devu 5 µg/kg/dienā. Nenovērotais nevēlamās iedarbības līmenis embrija-augļa toksicitātei šajā pētījumā bija 10 µg/kg/dienā, kas atbilda apmēram 3-5 reizes lielākai sistēmiskai iedarbībai nekā tā, kas novērota pacientiem, kuri ārstēti ar klīnisko devu.

Grūsnām žurkām, lietojot devas līdz 575 µg/kg/dienā, mātītes vai augļa toksicitāte netika novērota. Žurku pēcnācējiem, kuriem filgrastīms tika ievadīts perinatālā un laktācijas laikā, bija novēlota ārējā diferenciācija un aizkavēta augšana (≥ 20 µg/kg/dienā), kā arī nedaudz samazināts dzīvildzes rādītājs (100 µg/kg/dienā).

Filgrastīmam netika novērota ietekme uz žurku tēviņu un mātīšu fertilitāti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Ledus etiķskābe
Nātrija hidroksīds
Sorbīts (E420)
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Accofil nedrīkst atšķaidīt ar nātrija hlorīda šķīdumiem.

Atšķaidītu filgrastīmu var adsorbēt stikls un plastmasa.

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C). Nesasaldēt.

Nejauša sasaldēšana nelabvēlīgi neietekmē Accofil stabilitāti. Ja sasaldēšana bijusi ilgāka nekā 48 stundas vai notikusi vairāk nekā vienu reizi, tad Accofil **NEDRĪKST** lietot.

Zāļu uzglabāšanas laikā un ambulatorās lietošanas nolūkos, pacients var tās izņemt no ledusskapja un vienu reizi uzglabāt istabas temperatūrā (ne augstākā par 25°C) līdz 15 dienām. Pēc šī perioda beigām zāles nedrīkst likt atpakaļ ledusskapī, tās jālikvidē.

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Ir pierādīts, ka atšķaidīts šķīdums infūzijām ir ķīmiski un fizikāli stabils 30 stundas, uzglabājot temperatūrā 25 °C ± 2 °C. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja zāles neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai atbild lietotājs, un tas parasti nedrīkst būt ilgāks par 30 stundām 25 °C ± 2 °C temperatūrā, ja atšķaidīšana veikta kontrolētos un šim nolūkam paredzētos aseptiskos apstākļos.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pilnšļirce no I klases stikla ar galā piestiprinātu nerūsējošā tērauda adatu. Uz pilnšļirces korpusa ir uzdrukātas 1/40 iedaļas no 0,1 ml līdz 1 ml. Pilnšļirces adatas vāciņš satur sausu dabisko gumiju (skatīt 4.4. apakšpunktu). Katrā pilnšļircē ir 0,2 ml šķīduma.

Katrs iepakojums satur vienu, trīs, piecas, septiņas vai desmit pilnšļirces ar vai bez adatas aizsarga, un spirtu saturošas salveti(-es). Iepakojumi bez blistera ir pilnšļircēm bez adatas aizsarga. Blistera iepakojumos atrodas individuālas šļirces ar piestiprinātiem adatas aizsargiem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Ja nepieciešams, Accofil var atšķaidīt ar 5% glikozes šķīdumu. Nekādā gadījumā nav ieteicams atšķaidīt līdz koncentrācijai, kas gatavajam šķīdumam mazāka par 0,2 MV (2 µg) ml.

Pirms lietošanas Accofil šķīdums vizuāli jāpārbauda. Drīkst lietot vienīgi dzidru šķīdumu bez daļiņām. Nesakrātīt.

Pacientiem, kurus ārstē ar filgrastīmu, kas atšķaidīts līdz koncentrācijai kas mazāka par 1,5 MV (15 µg) ml, jāpievieno cilvēka seruma albumīns, lai galīgā koncentrācija būtu 2 mg/ml. Piemērs: ja injekcijas galīgais tilpums ir 20 ml un filgrastīma kopējā deva ir mazāka par 30 MV (300 µg), tas jālieto kopā ar 0,2 ml 200 mg/ml (20%) cilvēka albumīnu šķīdumu.

Accofil nesatur konservantus. Ņemot vērā iespējamo mikrobioloģisko piesārņojumu, Accofil pilnšļirces ir paredzētas vienreizējai lietošanai.

Ja Accofil ir atšķaidīts ar 5% glikozes šķīdumu, tas ir saderīgs ar stiklu un daudziem plastmasas materiāliem, tajā skaitā PVH, poliolefīnu (polipropilēna un polietilēna kopolimēru) un polipropilēnu.

Pilnšļirces ar adatas aizsargu izmantošana

Adatas aizsargs pārklāj adatu pēc injekcijas, lai nepieļautu saduršanos ar adatu. Tas neietekmē šļirces darbību. Spiediet virzuli leņķī, un tad **stingri nospiediet** to injekcijas beigās, lai nodrošinātu, ka šļirce ir pilnībā iztukšota. Turiet ādu satvertu, līdz injekcija ir pabeigta. Turiet šļirci nekustīgi un lēnām paceliet īkšķi no virzuļa galviņas. Virzulis kopā ar īkšķi lēnām virzīsies uz augšu, un atspere atvilks adatu no injicēšanas vietas adatas drošības aizsargā.

Pilnšļirces bez adatas aizsarga izmantošana

Ievadiet devu, atbilstoši standarta protokolam.

Nelietojiet pilnšļirci, ja tā ir nomesta uz cietas virsmas.

Atkritumu likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/946/19
EU/1/14/946/20
EU/1/14/946/21
EU/1/14/946/22
EU/1/14/946/23
EU/1/14/946/24
EU/1/14/946/25
EU/1/14/946/26
EU/1/14/946/27

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 18.09.2014

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2019. gada 12. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Accofil 70 MV/0,73 ml šķīdums injekcijām/infūzijām pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pilnšļircē satur 70 miljonus vienību (MV)/ 700 mikrogramus (μg) filgrastīma (filgrastim) 0,73 ml (0,96 mg/ml) šķīduma injekcijām vai infūzijām.

Filgrastīms ir rekombinants metionil cilvēka granulocītu koloniju stimulējošs faktors, iegūts no *Escherichia coli* (BL21) ar rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Katrs ml šķīduma satur 50 mg sorbīta (E420).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pilnšļircē

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai pilnšļircē

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Accofil ir paredzēts neitropēnijas ilguma un febrilas neitropēnijas rašanās biežuma mazināšanai pacientiem, kuriem ar vispāratzītu citotoksisku ķīmijterapiju ārstē ļaundabīgu audzēju (izņemums ir hroniska mieloleikoze un mielodisplastiskais sindroms), kā arī, lai mazinātu neitropēnijas ilgumu pacientiem, kuri saņem mieloablatīvo terapiju pēc kaulu smadzeņu transplantācijas un ir pakļauti paaugstinātam ilgstošas un smagas neitropēnijas riskam. Accofil drošums un efektivitāte pieaugušajiem un bērniem, kuri saņem citotoksisku ķīmijterapiju, ir līdzīgi.

Accofil ir paredzēts perifērisko asins cilmes šūnu (*peripheral blood progenitor cells, PBPC*) mobilizācijai.

Pieaugušiem pacientiem vai bērniem ar smagu iedzimtu, ciklisku vai idiopātisku neitropēniju, kuriem absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (*absolute neutrophil count, ANC*) ir $0,5 \times 10^9/\text{l}$ un kuriem anamnēzē ir smagas vai atkārtotas infekcijas, paredzēta ilgstoša Accofil lietošana, lai palielinātu neitrofilo leukocītu skaitu un mazinātu ar infekciju saistītu traucējumu sastopamību un ilgumu.

Accofil ir paredzēts pastāvīgas neitropēnijas ārstēšanai (*ANC mazāks par vai vienāds ar $1,0 \times 10^9/\text{l}$*) pacientiem ar progresējošu HIV infekciju, lai mazinātu bakteriālu infekciju risku, kad citas neitropēnijas ārstēšanas iespējas nav piemērotas.

4.2. Devas un lietošanas veids

Accofil terapiju drīkst nozīmēt vienīgi sadarbībā ar onkoloģijas centru, kam ir pieredze hematoloģijā un granulocītu koloniju stimulējošā faktora (*granulocyte colony stimulating factor, G-CSF*) izmantošanā ārstēšanā, kā arī nepieciešamais diagnostiskais aprīkojums. Mobilizācijas un aferēzes

procedūras jāveic sadarbībā ar onkoloģijas-hematoloģijas centru, kam ir pietiekama pieredze šajā jomā un kur iespējams veikt atbilstošu asins cilmes šūnu kontroli.

Accofil 70 MV/0,73 ml pilnšļirce ir īpaši izstrādāta, lai pieaugušajiem pacientiem varētu ievadīt filgrastīma devas 10 µg/kg/dienā, tādējādi samazinot nepieciešamo ievadīšanu skaitu ar vairākām pilnšļircēm pa 30 MV/0,5 ml un 48 MV/0,5 ml šādos gadījumos:

- ar ķīmijterapiju nesaistīta perifērisko asins cilmes šūnu (PBPC) mobilizācija autologu PBPC transplantācijā;
- PBPC mobilizācija pēc mielosupresīvas ķīmijterapijas;
- PBPC mobilizācija parastiem brīvprātīgajiem lietošanai alogēnā PBPC transplantācijā;
- neitropēnijas ilguma samazināšanai pacientiem, kuriem tiek veikta mieloablatīvā terapija, kam seko kaulu smadzeņu transplantācija.

Devas

Vispāratzīta citotoksiska ķīmijterapija

Ieteicamā filgrastīma deva ir 0,5 MV (µg)/kg/dienā . Accofil pirmā deva jāievada vismaz 24 stundas pēc citotoksiskās ķīmijterapijas. Randomizētos klīniskajos pētījumos tika lietota subkutāna deva 230 µg /m²/dienā (4,0-8,4 µg /kg/dienā).

Filgrastīma lietošana katru dienu jāturpina, kamēr nav pārsniegts zemākais prognozētais neitrofilo leukocītu skaits, un neitrofilo leukocītu skaits ir sasniedzis normas diapazonu. Pēc ķīmijterapijas ierobežotu audzēju, limfomas vai limfoleikozes ārstēšanai paredzamais terapijas ilgums, kāds vajadzīgs šo kritēriju izpildei, būs līdz 14 dienām. Ārstēšanas ilgums pēc akūtas mieloaleikozes indukcijas un konsolidācijas terapijas var būt ievērojami garāks (līdz 38 dienām), atkarībā no pielietotās citotoksiskās ķīmijterapijas veida, devas un shēmas.

Pacientiem, kuri saņem citotoksisku ķīmijterapiju, parasti 1-2 dienas pēc filgrastīma terapijas uzsākšanas novēro neitrofilo leukocītu skaita pārejošu palielināšanos. Tomēr, lai panāktu ilgtermiņa terapeitisko atbildes reakciju, filgrastīma terapiju nedrīkst pārtraukt, kamēr nav pārsniegts prognozētais zemākais neitrofilo leukocītu skaits un neitrofilo leukocītu skaits atjaunojies normas robežās. Priekšlaicīga filgrastīma terapijas pārtraukšana, pirms neitrofilo leukocītu skaits ir samazinājies līdz zemākajam prognozētajam skaitam, nav ieteicama.

Pacienti, kuri pēc kaulu smadzeņu transplantācijas saņēmuši mieloablatīvo terapiju

Ieteicamā filgrastīma sākuma deva ir 1,0 MV (10µg)/kg/dienā . Filgrastīma pirmo devu jāievada vismaz 24 stundas pēc citotoksiskās ķīmijterapijas un vismaz 24 stundas pēc kaulu smadzeņu infūzijas.

Tiklīdz pārsniegts zemākais neitrofilo leukocītu skaits, filgrastīma dienas deva jātitrē atkarībā no neitrofilo leukocītu atbildes reakcijas, kā norādīts turpmāk.

Neitrofilo leukocītu skaits	Filgrastīma devas pielāgošana
> 1,0 x 10 ⁹ /l 3 dienas pēc kārtas	Samazināt līdz 0,5 MV(5 µg)/kg/dienā
Tad, ja ANC saglabājas > 1 x 10 ⁹ /l vēl 3 dienas pēc kārtas	Pārtraukt filgrastīma lietošanu
Ja ANC ārstēšanas laikā samazinās līdz < 1,0 x 10 ⁹ /l, filgrastīma deva atkal jāpalielina saskaņā ar iepriekš sniegtajiem norādījumiem.	

ANC = absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (*absolute neutrophil count*)

PBPC mobilizācijai pacientiem, kuri saņem mielosupresīvo vai mieloablatīvo terapiju, kam seko autologu PBPC transplantācija

Ieteicamā filgrastīma monoterapijas deva PBPC mobilizācijai ir 1,0 MV (10 µg)/kg/dienā, 5-7 dienas pēc kārtas. Leikoferēzes laiks: bieži vien pietiek ar 1 vai 2 leikoferēzes procedūrām 5. un 6. dienā.

Citos apstākļos var būt vajadzīgas papildu leikoferēzes procedūras. Filgrastīma lietošana jāturpina līdz pēdējai leikoferēzes procedūrai.

Ieteicamā filgrastīma deva PBPC mobilizācijas gadījumā pēc mielosupresīvas ķīmijterapijas ir 0,5 MV (5 µg)/kg/dienā, sākot ar pirmo dienu pēc ķīmijterapijas beigām, līdz neitrofilo leukocītu skaits sasniedzis zemāko punktu un atgriezies normas robežās. Leikoferēze jāveic laikposmā, kad ANC no $< 0,5 \times 10^9/l$ pieaudzis līdz $> 5,0 \times 10^9/l$. Pacientiem, kuriem nav veikta plaša ķīmijterapija, nereti pietiek ar vienu leikoferēzes procedūru. Citos apstākļos ieteicamas papildu leikoferēzes procedūras.

PBPC mobilizācija veseliem donoriem pirms alogēnas PBPC transplantācijas

PBPC mobilizācijai veseliem donoriem filgrastīms jālieto devā 1,0 MV (10 µg)/kg/dienā 4 līdz 5 dienas pēc kārtas. 5. dienā jāsāk leikoferēze, kas, ja nepieciešams, jāturpina līdz 6. dienai, lai iegūtu $4 \times 10^6 CD34^+$ šūnas/kg recipienta ķermeņa masas.

Pacientiem ar smagu hronisku neitropēniju (SHN)

Iedzimta neitropēnija

Ieteicamā sākuma deva ir 1,2 MV (12 µg)/kg/dienā, vienreizējas devas vai dalītu devu veidā.

Idiopātiska vai cikliska neitropēnija

Ieteicamā sākuma deva ir 0,5 MV (5 µg)/kg/dienā, vienreizējas devas vai dalītu devu veidā.

Devas pielāgošana

Filgrastīms jālieto subkutānas injekcijas veidā katru dienu, līdz sasniegts un noturēts neitrofilo leukocītu skaits virs $1,5 \times 10^9/l$. Pēc atbildes reakcijas sasniegšanas jānosaka minimālā efektīvā deva šī līmeņa uzturēšanai. Lai uzturētu adekvātu neitrofilo leukocītu skaitu, nepieciešama ilgstoša lietošana katru dienu. Pēc vienas vai divām ārstēšanas nedēļām, atkarībā no pacienta atbildes reakcijas, sākotnējo devu var dubultot vai samazināt uz pusi. Pēc tam devu var individuāli pielāgot ik pēc 1 līdz 2 nedēļām, lai vidējo neitrofilo leukocītu skaitu uzturētu robežās no $1,5 \times 10^9/l$ līdz $10 \times 10^9/l$. Pacientiem, kuriem ir smagas infekcijas, var apsvērt straujāku devas palielināšanu. Klīniskajos pētījumos 97% pacientu, kuriem novēroja atbildes reakciju, tā bija pilnīga, lietojot devu ≤ 24 µg/kg/dienā. Filgrastīma lietošanas drošums ilgtermiņā, ja to pacientiem ar SHN lieto devā virs 24 µg/kg/dienā, nav pierādīts.

HIV pacientiem

Neitropēnijas novēršanai

Ieteicamā filgrastīma sākuma deva ir 0,1 MV (1 µg)/kg/dienā, un maksimālā titrējamā deva ir 0,4 MV (4 µg)/kg/dienā. Līdz normāla neitrofilo skaits ir sasniegts un to var uzturēt ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). Klīniskajos pētījumos, vairāk nekā 90% pacientu bija atbildes reakcija, lietojot šīs devas, un neitropēniju novērst izdevās vidēji 2 dienās. Nelielam skaitam pacientu ($< 10\%$) neitropēnijas novēršanai bija nepieciešamas devas līdz 1,0 (10 µg)/kg/dienā.

Normāla neitrofilo leukocītu skaita uzturēšanai

Kad neitropēnija novērsta, jānosaka minimālā efektīvā deva normāla neitrofilo leukocītu skaita uzturēšanai. Ieteicams pielāgot sākuma devu, pārejot uz lietošanu katru otro dienu devā 30 MV (300 µg)/kg/dienā. Iespējams, ka devu vēlāk vajadzēs vēlreiz pielāgot, atbilstoši pacienta ANC, lai neitrofilo leukocītu skaitu uzturētu $> 2,0 \times 10^9/l$. Klīniskajos pētījumos, lai uzturētu $ANC > 2,0 \times 10^9/l$, bija nepieciešama deva 30 MV (300 µg)/dienā 1-7 dienas nedēļā, vidēji 3 dienas nedēļā. Lai uzturētu $ANC > 2,0 \times 10^9/l$, var būt nepieciešama zāļu ilgstoša lietošana.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Filgrastīma klīniskajos pētījumos ir piedalīties arī neliels skaits gados vecāku pacientu, taču speciāli

pētījumi ar šo pacientu grupu nav veikti, tādēļ īpašus ieteikumus par devām sniegt nevar.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pētījumos par filgrastīma lietošanu pacientiem ar smagiem nieru vai aknu darbības traucējumiem konstatēts, ka filgrastīma farmakokinētika un farmakodinamika šādos gadījumos ir identiska kā veseliem indivīdiem. Devas pielāgošana šādos apstākļos nav nepieciešama.

Lietošana pediatrikajā populācijā SHN un vēža gadījumā

Sešdesmit pieci procenti pacientu SHN izpētes programmā bija jaunāki par 18 gadiem. Ārstēšanas efektivitāte šai vecuma grupai, kurā pārsvarā bija iekļauti pacienti ar iedzimtu neitropēniju, bija skaidra. Nekonstatēja drošuma atšķirības SHN dēļ ārstētiem bērniem.

Klīnisko pētījumu dati attiecībā uz lietošanu pediatrikajiem pacientiem liecina, ka filgrastīma drošums un efektivitāte pieaugušajiem un bērniem, kuri saņem citotoksisku ķīmijterapiju, ir līdzīgi.

Ieteicamās devas pediatrikajiem pacientiem ir tādas pašas kā pieaugušajiem, kuri saņem mielosupresīvu citotoksisku ķīmijterapiju.

Lietošanas veids

Vispāratzīta citotoksiska ķīmijterapija

Filgrastīmu var ievadīt katru dienu subkutānu injekciju veidā vai ievadīt intravenozas infūzijas veidā 30 minūšu laikā, atšķaidot ar 5 % glikozes šķīdumu (skatīt 6.6. apakšpunktu). Vairumā gadījumu priekšroka tiek dota subkutānai lietošanai. Vienreizējas devas pētījumā ir konstatēti daži pierādījumi par to, ka intravenoza lietošana varētu saīsināt zāļu iedarbības ilgumu. Šīs atrades klīniskā nozīme attiecībā uz vairāku devu lietošanu nav noskaidrota. Zāļu lietošanas veida izvēlei jāpamatojas uz individuāliem klīniskajiem apstākļiem.

Pacienti, kuri pēc kaulu smadzeņu transplantācijas saņēmuši mieloablatīvo terapiju

Filgrastīmu var ievadīt 30 minūšu vai 24 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā vai nepārtrauktas 24 stundu ilgas subkutānas infūzijas veidā.

Filgrastīms jāatšķaida 20 ml 5% glikozes šķīduma (skatīt 6.6. apakšpunktu).

PBPC mobilizācijai pacientiem, kuriem tiek veikta mielosupresīva vai mieloablatīva terapija, kam seko autologa PBPC transplantācija

Filgrastīms PBPC mobilizācijai, lietojot monoterapijas veidā:

filgrastīmu var ievadīt nepārtrauktas 24 stundu subkutānas infūzijas veidā vai subkutānas injekcijas veidā. Infūzijām filgrastīms jāatšķaida ar 20 ml 5% glikozes šķīduma (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Filgrastīms PBPC mobilizācijai pēc mielosupresīvas ķīmijterapijas

Filgrastīms jāievada subkutānas injekcijas veidā.

PBPC mobilizācijai veseliem donoriem pirms alogēnas PBPC transplantācijas

Filgrastīms jāievada subkutānas injekcijas veidā.

Pacientiem ar smagu hronisku neitropēniju (SHN)

Iedzimtai, idiopātiskai vai cikliskai neitropēnijai filgrastīms jāievada subkutānas injekcijas veidā.

HIV pacientiem

Neitropēnijas novēršanai un normāla neitrofilo leukocītu skaita uzturēšanai: filgrastīsu jālieto subkutānas injekcijas veidā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā dažādām indikācijām

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Īpaši brīdinājumi un piesardzība dažādās indikācijās

Paaugstināta jutība

Ar filgrastīmu ārstētiem pacientiem ziņots par paaugstinātu jutību, ieskaitot anafilaktiskas reakcijas, kas rodas ārstēšanas sākumā vai pēc tās. Pacientiem ar klīniski nozīmīgu paaugstinātu jutību filgrastīma lietošana pavisam jāpārtrauc. Nelietot filgrastīmu pacientiem, kuriem anamnēzē ir paaugstināta jutība pret filgrastīmu vai pegfilgrastīmu.

Nevēlamās blakusparādības saistībā ar plaušām

Pēc G-CSF lietošanas ir ziņots par nevēlamām plaušu blakusparādībām, tajā skaitā intersticiālu plaušu slimību. Pacientiem, kuriem anamnēzē nesen bijuši infiltrāti plaušās vai pneimonija, var būt lielāks risks. Plaušu simptomu, piemēram, klepus, drudža un aizdusas sākums saistībā ar rentgenoloģiskām plaušu infiltrātu pazīmēm un plaušu darbības pasliktināšanos var būt akūta respiratorā distresa sindroma (*Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS*) sākotnējās pazīmes. Jāpārtrauc filgrastīma lietošana un jānozīmē atbilstoša ārstēšana.

Glomerulonefrīts

Ziņots par glomerulonefrītu pacientiem, kuri saņem filgrastīmu vai pegfilgrastīmu. Parasti glomerulonefrīta gadījumi izzūd pēc filgrastīma vai pegfilgrastīma devas samazināšanas vai terapijas pārtraukšanas. Ieteicama uzraudzība, veicot urīna analīzes.

Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms

Ir ziņots par kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma gadījumiem, kas var būt dzīvībai bīstami, ja ārstēšana netiek uzsākta laicīgi, pēc granulocītu koloniju stimulējošā faktora ievadīšanas, šo sindromu raksturo hipotensija, hipoalbuminēmija, tūska un asiņu sabiezēšana. Pacienti, kuriem rodas kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma simptomi, ir rūpīgi jānovēro un jāsaņem standarta simptomātiskā ārstēšana, kas var ietvert intensīvo terapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Splenomegālija un liesas plīsums

Pacientiem un veseliem donoriem pēc filgrastīma ievadīšanas retāk ziņots par vispārējiem asimptomātiskiem splenomegālijas un liesas plīsuma gadījumiem. Daži liesas plīsuma gadījumi bija letāli. Tādēļ rūpīgi jāuzrauga liesas izmērs (piem., klīniska izmeklēšana, ultrasonogrāfija). Donoriem un/vai pacientiem, kuri ziņo par sāpēm vēdera augšdaļā vai plecu galā kreisajā pusē, jāapsver liesas plīsuma diagnoze. Ir novērots, ka filgrastīma devas samazināšana palēnina vai aptur liesas palielināšanās progresēšanu pacientiem ar smagu hronisku neitropēniju, un 3% pacientu bija nepieciešama splenektomija.

Laundabīgo šūnu augšana

Granulocītu kolonijas stimulējošo faktors var veicināt mieloīdo šūnu augšanu *in vitro*, un līdzīgu ietekmi var novērot arī uz dažām nemieloīdām šūnām *in vitro*.

Mielodisplastiskais sindroms vai hroniska mieloleikoze

Filgrastīma drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem ar mielodisplastisko sindromu vai hronisku mieloleikozi, nav pierādīti. Filgrastīms nav paredzēts šādu stāvokļu ārstēšanai. Īpaša uzmanība jāpievērš tam, lai hroniskas mieloleikozes saasinājumu atšķirtu no akūtas mieloleikozes.

Akūta mieloleikoze

Nemot vērā ierobežotos datus par drošumu un efektivitāti, pacientiem ar sekundāru AML filgrastīms jālieto piesardzīgi. Filgrastīma drošums un efektivitāte, lietojot to *agrāk neārstētiem* AML pacientiem vecumā līdz 55 gadiem ar labu citoģenētiku [t (8; 21), t (15; 17) un inv (16)], nav

pierādīta.

Trombocitopēnija

Ir ziņots par trombocitopēniju pacientiem, kuri saņem filgrastīmu. Trombocītu skaits rūpīgi jākontrolē, īpaši pirmajās filgrastīma terapijas nedēļās. Jāapsver filgrastīma lietošanas īslaicīga pārtraukšana vai devas samazināšana pacientiem ar smagu hronisku neitropēniju, kam attīstās trombocitopēnija (trombocītu skaits ir $< 100 \times 10^9 /l$).

Leikocitoze

Leikocītu skaits $100 \times 10^9/l$ vai lielāks tika novērots mazāk nekā 5% vēža pacientu, kuri saņēma filgrastīmu devās virs $0,3 \text{ MSV/kg/dienā}$ ($3 \mu\text{g/kg/dienā}$). Ziņojumi par nevēlamajām blakusparādībām, kas tieši saistītas ar šādu leikocitozes pakāpi, nav saņemti. Tomēr, ņemot vērā iespējamo risku saistībā ar smagu leikocitozi, filgrastīma terapijas laikā regulāri jānosaka leikocītu skaits. Ja pēc prognozētā zemākā leikocītu skaita sasniegšanas to skaits pārsniedz $50 \times 10^9/l$, filgrastīma lietošana nekavējoties jāpārtrauc. Lietojot PBPC mobilizācijai, filgrastīma lietošana jāpārtrauc vai tā deva jāsamazina tad, ja leikocītu skaits pieaug līdz $> 70 \times 10^9/l$.

Imunogenitāte

Tāpat kā visu terapeitisko olbaltumvielu gadījumā, pastāv imunogenitātes potenciāls. Antivielu paaugstinājuma proporcija pret filgrastīmu parasti ir maza. Kā paredzēts, saistošās antivielas rodas tāpat kā visu biozāļu gadījumā, tomēr pašlaik tās nav saistītas ar neitralizējošo aktivitāti.

Aortīts

Ir ziņots par aortītu pēc G-CSF lietošanas veselām pētāmajām personām un vēža pacientiem. Tā simptomi bija drudzis, sāpes vēderā, savārgums, sāpes mugurā un paaugstināts iekaisuma marķieru līmenis (piem., C reaktīvā proteīna līmenis un balto asins šūnu skaits). Vairumā gadījumu aortītu diagnosticēja datortomogrāfijas izmeklējumos, un parasti tas izzuda pēc G-CSF lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Citi īpaši piesardzības pasākumi, kas saistīti ar blakusslimībām

Īpaši piesardzības pasākumi sirpjveida šūnu iezīmes (sickle cell trait) un sirpjveida anēmijas gadījumā

Lietojot filgrastīmu pacientiem ar sirpjveida šūnu iezīmi vai sirpjveida šūnu anēmiju, ir ziņots par sirpjveida šūnu krīzi, kas dažos gadījumos bijusi letāla. Nozīmējot filgrastīma lietošanu pacientiem ar sirpjveida šūnu iezīmi vai sirpjveida šūnu anēmiju, jāievēro piesardzība.

Osteoporoze

Pacientiem ar vienlaikus esošām osteoporotiskām kaulu slimībām, kuri saņem nepārtrauktu filgrastīma terapiju vairāk nekā 6 mēnešus, var būt indicēta kaulu blīvuma kontrole.

Īpaši piesardzības pasākumi vēža slimniekiem

Filgrastīmu nedrīkst lietot, lai palielinātu citotoksiskās ķīmijterapijas devu, pārsniedzot noteikto devu shēmu.

Ar palielinātu ķīmijterapijas devu saistītie riski

Īpaša piesardzība jāievēro, ārstējot pacientus ar lielām ķīmijterapijas devām, jo nav pierādīts labāks iznākums saistībā ar audzēju, bet intensīvas ķīmijterapijas līdzekļu devas var izraisīt pastiprinātu toksicitāti, tajā skaitā kardiālu, pulmonālu, neiroloģisku un dermatoloģisku iedarbību (skatīt izmantoto ķīmijterapijas līdzekļu nozīmēšanas informāciju).

Ķīmijterapijas ietekme uz eritrocītiem un trombocītiem

Filgrastīma monoterapija neizslēdz trombocitopēniju un anēmiju mielosupresīvas ķīmijterapijas dēļ. Ja pacients saņem lielākas ķīmijterapijas devas (piem., pilnas devas noteiktajā shēmā), viņam var būt paaugstināts trombocitopēnijas un anēmijas risks. Ieteicams regulāri kontrolēt trombocītu skaitu un

hematokrītu. Īpaša piesardzība jāievēro, lietojot atsevišķus ķīmijterapijas līdzekļus vai to kombinācijas, ja ir zināms, ka šie līdzekļi var izraisīt smagu trombocitopēniju.

Ir pierādīts, ka filgrastīma mobilizētās PBPC samazina trombocitopēnijas smaguma pakāpi un ilgumu pēc mielosupresīvas vai mieloablatīvas ķīmijterapijas.

Mielodisplastiskais sindroms un akūta mieloleikoze pacientiem ar krūts un plaušu vēzi

Pēcreģistrācijas novērošanas pētījumā krūts un plaušu vēža pacientiem pegfilgrastīma, alternatīvu G-CSF zāļu, lietošana kombinācijā ar ķīmijterapiju un/vai staru terapiju tika saistīta ar mielodisplastisko sindromu (MDS) un akūtu mieloleikozi (AML). Līdzīga saistība starp filgrastīma lietošanu un MDS/AML netika novērota. Tomēr pacienti ar krūts vai plaušu vēzi jānovēro, vai neparādās MDS/AML pazīmes un simptomi.

Citi īpaši piesardzības pasākumi

Pētījumi par filgrastīma iedarbību pacientiem ar būtiski samazinātu mieloīdo cilmes šūnu skaitu nav veikti. Filgrastīms primāri darbojas uz neitrofilo leukocītu prekursoriem, palielinot neitrofilo leukocītu skaitu. Tādēļ pacientiem ar samazinātu prekursoru skaitu (piemēram, pacientiem, kuri ārstēti ar plašu staru terapiju vai ķīmijterapiju, kā arī pacientiem ar kaulu smadzeņu infiltrāciju ar audzēju) var būt pavājināta neitrofilo leukocītu atbildes reakcija.

Atsevišķos gadījumos ir ziņots par asinsvadu slimībām, tajā skaitā vēnu oklūziju un šķidruma tūluma traucējumiem pacientiem, kuri saņem lielas ķīmijterapijas devas, kam seko transplantācija.

Ziņots par transplantāta tremi un letāliem iznākumiem pacientiem, kuri saņēmuši G-CSF pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Augšanas faktora terapijas rezultātā paaugstināta kaulu smadzeņu hematopoētiskā aktivitāte ir bijusi saistīta ar pārejošām patoloģiskām atradnēm kaulu radioloģiskos izmeklējumos. Tas jāņem vērā, interpretējot kaulu smadzeņu radioloģisko izmeklējumu rezultātus.

Īpaši piesardzības pasākumi pacientiem ar PBPC mobilizāciju

Mobilizācija

Prospektīvi, randomizēti divu ieteicamo mobilizācijas metožu (filgrastīms monoterapijā vai kombinācijā ar mielosupresīvu ķīmijterapiju) salīdzinājumi vienā un tajā pašā pacientu populācijā nav pieejami. Mainības pakāpe starp pacientiem un CD34⁺ šūnu laboratorijas raudzēm liecina, ka tieša dažādu pētījumu salīdzināšana ir sarežģīta. Šī iemesla dēļ ir grūti ieteikt optimālāko metodi. Mobilizācijas metodes izvēlei jāpamatojas uz vispārējiem ārstēšanas mērķiem katram individuālam pacientam.

Iepriekšēja citotoksisku līdzekļu lietošana

Pacientiem, kuriem iepriekš veikta ļoti plaša mielosupresīva terapija, var nebūt iespējama pietiekama PBPC mobilizācija, lai sasniegtu ieteicamo minimālo rādītāju ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ šūnas/kg) vai līdzīgas pakāpes trombocītu atjaunošanās paātrinājumu.

Dažiem citotoksiskiem līdzekļiem piemīt īpaša toksicitāte pret asins cilmes šūnām, un tas var negatīvi ietekmēt cilmes šūnu mobilizāciju. Ja pirms mēģinājuma mobilizēt cilmes šūnas ilgstoši lietoti tādi līdzekļi kā melfalāns, karmustīns (BCNU) vai karboplatīns, var būt samazināts cilmes šūnu skaits. Tomēr ir pierādīts, ka cilmes šūnu mobilizācijā efektīva ir melfalāna, karboplatīna vai karmustīns (BCNU) lietošana kopā ar filgrastīmu. Ja paredzama PBPC transplantācija, ieteicams plānot cilmes šūnu mobilizāciju pacienta ārstēšanas kursa sākumā. Šādiem pacientiem īpaša uzmanība jāpievērš mobilizēto cilmes šūnu skaitam pirms ķīmijterapijas līdzekļu lietošanas lielās devās. Ja, vērtējot pēc iepriekš minētajiem kritērijiem, skaits ir nepietiekams, var apsvērt alternatīvu ārstēšanu, kas neietver cilmes šūnu atbalstu.

Cilmes šūnu skaita novērtēšana

Nosakot iegūto cilmes šūnu skaitu ar filgrastīmu ārstētiem pacientiem, īpaša uzmanība jāpievērš

kvantitatīvās noteikšanas metodei. Nosakot CD34⁺ šūnu skaitu ar plūsmas citometrijas metodi, rezultāti var ievērojami atšķirties atkarībā no izmantotās metodoloģijas precizitātes un ieteikumi par skaitu, pamatojoties uz citās laboratorijās veiktiem pētījumiem, interpretējami piesardzīgi.

Statistiskā analīze, nosakot reinfuzēto CD34⁺ šūnu skaita un trombocītu atjaunošanās ātruma pēc lielām ķīmijterapijas devām savstarpējo sakarību, liecina par komplicētu, taču stabilu savstarpējo sakarību.

Ieteiktais minimālais skaits $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ šūnu/kg, pamatojas uz publicēto pieredzi, kā rezultātā izdevies atbilstoši atjaunot hematoloģiskos rādītājus. Lielāks ieguvums korelē ar straujāku atveseļošanos; savukārt mazāks skaits - ar lēnāku atveseļošanos.

Īpaši piesardzības pasākumi veseliem donoriem, kuriem tiek veikta PBPC mobilizācija

PBPC mobilizācija veseliem donoriem nerada nekādus tiešus klīniskus ieguvumus, un tā apsverama vienīgi alogēnas cilmes šūnu transplantācijas nolūkā.

PBPC mobilizācija apsverama vienīgi donoriem, kuri atbilst parastajiem klīniskajiem un laboratoriskiem kritērijiem, lai kļūtu par cilmes šūnu donoru, ar īpašu uzmanību hematoloģiskajiem rādītājiem un infekcijas slimībām. Filgrastīma drošums un efektivitāte veseliem donoriem, kuri jaunāki par 16 gadiem vai vecāki par 60 gadiem, nav novērtēti.

35% pētīto pacientu pēc filgrastīma lietošanas un leikoferēzes novēroja pārejošu trombocitopēniju (trombocītu skaits $< 100 \times 10^9/l$). Tajā skaitā divos gadījumos tika ziņots par trombocītu skaitu $< 50 \times 10^9/l$, ko saistīja ar leikoferēzes procedūru.

Ja nepieciešama vairāk nekā viena leikoferēzes procedūra, īpaša uzmanība jāpievērš donoriem, kuriem trombocītu skaits pirms leikoferēzes ir $< 100 \times 10^9/l$; parasti aferēzi nedrīkst veikt, ja trombocītu skaits $< 75 \times 10^9/l$.

Leikoferēzi nedrīkst veikt donoriem, kuri saņem antikoagulantus vai kuriem ir zināmi hemostāzes traucējumi. Donori, kuri saņēmuši G-CSF, lai panāktu PBPC mobilizāciju, jānovēro, līdz hematoloģiskie rādītāji atgriežas normas robežās.

Īpaši piesardzības pasākumi pacientiem, kuri saņem ar filgrastīmu mobilizētas alogēnas PBPC

Pašreiz pieejamie dati liecina, ka imunoloģiska mijiedarbība starp alogēnajiem PBPC transplantātiem un recipienta organismu var būt saistīta ar paaugstinātu akūtas un hroniskas transplantāta tremes risku, salīdzinot ar kaulu smadzeņu transplantāciju.

Īpaši piesardzības pasākumi pacientiem ar SHN

Filgrastīmu nedrīkst lietot pacientiem ar smagu iedzimtu neutropēniju, kuriem attīstās leikoze vai kuriem ir leikozes evolūcijas pazīmes.

Asins šūnu skaits

Rodas arī citas asins šūnu izmaiņas, tajā skaitā anēmija un mieloīdo cilmes šūnu skaita pārejošs pieaugums, kuru gadījumā jākontrolē šūnu skaits.

Transformācija leikozē vai mielodisplastiskajā sindromā

Nosakot SHN diagnozi, īpaši jāuzmanās, lai atšķirtu to no citiem asinsrades traucējumiem, piemēram, aplastiskas anēmijas, mielodisplāzijas un mieloleikozes. Pirms ārstēšanas jānosaka pilna asins aina ar leikocitāro formulu un trombocītu skaitu, kā arī jānovērtē kaulu smadzeņu morfoloģija un kariotips.

Klīniskajā pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar SHN, un kurus ārstēja ar filgrastīmu, samērā reti

(aptuveni 3% gadījumu) novēroja mielodisplastisko sindromu (MDS) vai leikozi. To novēroja vienīgi pacientiem ar iedzimtu neitropēniju. MDS un leikoze ir slimības dabiskas komplikācijas un to saistība ar filgrastīma terapiju ir neskaidra. Aptuveni 12% pacientu, kuriem sākotnējā citoģenētiskā novērtējuma rezultāti bija normas robežās, vēlāk atkārtoti novērtējot, tika konstatētas patoloģijas, tajā skaitā monosomija 7. Šobrīd nav skaidrs, vai ar SHN slimojošu pacientu ilgstoša ārstēšana paaugstina citoģenētisku patoloģiju, MDS vai leikozes rašanās risku. Pacientiem ieteicams regulāri (aptuveni reizi 12 mēnešos) veikt kaulu smadzeņu morfoloģiskās un citoģenētiskās analīzes.

Citi īpaši piesardzības pasākumi

Jāizslēdz pārejošas neitropēnijas cēloņi, piemēram, vīrusu infekcija.

Hematūrija bija bieža, un nelielam skaitam pacientu radās proteīnūrija. Lai šos gadījumus kontrolētu, regulāri jāveic urīna analīzes.

Drošums un efektivitāte jaundzimušajiem un pacientiem ar autoimūnu neitropēniju nav pierādīta.

Īpaši piesardzības pasākumi HIV pacientiem

Asins šūnu skaits

Rūpīgi jākontrolē absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANC), jo īpaši filgrastīma terapijas pirmajās nedēļās. Dažiem pacientiem var būt ļoti strauja atbildes reakcija uz filgrastīma sākuma devu, kad novēro neitrofilo leukocītu skaita būtisku pieaugumu. Filgrastīma lietošanas pirmajās 2 līdz 3 dienās ieteicams noteikt ANC. Pēc tam pirmajās divās nedēļās ANC ieteicams noteikt vismaz divreiz nedēļā, bet turpmāk uzturošās terapijas laikā - reizi nedēļā vai katru otro nedēļu. Neregulāri lietojot filgrastīmu devā 30 MV (300 µg)/dienā, pacienta ANC laika gaitā var ievērojami svārstīties. Lai noteiktu pacienta vidējo vai zemāko ANC, asins paraugus ANC noteikšanai ieteicams ņemt tieši pirms plānotajām filgrastīma lietošanas reizēm.

Risks, kas saistīts ar palielinātām mielosupresīvu zāļu devām

Filgrastīma monoterapija neizslēdz trombocitopēniju un anēmiju mielosupresīvu zāļu dēļ. Ja pacients kopā ar filgrastīma terapiju saņem lielākas šādu zāļu devas vai vairākus šādus līdzekļus, trombocitopēnijas un anēmijas risks viņam var būt paaugstināts. Ieteicams regulāri kontrolēt asinsainu (skatīt iepriekš).

Infekcijas un ļaundabīgi procesi, kas izraisa mielosupresiju

Neitropēniju var izraisīt oportūnistiskas infekcijas, piemēram, *Mycobacterium avium* kompleksa infekcija, kam raksturīga kaulu smadzeņu infiltrācija, vai ļaundabīgas slimības, piemēram, limfoma. Ja ir zināms, ka pacientiem ir infekcija, kam raksturīga kaulu smadzeņu infiltrācija, vai ļaundabīga slimība, papildus filgrastīma lietošanai, lai novērstu neitropēniju, jāapsver piemērota terapija pamatslimības ārstēšanai. Filgrastīma ietekme uz neitropēniju, kuras cēlonis ir kaulu smadzenes infiltrējoša infekcija vai ļaundabīga slimība, nav pilnībā apstiprināta.

Visi pacienti

Accofil kā palīgvielu satur sorbītu (E420). Pacienti ar iedzimtu fruktozes nepanesību (IFN) nedrīkst lietot šīs zāles, ja vien tas nav absolūti nepieciešams.

Jaundzimušajiem un maziem bērniem (līdz 2 gadu vecumam) var vēl nebūt diagnosticēta iedzimta fruktozes nepanesība (IFN).

Zāles (kas satur sorbītu/fruktozi), ko ievada intravenozi, var būt dzīvībai bīstamas un tām ir jābūt kontraindicētām šajā populācijā, izņemot gadījumus, kad ir absolūta klīniska nepieciešamība un nav pieejamu alternatīvu.

Pirms šo zāļu lietošanas, no katra pacienta ir jāievāc detalizēta anamnēze par IFN simptomiem.

Accofil satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

Pilnšļirces adatas vāciņš satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu), kas var izraisīt smagas alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Filgrastīma drošums un efektivitāte, lietojot tajā pašā dienā, kad veikta mielosupresīva citotoksiska ķīmijterapija, nav skaidri pierādīti. Ņemot vērā strauji dalošos mieloīdo šūnu jutīgumu pret mielosupresīvu citotoksisku ķīmijterapiju, filgrastīmu neiesaka lietot 24 stundas pirms un 24 stundas pēc ķīmijterapijas. Provizorisksie dati, kas iegūti nelielu skaitu pacientu vienlaicīgi ārstējot ar filgrastīmu un 5-fluoruracilu, liecina, ka neitropēnija var kļūt smagāka.

Iespējamā mijiedarbība ar citiem asinsrades augšanas faktoriem un citokīniem klīniskajos pētījumos līdz šim nav pētīta.

Tā kā litijs veicina neitrofīlo leukocītu atbrīvošanos, litijs varētu pastiprināt filgrastīma darbību. Lai gan oficiāli šāda mijiedarbība nav pētīta, nav datu, kas liecinātu par tās kaitīgumu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par filgrastīma lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti. Trušiem novērota embriju zaudēšanas gadījumu skaita palielināšanās, lietojot atkārtotas lielas klīniskās devas un pastāvot mātītes toksicitātei (skatīt 5.3. apakšpunktu). Literatūrā ir ziņojumi, kuros ir pierādīta filgrastīma spēja šķērsot placentāro barjeru grūtnieces organismā.

Filgrastīmu nav ieteicams lietot grūtniecības laikā

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai filgrastīms/ metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Lēmums pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no filgrastīma terapijas jāpieņem izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Filgrastīms neietekmēja žurku tēviņu un mātīšu reproduktīvo funkciju vai fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Accofil maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Pēc Accofil lietošanas var rasties reibonis (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

a. Drošuma profila kopsavilkums

Visnopietnākās nevēlamās blakusparādības, kas var rasties filgrastīma terapijas laikā, ir: anafilaktiska reakcija, nopietnas nevēlamas blakusparādības saistībā ar plaušām (ieskaitot intersticiālu pneimoniju un ARDS), kapilāru noplūdes sindromu, smagu splenomegāliju/liesas plīsumu, transformāciju uz mielodisplastisku sindromu vai leukēmiju SCN pacientiem, GvHD

pacientiem, kuri saņem alogēnu kaulu smadzeņu transplantāciju vai perifēro asins cilmes šūnu transplantāciju un sirpjveida šūnu krīzi pacientiem ar sirpjveida šūnu slimību.

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības ir pireksija, skeleta-muskuļu sāpes (tai skaitā sāpes kaulos, muguras sāpes, artralģija, mialģija, sāpes ekstremitātē, skeleta-muskuļu sāpes, skeleta-muskuļu sāpes krūtīs, sāpes kaklā), anēmija, vemšana un slikta dūša. Klīniskajos pētījumos vēža slimniekiem skeleta-muskuļu sāpes bija vieglas vai vidēji smagas 10% pacientu un smagas 3% pacientu.

b. Blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Tabulās zemāk norādītas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos un spontānajos ziņojumos. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības			
	Ļoti bieži ≥ 1/10	Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10	Retāk ≥ 1/1 000 līdz < 1/100	Reti ≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000
Infekcijas un infestācijas		Sepse Bronhīts Augšējo elpošanas ceļu infekcija Urīnceļu infekcijas		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Trombocitopēnija Anēmija	Splenomegālija ^a Samazināts hemoglobīna līmenis ^e	Leikocitoze ^a	Liesas plīsums ^a Sirpjveida šūnu anēmija ar krīzi Ekstramedulārā hematopoēze
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstināta jutība ^a Paaugstināta jutība pret zālēm Transplantāta treme ^b	Anafilaktiska reakcija
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Samazināta ēstgriba ^e Paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs	Hiperurikēmija Paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs	Samazināts glikozes līmenis asinīs Pseudopodagra ^a (hondrokalcinoze - pirofosfāti) Šķidruma tilpuma traucējumi
Psihiskie traucējumi		Bezmiegs		
Nervu sistēmas	Galvassāpes ^a	Reibonis,		

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības			
	Ļoti bieži ≥ 1/10	Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10	Retāk ≥ 1/1 000 līdz < 1/100	Reti ≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000
traucējumi		Hipoestēzija Parestēzija		
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija Hipertensija	Vēnu oklūzija ^d	Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms ^a , Aortīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Asiņu atkrēpošana Aizdusa Klepus ^a Orofaringeālas sāpes ^{a,e} Deguna asiņošana	Akūts respiratorā distresa sindroms ^a Elpošanas mazspēja ^a Plaušu tūska ^a Intersticiāla plaušu slimība ^a Plaušu infiltrāti ^a Plaušu asiņošana Hipoksija	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja ^{a,e} Vemšana ^{a,e} Slikta dūša ^a	Aizcietējumi ^e Sāpes mutes dobumā		
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs Hepatomegālija	Paaugstināts gammaglutamiltransferāzes līmenis Paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija ^a	Izsitumi ^a Eritēma	Makulopapulozi izsitumi	Svīta sindroms (akūta febrila neitrofila dermatoze) Ādas vaskulīts ^a
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Skeleta-muskuļu sāpes ^c	Muskuļu spazmas	Osteoporoze	Samazināts kaulu blīvums Reimatoīdā artrīta saasinājums
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Dizūrija Hematūrija	Proteīnūrija	Patoloģisks urīns Glomerulonefrīts
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums ^a Ģlotādas iekaisums ^a Drudzis	Sāpes krūšu kurvī ^a Astēnija ^a Sāpes ^a Nespēks ^e Perifērā tūska	Reakcija injekcijas vietā	
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām		Transfūzijas reakcija		

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības			
	Ļoti bieži ≥ 1/10	Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10	Retāk ≥ 1/1 000 līdz < 1/100	Reti ≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000
saistītas komplikācijas				

^aSkatīt c. apakšpunktu (Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts).

^bZiņots par transplantāta tremi un letāliem iznākumiem pacientiem pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas (skatīt c. apakšpunktu).

^cIetver sāpes kaulos, sāpes mugurā, sāpes locītavās, sāpes muskuļos, sāpes ekstremitātēs, skeleta-muskuļu sāpes krūtīs, sāpes kaklā.

^dŠie gadījumi tika novēroti pēcreģistrācijas periodā, pacientiem, kuriem veica kaulu smadzeņu transplantāciju vai PBPC mobilizāciju.

^eNevēlamās blakusparādības ar lielāku sastopamību filgrastīma terapijas pacientiem, salīdzinot ar placebo lietotājiem, un saistītas ar ļaundabīgu audzēju vai citotoksiskās ķīmijterapijas sekām.

c. Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

GvHD

Ziņots par GvHD un letāliem iznākumiem pacientiem, kuri saņēmuši G-CSF terapiju pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms

Ziņots par kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma gadījumiem saistībā ar granulocītu koloniju stimulējošā faktora lietošanu. Parasti tie radās pacientiem ar progresējošām ļaundabīgām slimībām, sepsi un kuri lieto vairākas ķīmijterapijas zāles vai saņem plazmaferēzi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

kuri saņem filgrastīmu, nav zināms. Biežums pēc klīnisko pētījumu datiem novērtēts kā „retāk”.

Svīta sindroms

Pacientiem, kas ārstēti ar filgrastīmu, ziņots par Svīta sindroma (akūtas febrilas neitrofilas dermatozes) gadījumiem.

Nevēlamās blakusparādības saistībā ar plaušām

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ir ziņots par nevēlamām plaušu blakusparādībām, tajā skaitā intersticiālu plaušu slimību, plaušu tūsku un plaušu infiltrātiem, kā rezultātā dažkārt radusies elpošanas mazspēja vai akūta respiratorā distresa sindroms (RDS), kam var būt letāls iznākums (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Splenomegālijas un liesas plīsums

Pēc filgrastīma ievadīšanas ziņots par splenomegālijas un liesas plīsuma gadījumiem. Daži liesas plīsuma gadījumi bija letāli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Paaugstinātas jutības reakcijas

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām, tajā skaitā anafilakse, izsitumi, nātrene, angioneirotiskā tūska, aizdusa un hipotensija, kas radās sākotnējās vai turpmākās terapijas laikā. Kopumā biežāk šādi ziņojumi saņemti pēc i.v. zāļu ievadīšanas. Dažos gadījumos simptomi no jauna parādījušies, atsākot zāļu lietošanu, kas ļauj domāt par cēloņsakarību. Pacientiem, kuriem rodas spēcīga alerģiska reakcija, filgrastīma lietošana jāpārtrauc pilnīgi.

Ādas vaskulīts

Pacientiem ārstēšanas laikā ar filgrastīmu ziņots par ādas vaskulītu. Vaskulīta mehānisms pacientiem, kuri saņem filgrastīmu, nav zināms. Ilgstošas zāļu lietošanas laikā 2% pacientu ar SHN radās ādas vaskulīts.

Pseudopodagra (hondrokalciņoze - pirofosfāti)

Ziņots par pseudopodagras (hondrokalciņoze-pirofosfāti) gadījumiem pacientiem ar vēzi, kuri ārstēti ar filgrastīmu.

Leikocitoze

Pēc filgrastīma lietošanas 41% veselu donoru novēroja leikocitozi (leikocītu skaits $> 50 \times 10^9/l$) un pārejošu trombocitopēniju (trombocītu skaits $< 100 \times 10^9/l$) un leikoferēze konstatēta 35% donoru (skatīt 4.4. apakšpunktu).

d. Pediātriskā populācija

Klīnisko pētījumu dati attiecībā uz filgrastīma lietošanu pediātrijas pacientiem liecina, ka filgrastīma drošums un efektivitāte pieaugušajiem un bērniem, kuri saņem citotoksisku ķīmijterapiju, ir līdzīgi, kas liek domāt, nav nepastāv ar vecumu saistītas filgrastīma farmakokinētikas atšķirības. Vienīgā atkārtoti ziņotā nevēlamā blakusparādība bija skeleta-muskuļu sāpes, kas neatšķīrās no pieredzes pieaugušo populācijā.

Dati, lai sīkāk novērtētu filgrastīma izmantošanu pediātrijas pacientiem, nav pietiekami.

e. Citas īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Kopumā drošuma vai efektivitātes atšķirības cilvēkiem vecumā virs 65 gadiem, salīdzinot ar jaunākiem pieaugušajiem (> 18 gadus veciem), kuri saņēma citotoksisku ķīmijterapiju nenovēroja, un klīniskajā pieredzē nav atklātas atbildes reakcijas atšķirības gados vecākiem un jaunākiem pieaugušajiem pacientiem. Dati, lai novērtētu Accofil lietošanu gados vecākiem pacientiem citās apstiprinātās Accofil indikācijās, nav pietiekami.

Pediātrijas pacienti ar SHN

Samazināta kaulu blīvuma un osteoporozes gadījumi ziņoti pediātrijas pacientiem ar smagu hronisku neitropēniju, kuri saņem ilgstošu terapiju ar filgrastīmu

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Accofil pārdozēšanas ietekme nav noteikta. Pārtraucot filgrastīma terapiju, cirkulējošo neitrofilo leikocītu skaits 1 - 2 dienu laikā parasti samazinās par 50%, bet pēc tam 1 - 7 dienu laikā atgriežas normas robežās.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnstimulatori, koloniju stimulējošie faktori, ATĶ kods: L03AA02
Accofil ir līdzīgas bioloģiskās izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

Cilvēka G-CSF ir glikoproteīns, kas regulē funkcionālo neitrofilo leikocītu sintēzi un izdalīšanos no kaulu smadzenēm. Accofil, kura sastāvā ir r-metHuG-CSF (filgrastīms), ievērojami palielina neitrofilo leikocītu skaitu perifēriskajās asinīs 24 stundu laikā, nedaudz palielinot arī monocītu skaitu. Dažiem pacientiem ar SHN filgrastīms var izraisīt arī cirkulējošo eozinofilo un bazofilo

leikocītu skaita nelielu pieaugumu, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem; dažiem no šiem pacientiem pirms ārstēšanas jau var būt eozinofīlija vai bazofīlija. Ieteicamo devu robežās neitrofilo leikocītu skaita pieaugums ir atkarīgs no devas. Hemotaksēs un fagocitozes funkcijas testos filgrastīma lietošanas ietekmē radušies neitrofilie leikocīti uzrādīja normālu vai uzlabotu funkciju. Pēc filgrastīma terapijas pārtraukšanas cirkulējošo leikocītu skaits 1 - 2 dienu laikā samazinās par 50%, un pēc tam 1 - 7 dienu laikā tas atgriežas normas robežās.

Filgrastīma lietošana pacientiem, kuriem veic citotoksisku ķīmijterapiju, būtiski samazina neitropēnijas un febrilas neitropēnijas biežumu, smaguma pakāpi un ilgumu. Ārstēšana ar filgrastīmu būtiski samazina febrilas neitropēnijas ilgumu, antibiotiku lietošanu un hospitalizāciju pēc indukcijas ķīmijterapijas akūtas mieloleikozes gadījumā vai veicot mieloablatīvu terapiju, kam seko kaulu smadzeņu transplantācija. Drudža un dokumentēto infekciju sastopamības samazināšanās nav konstatēta nevienā gadījumā. Drudža ilgums nemazinājās pacientiem, kuriem tika veikta mieloablatīva terapija, kam sekoja kaulu smadzeņu transplantācija.

Filgrastīma lietošana monoterapijā vai pēc ķīmijterapijas mobilizē asins cilmes šūnas perifēriskajās asinīs. Šādas autologas PBPC var iegūt un infūzijas ceļā ievadīt pēc lielām citotoksiskas terapijas devām, kaulu smadzeņu transplantācijas vietā vai kā papildinājumu tai. PBPC infūzija paātrina asinsrades atjaunošanos, tā mazinot ar asiņošanu saistītu komplikāciju riska ilgumu un nepieciešamību pēc trombocītu pārliešanas. Ar filgrastīmu mobilizētu alogēnu PBPC recipientiem novēroja ievērojami straujāku hematoloģisku atveseļošanos, kā rezultātā būtiski saīsinājās laiks, kādā bez atbalsta atjaunojās trombocītu funkcija, salīdzinot ar alogēnu kaulu smadzeņu transplantāciju.

Viena Eiropā veiktā retrospektīvā pētījuma dati par G-CSF lietošanu pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas akūtas leikozes pacientiem liecina par paaugstinātu transplantāta tremes risku, ar ārstēšanu saistītu mirstību (*treatment related mortality*, TRM) un mirstību pacientiem, kuri saņēmuši G-CSF. Citā retrospektīvā starptautiskā pētījumā akūtas vai hroniskas mieloleikozes pacientiem netika konstatēta ietekme uz transplantāta tremes, TRM un mirstības risku. Alogēno transplantāciju pētījumu metaanalīzē, kurā tika ietverti rezultāti no deviņiem prospektīviem, randomizētiem pētījumiem, 8 retrospektīviem pētījumiem un 1 individuāla gadījuma-kontroles pētījuma, netika konstatēta ietekme uz akūtas vai hroniskas transplantāta tremes vai ar ārstēšanu saistītas agrīnas mirstības risku.

Transplantāta tremes un TRM relatīvais risks (95% TI) pēc G-CSF lietošanas pēc alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas					
Publikācija	Pētījuma periods	N	Akūta II-IV pakāpes transplantāta treme	Hroniska transplantāta treme	TRM
Metaanalīze (2003)	1986 - 2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Eiropas retrospektīvais pētījums (2004)	1992 - 2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Starptautiskais retrospektīvais pētījums (2006)	1995 - 2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^a Analīzē tika ietverti kaulu smadzeņu transplantācijas pētījumi šajā periodā; dažos pētījumos tika izmantots granulocītu-makrofāgu kolonijas stimulējošais faktors (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF).

^b Analīzē tika ietverti pacienti, kuri šajā periodā saņēma kaulu smadzeņu transplantātu.

Filgrastīma lietošana PBPC mobilizācijai veseliem donoriem pirms alogēnas PBPC transplantācijas.

Veseliem donoriem subkutāni ievadīta deva 10 µg/kg/dienā 4-5 dienas pēc kārtas ļauj iegūt $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ šūnas/kg recipienta ķermeņa masas no vairākuma donoru pēc divām leikofēres procedūrām.

Filgrastīma lietošana pacientiem, bērniem vai pieaugušiem, ar SHN (smagu iedzimtu, ciklisku vai idiopātisku neitropēniju) inducē ilgstošu absolūtā neitrofilo leikocītu skaita palielināšanos perifēriskajās asinīs un infekciju un ar to saistīto traucējumu samazināšanos.

Filgrastīma lietošana HIV pacientiem saglabā normālu neitrofilo leikocītu skaitu, kas ļauj ievērot pretvīrusu un/vai citu mielosupresīvo zāļu lietošanas grafiku. Pierādījumu, ka HIV pacientiem, kurus ārstē ar filgrastīmu, pastiprinātos HIV replikēšanās, nav.

G-CSF (granulocītu koloniju stimulējošajam faktoram), tāpat kā citiem hematopoētiskajiem augšanas faktoriem, *in vitro* ir novērotas cilvēka endotēlija šūnas stimulējošas īpašības.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc ieteicamās devas subkutānas ievadīšanas koncentrācija serumā virs 10 ng/ml saglabājas 8-16 stundas.

Izkliede

Izkliedes tilpums asinīs ir aptuveni 150 ml/kg.

Eliminācija

Pēc subkutānas un intravenozas ievadīšanas filgrastīma klīrenss notika pēc pirmā loka metabolisma principa. Filgrastīma eliminācijas pusperiods serumā ir aptuveni 3,5 stundas, un tā klīrenss ir aptuveni 0,6 ml/min/kg. Nepārtraukta, 28 dienu ilga Accofil infūzija pacientiem, kuri atveseļojās pēc autologas kaulu smadzeņu transplantācijas, neradīja zāļu uzkrāšanos un tai pielīdzināmu eliminācijas pusperiodu.

Linearitāte

Novērota pozitīva lineāra korelācija starp filgrastīma devu un koncentrāciju serumā gan pēc intravenozas, gan subkutānas ievadīšanas.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Filgrastīms tika pētīts līdz 1 gadu ilgos atkārtotu devu toksicitātes pētījumos, kas atklāja uz paredzamo farmakoloģisko darbību attiecināmas izmaiņas, ieskaitot leikocītu skaita palielināšanos, mieloīdo hiperplāziju kaulu smadzenēs, ekstramedulāro granulopoēzi un liesas palielināšanos. Visas šīs izmaiņas bija atgriezeniskas pēc terapijas pārtraukšanas.

Filgrastīma ietekme uz prenatālo attīstību pētīta žurkām un truši. Intravenoza (80 µg/kg/dienā) filgrastīma ievadīšana truši organoģenēzes periodā bija toksiska mātītēm un palielināja spontāno abortu skaitu, pēcimplantācijas zudumu, un tika novērots samazināts vidējais dzīvā metiena lielums un augļa svars.

Pamatojoties uz ziņotajiem datiem par Accofil līdzīgām citām filgrastīmu saturošām zālēm, tika novērotas salīdzināmas atrades un palielināts augļa anomāliju daudzums, lietojot 100 µg/kg/dienā, kas ir mātītei toksiska deva un atbilst apmēram 50-90 reizes lielākai sistēmiskai iedarbībai nekā tā, kas novērota pacientiem, kuri ārstēti ar klīnisko devu 5 µg/kg/dienā. Nenovērotais nevēlamās iedarbības līmenis embrija-augļa toksicitātei šajā pētījumā bija 10 µg/kg/dienā, kas atbilda apmēram 3-5 reizes lielākai sistēmiskai iedarbībai nekā tā, kas novērota pacientiem, kuri ārstēti ar klīnisko devu.

Grūsnām žurkām, lietojot devas līdz 575 µg/kg/dienā, mātītes vai augļa toksicitāte netika novērota.

Žurku pēcnācējiem, kuriem filgrastīms tika ievadīts perinatālā un laktācijas laikā, bija novēlota ārējā diferenciācija un aizkavēta augšana ($\geq 20 \mu\text{g/kg/dienā}$), kā arī nedaudz samazināts dzīvildzes rādītājs ($100 \mu\text{g/kg/dienā}$).

Filgrastīmam netika novērota ietekme uz žurku tēviņu un mātīšu fertilitāti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Ledus etiķskābe
Nātrija hidroksīds
Sorbīts (E420)
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Accofil nedrīkst atšķaidīt ar nātrija hlorīda šķīdumiem.

Atšķaidītu filgrastīmu var adsorbēt stikls un plastmasa.

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī ($2\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $8\text{ }^{\circ}\text{C}$). Nesasaldēt.

Nejauša sasaldēšana nelabvēlīgi neietekmē Accofil stabilitāti. Ja sasaldēšana bijusi ilgāka nekā 48 stundas vai notikusi vairāk nekā vienu reizi, tad Accofil NEDRĪKST lietot.

Zāļu uzglabāšanas laikā un ambulatorās lietošanas nolūkos, pacients var tās izņemt no ledusskapja un vienu reizi uzglabāt istabas temperatūrā (ne augstākā par 25°C) līdz 15 dienām. Pēc šī perioda beigām zāles nedrīkst likt atpakaļ ledusskapī, likvidētās jālikvidē.

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Ir pierādīts, ka atšķaidīts šķīdums infūzijām ir ķīmiski un fizikāli stabils 30 stundas, uzglabājot temperatūrā $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja zāles neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai atbild lietotājs, un tas parasti nedrīkst būt ilgāks par 30 stundām $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūrā, ja atšķaidīšana veikta kontrolētos un šim nolūkam paredzētos aseptiskos apstākļos.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pilnšļirces no I klases stikla ar galā piestiprinātu nerūsējošā tērauda adatu. Uz pilnšļirces korpusa ir uzdrukātas 1/40 iedaļas no 0,1 ml līdz 1 ml. Pilnšļirces adatas vāciņš satur sausu dabisko gumiju (skatīt 4.4. apakšpunktu). Katrā pilnšļircē ir 0,73 ml šķīduma.

Katrs iepakojums satur vienu, trīs, piecas, septiņas vai desmit pilnšļirces ar vai bez adatas aizsarga, un spirtu saturošas salveti(-es). Iepakojumi bez blistera ir pilnšļircēm bez adatas aizsarga. Blistera iepakojumos atrodas individuālas šļirces ar piestiprinātiem adatas aizsargiem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Ja nepieciešams, Accofil var atšķaidīt ar 5% glikozes šķīdumu. Nekādā gadījumā nav ieteicams atšķaidīt līdz koncentrācijai, kas gatavajam šķīdumam ir mazāka par 0,2 MV (2 µg) ml.

Pirms lietošanas Accofil šķīdums vizuāli jāpārbauda. Drīkst lietot vienīgi dzidru šķīdumu bez daļiņām. Nesakratīt.

Pacientiem, kurus ārstē ar filgrastīmu, kas atšķaidīts līdz koncentrācijai kas mazāka par 1,5 MV (15 µg) ml, jāpievieno cilvēka seruma albumīns, lai galīgā koncentrācija būtu 2 mg/ml. Piemērs: ja injekcijas galīgais tilpums ir 20 ml un filgrastīma kopējā deva ir mazāka par 30 MV (300 µg), tas jālieto kopā ar 0,2 ml 200 mg/ml (20%) cilvēka albumīnu šķīdumu.

Accofil nesatur konservantus. Ņemot vērā iespējamo mikrobioloģisko piesārņojumu, Accofil pilnšļirces ir paredzētas vienreizējai lietošanai.

Ja Accofil ir atšķaidīts ar 5% glikozes šķīdumu, tas ir saderīgs ar stiklu un daudziem plastmasas materiāliem, tajā skaitā PVH, poliolefīnu (polipropilēna un polietilēna kopolimēru) un polipropilēnu.

Pilnšļirces ar adatas aizsargu izmantošana

Adatas aizsargs pārklāj adatu pēc injekcijas, lai nepieļautu saduršanos ar adatu. Tas neietekmē šļirces darbību. Spiediet virzuli lejup, un tad **stingri nospiediet** to injekcijas beigās, lai nodrošinātu, ka šļirce ir pilnībā iztukšota. Turiet ādu satvertu, līdz injekcija ir pabeigta. Turiet šļirci nekustīgi un lēnām paceliet īkšķi no virzuļa galviņas. Virzulis kopā ar īkšķi lēnām virzīsies uz augšu, un atspere atvilks adatu no injicēšanas vietas adatas drošības aizsargā.

Pilnšļirces bez adatas aizsarga izmantošana

Ievadiet devu, atbilstoši standarta protokolam.

Nelietojiet pilnšļirci, ja tā ir nomesta uz cietas virsmas.

Atkritumu likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

EU/1/14/946/33
EU/1/14/946/34
EU/1/14/946/35
EU/1/14/946/36

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 18.09.2014

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2019. gada 12. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<https://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I)
UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS
NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ
DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

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

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Accord Healthcare Single Member S.A.,
64th Km National Road Athens Lamia, Schimatari,
32009, Grieķija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (EURD sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Accofil 30 MV/0,5 ml šķīdums injekcijām/infūzijām
filgrastim

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce satur 30 miljonus vienību filgrastīma 0,5 mililitros (0,6 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Etiķskābe, nātrija hidroksīds, sorbīts (E420), polisorbāts 80, ūdens injekcijām. **Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.**

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 pilnšļirce (0,5 ml) + 1 spirtu saturoša salvete
“5 pilnšļircēs (0,5 ml) + 5 spirtu saturošas salvetes”
“3 pilnšļircēs (0,5 ml) + 3 spirtu saturošas salvetes”
“10 pilnšļircēs (0,5 ml) + 10 spirtu saturošas salvetes”

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Tikai vienreizējai lietošanai.
Subkutānai vai intravenozai lietošanai.
Nesakratīt

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.
Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/946/001 --1 pilnšīrce
EU/1/14/946/002 - 5 pilnšīrces
EU/1/14/946/006 - 3 pilnšīrces
EU/1/14/946/009 - 10 pilnšīrces

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Accofil 30 MV/0,5 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte - Pilnšļirce ar adatas aizsargu blistera iepakojumā

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Accofil 30 MV/0,5 ml šķīdums injekcijām/infūzijām
filgrastim

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce satur 30 miljonus vienību filgrastīma 0,5 mililitros (0,6 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Etiķskābe, nātrija hidroksīds, sorbīts (E420), polisorbāts 80, ūdens injekcijām. **Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.**

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 pilnšļirce (0,5 ml) + 1 spirtu saturoša salvete
“3 pilnšļirces (0,5 ml) + 3 spirtu saturošas salvetes”
“5 pilnšļirces (0,5 ml) + 5 spirtu saturošas salvetes”
“10 pilnšļirces (0,5 ml) + 10 spirtu saturošas salvetes”
“7 pilnšļirces (0,5 ml) + 7 spirtu saturošas salvetes”

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Tikai vienreizējai lietošanai.
Subkutānai vai intravenozai lietošanai.
Nesakrātīt

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, sargāt no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/946/005 - 1 pilnšļirce ar adatas aizsargu
EU/1/14/946/008 - 5 pilnšļirces ar adatas aizsargu
EU/1/14/946/007 – 3 pilnšļirces ar adatas aizsargu
EU/1/14/946/010 – 10 pilnšļirces ar adatas aizsargu
EU/1/14/946/017 – 7 pilnšļirces ar adatas aizsargu

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Accofil 30 MV/0,5 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ
IEPAKOJUMA**

PILNŠĻIRCE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Accofil 30 MV/0,5 ml šķīdums injekcijām/infūzijām
filgrastim
s.c./i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,5 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Accofil 48 MV/0,5 ml šķīdums injekcijām/infūzijām
filgrastim

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce satur 48 miljonus vienību filgrastīma 0,5 mililitros (0,96 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Etiķskābe, nātrija hidroksīds, sorbīts (E420), polisorbāts 80, ūdens injekcijām. **Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.**

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 pilnšļirce (0,5 ml) + 1 spirtu saturoša salvete
“5 pilnšļirces (0,5 ml) + 5 spirtu saturošas salvetes”
“3 pilnšļirces (0,5 ml) + 3 spirtu saturošas salvetes”
“10 pilnšļirces (0,5 ml) + 10 spirtu saturošas salvetes”

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Tikai vienreizējai lietošanai.
Subkutānai vai intravenozai lietošanai.
Nesakratīt

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.
Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/946/003 - 1 pilnšīrce
EU/1/14/946/004 - 5 pilnšīrces
EU/1/14/946/012 - 3 pilnšīrces
EU/1/14/946/015 - 10 pilnšīrces

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Accofil 48 MV/0,5 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte - Pilnšļirce ar adatas aizsargu blistera iepakojumā

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Accofil 48 MV/0,5 ml šķīdums injekcijām/infūzijām
filgrastim

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce satur 48 miljonus vienību filgrastīma 0,5 mililitros (0,96 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Etiķskābe, nātrija hidroksīds, sorbīts (E420), polisorbāts 80, ūdens injekcijām. **Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.**

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 pilnšļirce (0,5 ml) + 1 spirtu saturoša salvēte
"3 pilnšļirces (0,5 ml) + 3 spirtu saturošas salvetes"
"5 pilnšļirces (0,5 ml) + 5 spirtu saturošas salvetes"
"10 pilnšļirces (0,5 ml) + 10 spirtu saturošas salvetes"
"7 pilnšļirces (0,5 ml) + 7 spirtu saturošas salvetes"

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Tikai vienreizējai lietošanai.
Subkutānai vai intravenozai lietošanai.
Nesakratīt

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.
Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, sargāt no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/946/011 - 1 pilnšļirce ar adatas aizsargu
EU/1/14/946/014 - 5 pilnšļirces ar adatas aizsargu
EU/1/14/946/013 – 3 pilnšļirces ar adatas aizsargu
EU/1/14/946/016 – 10 pilnšļirces ar adatas aizsargu
EU/1/14/946/018 – 7 pilnšļirces ar adatas aizsargu

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Accofil 48 MV/0,5 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ
IEPAKOJUMA**

PILNŠĻIRCE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Accofil 48 MV/0,5 ml šķīdums injekcijām/infūzijām
filgrastim
s.c./i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,5 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Accofil 12 MV/0,2 ml šķīdums injekcijām/infūzijām
filgrastim

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra 0,2 ml šļirce satur 12 MV filgrastīma (0,6 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Etiķskābe, nātrijs hidroksīds, sorbīts (E420), polisorbāts 80, ūdens injekcijām. Sīkākai informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 pilnšļirce (0,2 ml) + 1 spirtu saturoša salvete
“5 pilnšļirces (0,2 ml) + 5 spirtu saturošas salvetes”
“3 pilnšļirces (0,2 ml) + 3 spirtu saturošas salvetes”
“10 pilnšļirces (0,2 ml) + 10 spirtu saturošas salvetes”

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Tikai vienreizējai lietošanai.
Subkutānai vai intravenozai lietošanai.
Nesakratīt

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.
Uzglabāt šļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/946/019 - 1 pilnšļirce
EU/1/14/946/020 - 3 pilnšļirces
EU/1/14/946/021 - 5 pilnšļirces
EU/1/14/946/022 – 10 pilnšļirces

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Accofil 12 MV/0,2 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte - Pilnšļirce ar adatas aizsargu blistera iepakojumā

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Accofil 12 MV/0,2 ml šķīdums injekcijām/infūzijām
filgrastim

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra 0,2 ml šļirce satur 12 MV filgrastīma (0,6 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Etikškābe, nātrijs hidroksīds, sorbīts (E420), polisorbāts 80, ūdens injekcijām. Sīkākai informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 pilnšļirce (0,2 ml) + 1 spirtu saturoša salvete
“3 pilnšļirces (0,2 ml) + 3 spirtu saturošas salvetes”
“5 pilnšļirces (0,2 ml) + 5 spirtu saturošas salvetes”
“10 pilnšļirces (0,2 ml) + 10 spirtu saturošas salvetes”
“7 pilnšļirces (0,2 ml) + 7 spirtu saturošas salvetes”

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Tikai vienreizējai lietošanai.
Subkutānai vai intravenozai lietošanai.
Nesakratīt

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.
Uzglabāt šļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/946/023 - 1 pilnšļirce ar adatas aizsargu
EU/1/14/946/024 – 3 pilnšļirces ar adatas aizsargu
EU/1/14/946/025 – 5 pilnšļirces ar adatas aizsargu
EU/1/14/946/026 – 7 pilnšļirces ar adatas aizsargu
EU/1/14/946/027 – 10 pilnšļirces ar adatas aizsargu

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Accofil 12 MV/0,2 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILNŠĻIRCE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Accofil 12 MV/0,2 ml šķīdums injekcijām/infūzijām
filgrastim
s.c./i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,2 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Accofil 70 MV/0,73 ml šķīdums injekcijām/infūzijām
filgrastim

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra 0,73 ml šļirce satur 70 MV filgrastīma (0,96 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Etiķskābe, nātrijs hidroksīds, sorbīts (E420), polisorbāts 80, ūdens injekcijām. Sīkākai informācijai
skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 pilnšļirce (0,73 ml) + 1 spirtu saturoša salvete
“5 pilnšļirces (0,73 ml) + 5 spirtu saturošas salvetes”
“3 pilnšļirces (0,73 ml) + 3 spirtu saturošas salvetes”
“10 pilnšļirces (0,73 ml) + 10 spirtu saturošas salvetes”

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Tikai vienreizējai lietošanai.
Subkutānai vai intravenozai lietošanai.
Nesakratīt

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Uzglabāt šļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/946/028 – 1 pilnšļirce
EU/1/14/946/029 – 3 pilnšļirces
EU/1/14/946/030 – 5 pilnšļirces
EU/1/14/946/031 – 10 pilnšļirces

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Accofil 70 MV/0,73 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte - Pilnšļirce ar adatas aizsargu blistera iepakojumā

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Accofil 70 MV/0,73 ml šķīdums injekcijām/infūzijām
filgrastim

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra 0,73 ml šļirce satur 70 MV filgrastīma (0,96 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Etiķskābe, nātrijs hidroksīds, sorbīts (E420), polisorbāts 80, ūdens injekcijām. **Sīkākai informācijai skatīt lietošanas instrukciju.**

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 pilnšļirce (0,73 ml) + 1 spirtu saturoša salvete
“3 pilnšļirces (0,73 ml) + 3 spirtu saturošas salvetes”
“5 pilnšļirces (0,73 ml) + 5 spirtu saturošas salvetes”
“10 pilnšļirces (0,73 ml) + 10 spirtu saturošas salvetes”
“7 pilnšļirces (0,73 ml) + 7 spirtu saturošas salvetes”

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Tikai vienreizējai lietošanai.
Subkutānai vai intravenozai lietošanai.
Nesakratīt

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Uzglabāt šļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/946/032 – 1 pilnšļirces ar adatas aizsargu
EU/1/14/946/033 – 3 pilnšļirces ar adatas aizsargu
EU/1/14/946/034 – 5 pilnšļirces ar adatas aizsargu
EU/1/14/946/035 – 7 pilnšļirces ar adatas aizsargu
EU/1/14/946/036 – 10 pilnšļirces ar adatas aizsargu

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Accofil 70 MV/0,73 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA PILNŠĻIRCE
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Accofil 70 MV/0,73 ml šķīdums injekcijām/infūzijām
filgrastim
s.c./i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

0,73 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA LIETOTĀJAM

**Accofil 30 MV/0,5 ml (0,6 mg/ml) šķīdums injekcijām/infūzijām pilnšļircē
filgrastim**

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Accofil un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Accofil lietošanas
3. Kā lietot Accofil
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Accofil
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Accofil un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Accofil

Accofil ir balto asins šūnu augšanas faktors (granulocītu koloniju stimulējošais faktors) un pieder zāļu grupai, ko sauc par citokīniem. Augšanas faktori ir olbaltumvielas, ko organismā ražo dabiski, bet tos var arī izgatavot, izmantojot biotehnoloģiju, lai izmantotu kā zāles. Accofil iedarbojas, mudinot kaulu smadzenes ražot vairāk balto asins šūnu.

Balto asins šūnu skaita samazināšanās (neitropēnija) var rasties vairāku iemeslu dēļ, un tas samazina ķermeņa spēju cīnīties ar infekciju. Accofil stimulē kaulu smadzenes, lai ātri ražotu jaunas baltās šūnas.

Accofil var lietot:

- lai palielinātu balto asins šūnu skaitu pēc ārstēšanas ar ķīmijterapiju, lai palīdzētu novērst infekcijas;
- lai palielinātu balto asins šūnu skaitu pēc kaulu smadzeņu transplantācijas, lai palīdzētu novērst infekcijas;
- pirms lielu devu ķīmijterapijas, lai kaulu smadzenes ražotu vairāk cilmes šūnu, kuras var savākt un atdot Jums pēc ārstēšanas. Tās var paņemt no Jums vai no donora. Pēc tam cilmes šūnas atgriezīsies kaulu smadzenēs un ražos asins šūnas;
- lai palielinātu balto asins šūnu skaitu, ja Jums ir smaga hroniska neitropēnija, lai palīdzētu novērst infekcijas;
- pacientiem ar progresējošu HIV infekciju, kas palīdzēs samazināt infekciju risku.

2. Kas Jums jāzina pirms Accofil lietošanas

Nelietojiet Accofil šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret filgrastimu vai kādu citu (6. punktā „Iepakojuma saturs un cita informācija” minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Accofil lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

Pirms ārstēšanas uzsākšanas informējiet ārstu, **ja Jums ir:**

- sirpjveida šūnu anēmija, jo Accofil var izraisīt sirpjveida šūnu krīzi;
- osteoporoze (kaulu slimība).

Lūdzu, nekavējoties pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas ar Accofil laikā:

- Jums rodas sāpes vēdera augšdaļā kreisajā pusē, kreisajā parībā vai kreisā pleca galā (tie var būt liesas palielināšanās simptomi (splenomegālija) vai, iespējams, liesas plīsums);
- novērojat neparastu asiņošanu vai zilumus (tie var būt trombocītu skaita samazināšanās (trombocitopēnijas) ar samazinātu asins sarecēšanas spēju simptomi).
- pēkšņas alerģijas pazīmes, piemēram, izsitumi, nieze vai nātrene uz ādas, sejas, lūpu, mēles vai citu ķermeņa daļu pietūkums, elpas trūkums, sēkšana vai elpošanas traucējumi, jo tās var būt smagas alerģiskas reakcijas pazīmes (paaugstināta jutība).
- Jums rodas sejas vai potīšu pietūkums, asinis urīnā vai brūnas krāsas urīns, vai Jūs novērojat, ka urinējat mazāk nekā parasti (glomerulonefrīts).
- Jums rodas aortas (lielā asinsvada, pa kuru asinis no sirds plūst uz ķermeni) iekaisuma simptomi; par tiem retos gadījumos ziņots vēža pacientiem un veseliem donoriem. Simptomi var būt drudzis, sāpes vēderā, savārgums, muguras sāpes un paaugstināts iekaisuma marķieru līmenis. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir šie simptomi.

Atbildes reakcijas pret filgrastīmu zudums

Ja Jums ir atbildes reakcijas zudums vai nespēja saglabāt atbildes reakciju uz filgrastīma ārstēšanu, ārsts izmeklēs cēloņus, tai skaitā - vai nav radušās anti vielas, kas neitralizē filgrastīma aktivitāti.

Ārsts var vēlēties Jūs rūpīgāk novērot, skatīt lietošanas instrukcijas 4. punktu.

Ja esat pacients ar smagu hronisku neitropēniju, pastāv asins vēža (leikoze, mielodisplastiskais sindroms (MDS)) rašanās risks. Jums ir jākonsultējas ar ārstu par asins vēža rašanās risku, kā arī par to, kādas pārbaudes Jums ir jāveic. Ja Jums rodas vai var rasties asins vēzis, Jūs nedrīkstat lietot Accofil, ja vien ārsts nav noteicis citādi.

Ja esat cilmes šūnu donors, Jūsu vecumam jābūt robežās no 16 līdz 60 gadiem.

Īpaša piesardzība, lietojot citas zāles, kas stimulē balto asins šūnu veidošanos

Accofil pieder zāļu grupai, kas stimulē balto asins šūnu veidošanos. Veselības aprūpes speciālistam vienmēr precīzi jāpieraksta, kādas zāles Jūs lietojat.

Citas zāles un Accofil

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Accofil nav pārbaudīts grūtniecēm un sievietēm, kuras baro ar krūti.

Accofil lietošana nav ieteicama grūtniecības laikā.

Ir svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jūs:

- esat grūtniece vai barojat ar krūti;
- domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība;

- plānojat grūtniecību.

Ja Accofil lietošanas laikā iestājas grūtniecība, lūdzu, informējiet ārstu.

Ja vien ārsts Jums neliek rīkoties savādāk, Accofil lietošanas laikā pārtrauciet barot ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Accofil var būt neliela ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Šīs zāles var izraisīt reiboni. Pēc Accofil lietošanas un pirms transportlīdzekļa vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas ieteicams nogaidīt un pavērot, kā Jūs jūtaties.

Accofil satur nātriju

Šīs zāles arī satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Accofil satur sorbītu

Šīs zāles satur 50 mg sorbītu katrā ml. Sorbīts ir fruktozes avots. Ja Jums (vai Jūsu bērnam) ir iedzimta fruktozes nepanesība (IFN), kas ir rets ģenētisks traucējums, Jūs (vai Jūsu bērns) nedrīkstat saņemt šīs zāles. Pacienti ar IFN nespēj sašķelt fruktozi, kas var izraisīt smagas blakusparādības.

Pirms šo zāļu saņemšanas Jums ir jāizstāsta ārstam, ja Jums (vai Jūsu bērnam) ir IFN vai ja Jūsu bērns vairs nevar uzņemt saldus ēdienus vai dzērienus, jo tie izraisa sliktu dūšu, vemšanu vai tādas nepatīkamas blakusparādības kā vēdera uzpūšanos, krampjus vēderā vai caureju.

Alerģija pret dabīgo gumiju (lateksu). Pilnšļirces adatas vāciņš satur sausu dabīgo gumiju (lateksa atvairinājumu), kas var izraisīt alerģisku reakciju.

3. Kā lietot Accofil

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicājiest ārstam, medmāsai vai farmaceitam.

Kā tiek ievadīts Accofil un cik daudz vajadzētu lietot?

Accofil parasti ievada ikdienas injekcijas veidā audos tieši zem ādas (zināma kā subkutāna injekcija). To var ievadīt arī ikdienas lēnas injekcijas veidā vēnā (zināma kā intravenoza infūzija). Parastā deva mainās atkarībā no Jūsu slimības un ķermeņa masas. Ārsts pateiks, cik daudz Accofil Jums jālieto.

Pacienti, kam pēc ķīmijterapijas ir transplantētas kaulu smadzenes

Pirmo Accofil devu parasti saņemsiet vismaz 24 stundas pēc ķīmijterapijas un vismaz 24 stundas pēc kaulu smadzeņu transplantācijas.

Jūs vai cilvēki, kas par Jums rūpējas, var tikt apmācīti, kā veikt subkutānas injekcijas, lai Jūs varētu turpināt ārstēšanu mājās. Tomēr Jums nevajadzētu mēģināt to darīt, ja vien veselības aprūpes speciālists vispirms nav Jūs apmācījis.

Cik ilgi jālieto Accofil?

Accofil jālieto, līdz balto asins šūnu skaits ir normāls. Lai kontrolētu balto asins šūnu skaitu organismā, Jums regulāri veiks asins analīzes. Ārsts Jums pateiks, cik ilgi jālieto Accofil.

Lietošana bērniem

Accofil terapiju izmanto bērniem, kuri saņem ķīmijterapiju vai slimo ar izteikti samazinātu balto asins šūnu skaitu (neitropēnija). Devas bērniem, kuri saņem ķīmijterapiju, ir tādas pašas kā pieaugušiem.

Informācija par zāļu patstāvīgu injicēšanu sev

Šajā punktā sniegta informācija par to, kā patstāvīgi injicēt sev Accofil. Ir svarīgi, lai Jūs nemēģinātu patstāvīgi injicēt sev zāles, ja vien ārsts vai medmāsa nav īpaši apmācījuši Jūs to darīt. Ja šaubāties par zāļu patstāvīgu injicēšanu sev vai ja Jums ir jautājumi, lūdziet palīdzību ārstam vai medmāsai.

Kā man patstāvīgi injicēt sev Accofil?

Jums būs jāinjicē zāles zemādas audos. To dēvē par subkutānu injekciju. Jums būs jāinjicē zāles katru dienu vienā un tajā pašā laikā.

Nepieciešamie piederumi

Lai veiktu sev subkutānu injekciju, Jums būs vajadzīgi šādi piederumi:

- Accofil pilnšļirce;
- spirtu vai līdzīgu līdzekli saturoša salvēte.

Kas jādara, pirms subkutānas Accofil injekcijas veikšanas?

Nodrošiniet, ka adatas uzgalis paliek uz šļirces, kamēr neesat gatavs veikt injekciju.

- Izņemiet no ledusskapja Accofil pilnšļirci.
- Pārbaudiet derīguma termiņu, kas norādīts pilnšļirces marķējumā ("Derīgs līdz:"). Nelietojiet zāles, ja ir pagājusi norādītā mēneša pēdējā diena vai, ja tās ir uzglabātas ārpus ledusskapja ilgāk par 15 dienām vai kā citādi nederīgas.
- Pārbaudiet Accofil izskatu. Tam jābūt dzidram bezkrāsainam šķidrumam. Ja šķidrumā ir redzamas daļiņas, to nedrīkst lietot.
- Lai injekcija būtu vieglāka, 30 minūtes paturiet pilnšļirci istabā, lai tā sasiltu līdz istabas temperatūrai, vai dažas minūtes paturiet pilnšļirci rokā. Nesildiet Accofil nekā citādi (piemēram, **nesildiet** to mikroviļņu krāsnī vai karsta ūdens peldē).
- Rūpīgi nomazgājiet rokas.**
- Atrodiet ērtu, labi apgaismotu vietu un novietojiet visus nepieciešamos piederumus (Accofil pilnšļirci un spirtu saturošu salvēti) ērti sasniedzamā attālumā.

Kā sagatavot Accofil injekciju?

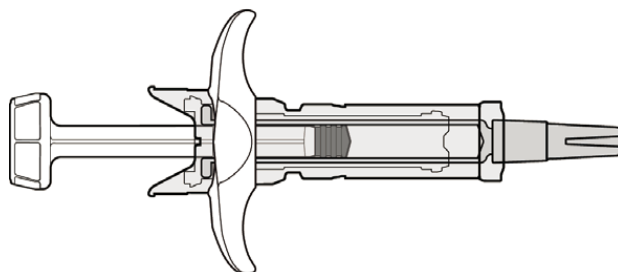
Pirms Accofil injicēšanas Jums jārikojas šādi:

Nelietojiet pilnšļirci, ja tā ir nomesta uz cietas virsmas.

1. darbība: pārbaudiet sistēmas integritāti

-Pārliedziniet, ka sistēma ir neskarta/nav bojāta. Nelietojiet izstrādājumu, ja redzat kādu bojājumu (šļirces vai adatas drošības aizsargs ir salūzis) vai vaļīgas sastāvdaļas un ja adatas aizsargs pirms lietošanas ir drošības stāvoklī, kā parādīts 9. attēlā, jo tas norāda, ka sistēma jau ir lietota. Parasti izstrādājumu nedrīkst lietot, ja tā izskats neatbilst 1. attēlā parādītajam. Šādā gadījumā izmetiet izstrādājumu bioloģiski bīstamo atkritumu (asiem priekšmetiem paredzētā) tvertnē.

1. attēls.

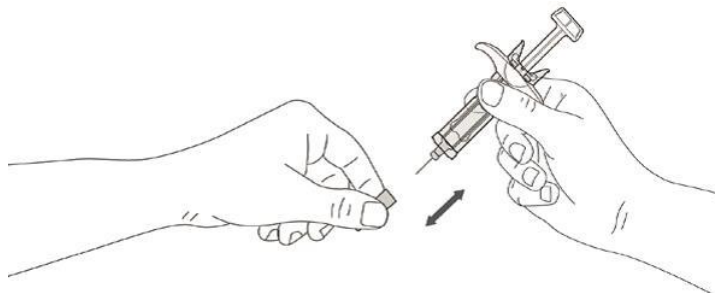


2. darbība: noņemiet adatas uzgali

- Noņemiet aizsargvāciņu, kā parādīts 2. attēlā. Turiet adatas drošības aizsarga korpusu vienā rokā ar adatas galu vērstu prom no sevis un nepieskaroties virzulim. Ar otru roku taisnā kustībā noņemiet adatas uzgali. Pēc noņemšanas izmetiet adatas uzgali bioloģiski bīstamo atkritumu (asiem priekšmetiem paredzētā) tvertnē.

- b. Jūs varat ievērot pilnšļircē mazu gaisa burbuli. Jums nav nepieciešams šo burbuli izvadīt pirms injicēšanas. Šķiduma injicēšana ar gaisa burbuli nav bīstama.
- c. Šļircē var būt vairāk šķidruma, nekā Jums nepieciešams. Izmantojiet skalu uz šļirces cilindra, lai noregulētu pareizo, ārsta parakstīto Accofil devu. Izstūmiet nevajadzīgo šķidrumu, nospiežot virzuli līdz ciparam (ml) uz šļirces, kas atbilst parakstītajai devai.
- d. Vēlreiz pārbaudiet šļirci, lai pārliecinātos, ka tajā ir pareizā Accofil deva.
- e. Tagad Jūs varat lietot pilnšļirci.

2. attēls.

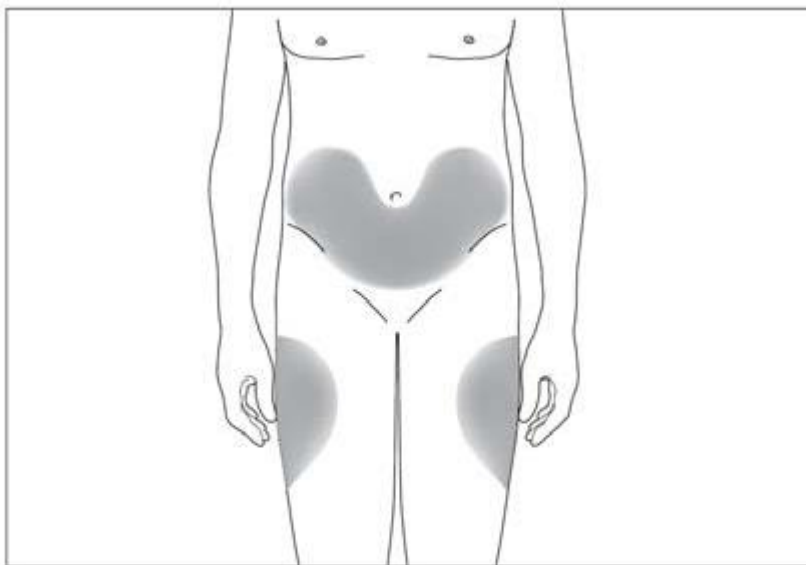


Kurā ķermeņa daļā var injicēt zāles?

Piemērotākās ķermeņa daļas, kurās var patstāvīgi injicēt sev zāles, ir šādas:

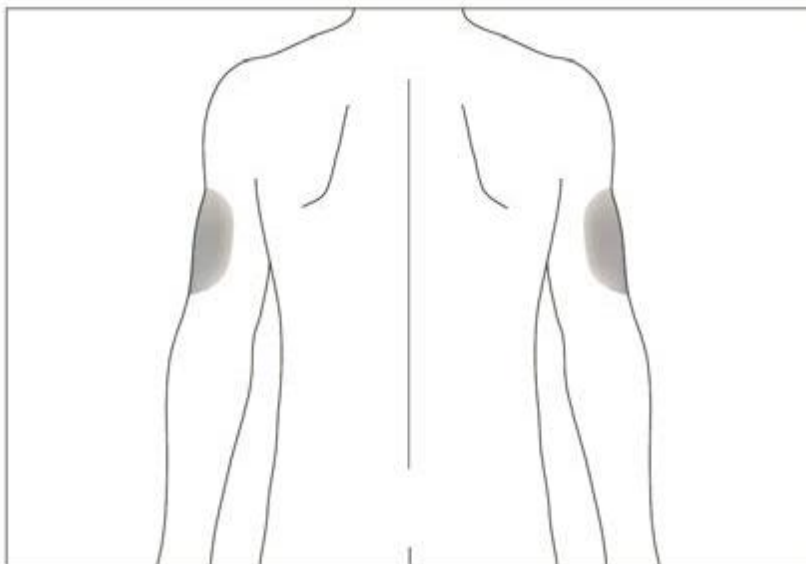
- augšstilbu augšējā daļa;
- vēders, izņemot zonu ap nabu (skatīt 3. attēlu).

3. attēls.



Ja zāles Jums injicē kāds cits, var izmantot arī augšdelmu aizmugurējo daļu (skatīt 4. attēlu).

4. attēls.



Labāk ir katru dienu mainīt injekcijas vietu, lai izvairītos no sāpīguma, injicējot zāles vienā un tajā pašā vietā.

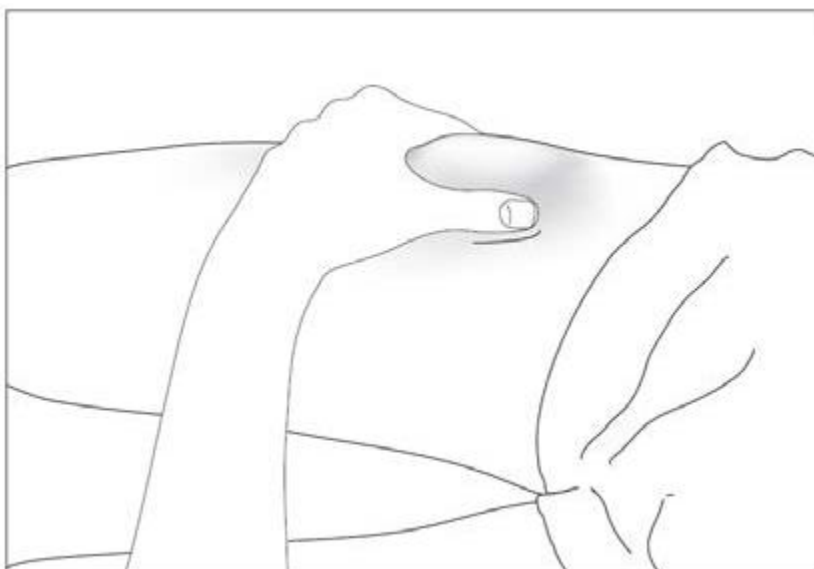
3. darbība: ievietojiet adatu

- Ar vienu roku viegli saspiediet ādu injekcijas vietā;
- Ar otru roku ievietojiet adatu injekcijas vietā (45-90 grādu leņķī), nepieskaroties virzuļa galviņai. (skatīt 6. un 7. attēlu)

Kā injicēt zāles?

Dezinficējiet injekcijas vietu ar spirtu saturošās salvetes palīdzību un satveriet ādu starp īkšķi un rādītājpirkstu, nespiežot to (skatīt 5. attēlu).

5. attēls.

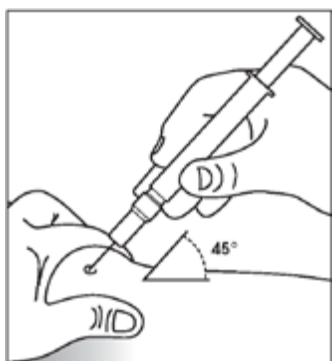


Pilnšļirce bez adatas aizsarga

- Pilnībā ievadiet adatu ādā, kā rādījusi medmāsa vai ārsts (skatīt 6. attēlu).
- Viegli atvelciet atpakaļ virzuli, lai pārliecinātos, ka adata nav iedurta asinsvadā. Ja šļircē parādās asinis, izvelciet adatu un ievadiet zemādā citā vietā.

- Pastāvīgi turot ādu satvertu, lēnām un vienmērīgi nospiediet virzuli, kamēr ir ievadīta visa deva, un virzuli vairs nav iespējams nospiegt. Nenoņemiet spiedienu no virzuļa.
- Injicējiet tikai tādu devu, kādu Jums noteicis ārsts.
- Pēc šķidruma injekcijas izņemiet adatu, nenoņemot spiedienu no virzuļa un atlaidiet ādu.
- Ielieciet lietoto šļirci necaurduramā tvertnē. Katru šļirci izmantojiet tikai vienai injekcijai.

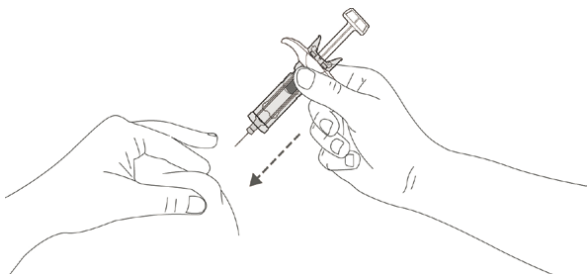
6. attēls.



Pilnšļirce ar adatas aizsargu

1. Pilnībā ievadiet adatu ādā, kā rādījusi medmāsa vai ārsts.
2. Viegli atvelciet atpakaļ virzuli, lai pārlicinātos, ka adata nav iedurta asinsvadā. Ja šļircē parādās asinis, izvelciet adatu un ievadiet zemādā citā vietā.
3. Injicējiet tikai tādu devu, kādu Jums noteicis ārsts, ievērojot tālāk sniegtos norādījumus.

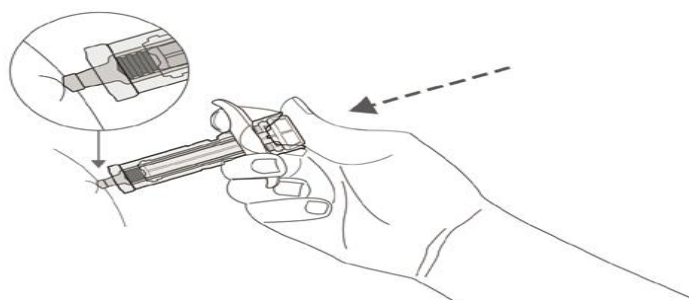
7.attēls



4. darbība: injekcija

Novietojot īkšķi uz virzuļa galviņas. Spiediet virzuli leju, un tad **stingri nospiediet** to injekcijas beigās, lai nodrošinātu, ka šļirce ir pilnībā iztukšota (skatīt 8. attēlu). Turiet ādu satvertu, līdz injekcija ir pabeigta.

8. attēls

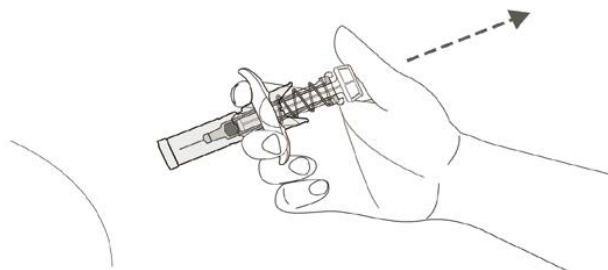


5. darbība: adatu dūriena aizsardzība

Kad virzulis būs pilnībā nospiests, aktivizēsies drošības sistēma:

- turiet šļirci nekustīgi un lēnām paceliet īkšķi no virzuļa galviņas;
- virzulis kopā ar īkšķi lēnām virzīsies uz augšu, un atspere atvilks adatu no injicēšanas vietas adatas drošības aizsargu (skatīt 9. attēlu).

9. attēls.



Atcerieties

Ja Jums ir jebkādas problēmas, droši lūdziet palīdzību un padomu ārstam vai medmāsai.

Izlietoto šļirci likvidēšana

- Adatas aizsargs novērš adatas dūriena ievainojumus pēc šļirces lietošanas un tāpēc speciāli piesardzības pasākumi likvidēšanai nav nepieciešami. Izmetiet šļirci pēc ārsta, medmāsas vai farmaceita norādījumiem.

Ja esat lietojis Accofil vairāk nekā noteikts

Nepalieliniet ārsta nozīmēto devu. Ja Jums šķiet, ka esat injicējis vairāk nekā noteikts, sazinieties ar ārstu, cik ātri vien iespējams.

Ja esat aizmirsis lietot Accofil

Ja esat izlaidis injekciju vai injicējis pārāk maz zāļu, sazinieties ar ārstu pēc iespējas ātrāk. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu izlaisto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, medmāsai vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Lūdzu, nekavējoties pastāstiet ārstam ārstēšanas laikā:

- ja Jums rodas alerģiska reakcija, tajā skaitā vājums, pazemināts asinsspiediens, apgrūtināta elpošana, sejas pietūkums (anafilakse), izsitumi uz ādas, niezoši izsitumi (nātrene), sejas, lūpu, mutes, mēles vai rīkles pietūkums (angioneirotiskā tūska) vai elpas trūkums (aizdusa).
- ja Jums ir klepus, drudzis un apgrūtināta elpošana (aizdusa), jo tā var būt akūta respiratora distresa sindroma pazīme (*Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS*).
- ja Jums rodas nieru bojājums (glomerulonefrīts). Pacienti, kuri lietoja filgrastimu, novērots nieru bojājums. Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas sejas vai potīšu pietūkums, asinis urīnā vai brūnas krāsas urīns, vai Jūs novērojat, ka urinējat mazāk nekā parasti.
- ja Jums ir sāpes kreisajā pusē vēdera augšdaļā (vēderā), sāpes kreisajā parībā vai pleca galā, jo var būt izmaiņas liesā (liesas palielināšanās (splenomegālija) vai liesas plīsums);
- ja Jums ārstē smagu hronisku neitropēniju, un Jums ir asinis urīnā (hematūrija). Ja Jums rodas šī blakusparādība vai urīnā konstatē olbaltumvielas (proteinūrija), ārsts var regulāri pārbaudīt Jūsu urīnu;
- ja Jums ir viena vai vairākas no minētajām nevēlamajām blakusparādībām: tūska, kas varētu būt saistīta ar retāku ūdens izdalīšanu, apgrūtināta elpošana, palielināts vēdera apkārtmērs un

smaguma sajūta vēderā, nogurums. Šie simptomi parasti progresē ātri.

Tie varētu būt stāvokļa simptomi, ko sauc par kapilāru palielinātas caurlaidības sindromu un kas izraisa asins noplūdi caur mazajiem asinsvadiem audos, un ir nepieciešama steidzama medicīniska palīdzība.

- ja Jums ir kāds no šiem simptomiem:
 - drudzis, drebuļi vai salšanas sajūta, paaugstināta sirdsdarbība, apjukums vai dezorientācija, elpas trūkums, lielas sāpes vai diskomforta sajūta un mitra vai sviedraina āda.

Tie var būt stāvokļa, ko sauc par „sepsi” simptomi (pazīstams arī ar nosaukumu „asins saindēšanās”) - tā ir smaga infekcija ar visa ķermeņa iekaisuma reakciju, kas var būt bīstama dzīvībai un kam nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība.

Bieži sastopama Accofil blakusparādība ir sāpes muskuļos vai kaulos (skeleta-muskuļu sāpes), kuras iespējams remdēt ar standarta pretsāpju zālēm (analgētiskajiem līdzekļiem). Pacientiem pēc cilmes šūnu vai kaulu smadzeņu transplantācijas var rasties transplantāta treme (*Graft versus host disease, GvHD*) - tā ir donora šūnu reakcija pret transplantāta saņēmēju; pazīmes un simptomi ietver izsitumus uz delnām vai pēdām un čūliņu veidošanos mutes dobumā, zarnu traktā, aknās, uz ādas, acīs, plaušās, makstī un locītavās.

Veseliem cilmes šūnu donoriem ir leikocītu skaita palielināšanās (leikocitoze) un trombocītu skaita samazināšanās, mazinot asins recēšanas spēju (trombocitopēnija). Ārsts kontrolēs šīs parādības.

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- vemšana;
- slikta dūša;
- neparasta matu izkrišana vai mati kļūst plānāki (alopēcija);
- nogurums (nespēks);
- gremošanas trakta gļotādas sāpīgums un pietūkums no mutes dobuma līdz anālajai atverei (gļotādas iekaisums);
- samazināts trombocītu skaits, kas samazina asins recēšanas spēju (trombocitopēnija);
- samazināts sarkano asins šūnu skaits (anēmija);
- drudzis (pireksija);
- galvassāpes;
- caureja.

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- plaušu iekaisums (bronhīts);
- augšējo elpceļu infekcija;
- urīnceļu infekcija;
- samazināta ēstgriba;
- miega traucējumi (bezmiegs);
- reibonis;
- samazināta jutīguma sajūta, īpaši ādā (hipoestēzija);
- tirpšana vai nejutīgums plaukstās vai pēdās (parestēzija);
- zems asinsspiediens (hipotensija);
- augsts asinsspiediens (hipertensija);
- klepus;
- asiņu atklepošana (hemoptīze);
- sāpes mutē un rīklē (orofaringeālas sāpes);
- deguna asiņošana;
- aizcietējums;
- sāpīga mutes gļotāda;

- aknu palielināšanās (hepatomegālija);
- nieze;
- ādas apsārtums (eritēma);
- muskuļu spazmas;
- sāpes urinācijas laikā (dizūrija);
- sāpes krūtīs;
- sāpes;
- vispārējs vājums (astēnija);
- vispārēja slikta pašsajūta (savārgums);
- plauktu un pēdu tūska (perifēra tūska)
- noteiktu enzīmu līmeņa paaugstināšanās asinīs;
- asins bioķīmisko rādītāju izmaiņas;
- ar asins pārliešanu saistīta reakcija.

Retākas blakusparādības (var skart līdz 1 no 1 00 cilvēkiem):

- balto asins šūnu skaita palielināšanās (leikocitoze);
- alerģiska reakcija (paaugstināta jutība);
- kaulu smadzeņu transplantāta atgrūšana (transplantāta treme);
- augsts urīnskābes līmenis asinīs, kas var izraisīt podagru (hiperurikēmija) (paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs);
- aknu bojājums, ko izraisa sīko vēnu nosprostošanās aknās (vēnu oklūzijas slimība);
- plaušu darbības traucējumi, kas izraisa apgrūtinātu elpošanu (elpošanas mazspēja);
- plaušu tūska un/vai šķidrums plaušās (pulmonāla edēma);
- plaušu iekaisums (intersticiāla plaušu slimība);
- izmainīta plaušu rentgenoloģiskā atradne (infiltrācija plaušās);
- asiņošana no plaušām (plaušu hemorāģija);
- skābekļa daudzuma samazināšanās plaušās (hipoksija);
- piepacelti ādas izsitumi (makulopapulozi izsitumi);
- slimība, kas izraisa kaulu blīvuma samazināšanos, padarot tos vājākus un trauslākus un paaugstinot lūzumu risku (osteoporoze);
- reakcija injekcijas vietā.

Retas blakusparādības (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

- aortas (lielā asinsvada, pa kuru asinis no sirds plūst uz ķermeni) iekaisums; skatīt 2. punktu;
- stipras sāpes kaulos, krūtīs, zarnās vai locītavās (sirpjveida šūnu anēmijas ar krīzi);
- pēkšņa, dzīvībai bīstama alerģiska reakcija (anafilaktiska reakcija);
- podagrai līdzīgas sāpes un pietūkums locītavās (pseudopodagra);
- šķidruma regulācijas izmaiņas organismā, kas var izraisīt tūska (šķidruma tilpuma traucējumi);
- ādas asinsvadu iekaisums (ādas vaskulīts);
- tumši sarkanas, paceltas, sāpīgas čūlas uz ekstremitātēm un reizēm uz sejas un kakla, kopā ar drudzi (Svīta sindroms);
- reimatoīdā artrīta pasliktināšanās;
- neparastas izmaiņas urīnā;
- samazināts kaulu blīvums;
- asins šūnu veidošanās ārpus kaulu smadzenēm (ekstramedulāra hematopoēze).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā** minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Accofil

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un uz pilnšļirces pēc „/EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C). Nesasaldēt.

Pilnšļirci var izņemt no ledusskapja un uzglabāt istabas temperatūrā (ne augstākā par 25°C) vienu reizi maksimāli līdz 15 dienām, nepārsniedzot derīguma termiņu, kas norādīts uz marķējuma. Pēc šī perioda beigām zāles nedrīkst likt atpakaļ ledusskapī, tās jālikvidē.

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nelietot Accofil, ja pamanāt duļķojumu, daļiņas vai krāsas izmaiņas.

Nelieciet uzgali atpakaļ uz izmantotajām adatām, jo tā Jūs varat nejauši sadurt sevi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Accofil satur

- Aktīvā viela ir filgrastīms. Katra pilnšļirce satur 30 MV (300 mikrogramus) filgrastīma 0,5 mililitros, kas atbilst 0,6 mg/ml.
- Citas sastāvdaļas ir: etiķskābe, nātrija hidroksīds, sorbīts (E420), polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

Accofil ārējais izskats un iepakojums

Accofil ir dzidrs bezkrāsains šķīdums injekcijām vai infūzijām pilnšļircē ar pievienotu injekcijas adatu. Uz pilnšļirces korpusa ir atzīmētas 1/40 iedaļas no 0,1 līdz 1ml. Katrā pilnšļircē ir 0,5 ml šķīduma.

Accofil ir pieejams iepakojumos, kas satur 1,3, 5, 7 vai 10 pilnšļirces un piestiprinātu adatas aizsargu vai bez tā un spirtu saturošas salvetes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Accord Healthcare Single Member S.A.,
64th Km National Road Athens Lamia, Schimatari,
32009, Grieķija

Lai saņemtu jebkādu informāciju par šīm zālēm, lūdzu, sazinieties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK / ES

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica A.E.

Τηλ: +30 210 74 88 821

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta:

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<https://www.ema.europa.eu>

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

Accofil nesatur konservantus. Ņemot vērā iespējamo mikrobioloģiskā piesārņojuma risku, Accofil šļirces ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai.

Ja Accofil nejauši tiek sasaldēts uz laiku līdz 48 stundām, tā stabilitāte netiek negatīvi ietekmēta. Ja sasaldēšanas laiks ir garāks par 48 stundām vai zāles tiek sasaldētas vairāk kā vienu reizi, tās nedrīkst lietot.

Lai uzlabotu granulocītu koloniju stimulējošo faktoru izsekojamību, lietoto zāļu nosaukums (Accofil) un sērija skaidri jāreģistrē pacienta medicīniskajā dokumentācijā.

Accofil nedrīkst atšķaidīt ar nātrija hlorīda šķīdumu. Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot zemāk minētajām. Atšķaidītu filgrastimu var adsorbēt stikls vai plastmasa, ja tas nav atšķaidīts tā, kā minēts zemāk.

Ja nepieciešams, Accofil var atšķaidīt ar 5% glikozes šķīdumu. Nekādā gadījumā nav ieteicams atšķaidīt līdz koncentrācijai, kas gatavajam šķīdumam ir mazāka par 0,2 MV (2 µg) ml.

Pirms lietošanas šķīdums vizuāli jāpārbauda. Drīkst lietot tikai dzidrus šķīdumus bez redzamām daļiņām.

Pacientiem, kurus ārstē ar filgrastīmu, kas atšķaidīts līdz koncentrācijai kas mazāka par 1,5 MV (15 µg) ml, jāpievieno cilvēka seruma albumīns (HSA), lai galīgā koncentrācija būtu 2 mg/ml.

Piemērs: ja galīgais injekcijas tilpums ir 20 ml un kopējā filgrastīma deva tajā ir mazāka par 30 MV (300 µg), šķīdumam jāpievieno 0,2 ml 200 mg/ml (20%) cilvēka seruma albumīna šķīdums.

Ja atšķaidīts ar 5% glikozes šķīdumu, Accofil ir saderīgs ar stiklu un daudziem plastmasas materiāliem, tajā skaitā PVH, poliolefīnu (polipropilēna un polietilēna kopolimēru) un polipropilēnu.

Pēc atšķaidīšanas

Pierādīts, ka atšķaidīts šķīdums infūzijām ir ķīmiski un fizikāli stabils 30 stundas, uzglabājot 25°C ± 2 °C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja šķīdumu nekavējoties neizlieto, par tā uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs lietotājs; parasti, ja vien šķīduma atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un šim nolūkam paredzētos aseptiskos apstākļos, tā uzglabāšanas laikam 25°C ± 2°C temperatūrā nevajadzētu pārsniegt 30 stundas.

Pilnšļirces ar adatas aizsargu izmantošana

Adatas aizsargs nosedz adatu pēc injekcijas, lai nepieļautu saduršanos ar adatu. Tas neietekmē šļirces darbību. Spiediet virzuli lejup, un tad **stingri nospiediet** to injekcijas beigās, lai nodrošinātu, ka šļirce ir pilnībā iztukšota. Turiet ādu satvertu, līdz injekcija ir pabeigta. Turiet šļirci nekustīgi un lēnām paceliet īkšķi no virzuļa galviņas. Virzulis kopā ar īkšķi lēnām virzīsies uz augšu, un atspere atvilks adatu no injicēšanas vietas adatas drošības aizsargā.

Pilnšļirces bez adatas aizsarga izmantošana

Ievadiet devu, atbilstoši standarta protokolam.

Nelietojiet pilnšļirci, ja tā ir nomesta uz cietas virsmas.

Likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA LIETOTĀJAM

**Accofil 48 MV/0,5 ml (0,96 mg/ml) šķīdums injekcijām/infūzijām pilnšlircē
filgrastim**

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Accofil un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Accofil lietošanas
3. Kā lietot Accofil
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Accofil
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Accofil un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Accofil

Accofil ir balto asins šūnu augšanas faktors (granulocītu koloniju stimulējošais faktors) un pieder zāļu grupai, ko sauc par citokīniem. Augšanas faktori ir olbaltumvielas, ko organismā ražo dabiski, bet tos var arī izgatavot, izmantojot biotehnoloģiju, lai izmantotu kā zāles. Accofil iedarbojas, mudinot kaulu smadzenes ražot vairāk balto asins šūnu.

Balto asins šūnu skaita samazināšanās (neitropēnija) var rasties vairāku iemeslu dēļ, un tas samazina ķermeņa spēju cīnīties ar infekciju. Accofil stimulē kaulu smadzenes, lai ātri ražotu jaunas baltās šūnas.

Accofil var lietot:

- lai palielinātu balto asins šūnu skaitu pēc ārstēšanas ar ķīmijterapiju, lai palīdzētu novērst infekcijas;
- lai palielinātu balto asins šūnu skaitu pēc kaulu smadzeņu transplantācijas, lai palīdzētu novērst infekcijas;
- pirms lielu devu ķīmijterapijas, lai kaulu smadzenes ražotu vairāk cilmes šūnu, kuras var savākt un atdot Jums pēc ārstēšanas. Tās var paņemt no Jums vai no donora. Pēc tam cilmes šūnas atgriezīsies kaulu smadzenēs un ražos asins šūnas;
- lai palielinātu balto asins šūnu skaitu, ja Jums ir smaga hroniska neitropēnija, lai palīdzētu novērst infekcijas;
- pacientiem ar progresējošu HIV infekciju, kas palīdzēs samazināt infekciju risku.

2. Kas Jums jāzina pirms Accofil lietošanas

Nelietojiet Accofil šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret filgrastīmu vai kādu citu (6. punktā „Iepakojuma saturs un cita informācija” minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Accofil lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

Pirms ārstēšanas uzsākšanas informējiet ārstu, **ja Jums ir:**

- sirpjveida šūnu anēmija, jo Accofil var izraisīt sirpjveida šūnu krīzi;
- osteoporoze (kaulu slimība).

Lūdzu, nekavējoties pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas ar Accofil laikā:

- Jums rodas sāpes vēdera augšdaļā kreisajā pusē, kreisajā parībā vai kreisā pleca galā (tie var būt liesas palielināšanās simptomi (splenomegālija) vai, iespējams, liesas plīsums);
- novērojat neparastu asiņošanu vai zilumus (tie var būt trombocītu skaita samazināšanās (trombocitopēnijas) ar samazinātu asins sarecēšanas spēju simptomi).
- pēkšņas alerģijas pazīmes, piemēram, izsitumi, nieze vai nātrene uz ādas, sejas, lūpu, mēles vai citu ķermeņa daļu pietūkums, elpas trūkums, sēkšana vai elpošanas traucējumi, jo tās var būt smagas alerģiskas reakcijas pazīmes (paaugstināta jutība).
- Jums rodas sejas vai potīšu pietūkums, asinis urīnā vai brūnas krāsas urīns, vai Jūs novērojat, ka urinējat mazāk nekā parasti (glomerulonefrīts).
- Jums rodas aortas (lielā asinsvada, pa kuru asinis no sirds plūst uz ķermeni) iekaisuma simptomi; par tiem retos gadījumos ziņots vēža pacientiem un veseliem donoriem. Simptomi var būt drudzis, sāpes vēderā, savārgums, muguras sāpes un paaugstināts iekaisuma marķieru līmenis. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir šie simptomi.

Atbildes reakcijas pret filgrastīmu zudums

Ja Jums ir atbildes reakcijas zudums vai nespēja saglabāt atbildes reakciju uz filgrastīma ārstēšanu, ārsts izmeklēs cēloņus, tai skaitā - vai nav radušās antivielas, kas neitralizē filgrastīma aktivitāti.

Ārsts var vēlēties Jūs rūpīgāk novērot, skatīt lietošanas instrukcijas 4. punktu.

Ja esat pacients ar smagu hronisku neitropēniju, pastāv asins vēža (leikoze, mielodisplastiskais sindroms (MDS)) rašanās risks. Jums ir jākonsultējas ar ārstu par asins vēža rašanās risku, kā arī par to, kādas pārbaudes Jums ir jāveic. Ja Jums rodas vai var rasties asins vēzis, Jūs nedrīkstat lietot Accofil, ja vien ārsts nav noteicis citādi.

Ja esat cilmes šūnu donors, Jūsu vecumam jābūt robežās no 16 līdz 60 gadiem.

Īpaša piesardzība, lietojot citas zāles, kas stimulē balto asins šūnu veidošanos

Accofil pieder zāļu grupai, kas stimulē balto asins šūnu veidošanos. Veselības aprūpes speciālistam vienmēr precīzi jāpieraksta, kādas zāles Jūs lietojat.

Citas zāles un Accofil

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Accofil nav pārbaudīts grūtniecēm un sievietēm, kuras baro ar krūti.

Accofil lietošana nav ieteicama grūtniecības laikā.

Ir svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jūs:

- esat grūtniece vai barojat ar krūti;
- domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība;

- plānojat grūtniecību.

Ja Accofil lietošanas laikā iestājas grūtniecība, lūdzu, informējiet ārstu.

Ja vien ārsts Jums neliek rīkoties savādāk, Accofil lietošanas laikā pārtrauciet barot ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Accofil var būt maza ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Šīs zāles var izraisīt reiboni. Pēc Accofil lietošanas un pirms transportlīdzekļa vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas ieteicams nogaidīt un pavērot, kā Jūs jūtaties.

Accofil satur nātriju

Šīs zāles arī satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Accofil satur sorbītu

Šīs zāles satur 50 mg sorbītu katrā ml. Sorbīts ir fruktozes avots. Ja Jums (vai Jūsu bērnam) ir iedzimta fruktozes nepanesība (hereditary fructose intolerance – HFI), kas ir rets ģenētisks traucējums, Jūs (vai Jūsu bērns) nedrīkstat saņemt šīs zāles. Pacienti ar HFI nespēj sašķelt fruktozi, kas var izraisīt smagas blakusparādības.

Pirms šo zāļu saņemšanas Jums ir jāizstāsta ārstam, ja Jums (vai Jūsu bērnam) ir HFI vai ja Jūsu bērns vairs nevar uzņemt saldus ēdienus vai dzērienus, jo tie izraisa sliktu dūšu, vemšanu vai tādas nepatīkamas blakusparādības kā vēdera uzpūšanos, krampjus vēderā vai caureju.

Alerģija pret dabīgo gumiju (lateksu). Pilnšļirces adatas vāciņš satur sausu dabīgo gumiju (lateksa atvainājumu), kas var izraisīt alerģisku reakciju.

3. Kā lietot Accofil

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam, medmāsai vai farmaceitam.

Kā tiek ievadīts Accofil un cik daudz vajadzētu lietot?

Accofil parasti ievada ikdienas injekcijas veidā audos tieši zem ādas (zināma kā subkutāna injekcija). To var ievadīt arī ikdienas lēnas injekcijas veidā vēnā (zināma kā intravenoza infūzija). Parastā deva mainās atkarībā no Jūsu slimības un ķermeņa masas. Ārsts pateiks, cik daudz Accofil Jums jālieto.

Pacienti, kam pēc ķīmijterapijas ir transplantētas kaulu smadzenes:

Pirmo Accofil devu parasti saņemsiet vismaz 24 stundas pēc ķīmijterapijas un vismaz 24 stundas pēc kaulu smadzeņu transplantācijas.

Jūs vai cilvēki, kas par Jums rūpējas, var tikt apmācīti, kā veikt subkutānas injekcijas, lai Jūs varētu turpināt ārstēšanu mājās. Tomēr Jums nevajadzētu mēģināt to darīt, ja vien veselības aprūpes speciālists vispirms nav Jūs apmācījis.

Cik ilgi jālieto Accofil?

Accofil jālieto, līdz balto asins šūnu skaits ir normāls. Lai kontrolētu balto asins šūnu skaitu organismā, Jums regulāri veiks asins analīzes. Ārsts Jums pateiks, cik ilgi jālieto Accofil.

Lietošana bērniem

Accofil terapiju izmanto bērniem, kuri saņem ķīmijterapiju vai slimo ar izteikti samazinātu balto asins šūnu skaitu (neitropēnija). Devas bērniem, kuri saņem ķīmijterapiju, ir tādas pašas kā pieaugušiem.

Informācija par zāļu patstāvīgu injicēšanu sev

Šajā punktā sniegta informācija par to, kā patstāvīgi injicēt sev Accofil. Ir svarīgi, lai Jūs nemēģinātu patstāvīgi injicēt sev zāles, ja vien ārsts vai medmāsa nav īpaši apmācījuši Jūs to darīt. Ja šaubāties par zāļu patstāvīgu injicēšanu sev vai ja Jums ir jautājumi, lūdziet palīdzību ārstam vai medmāsai.

Kā man patstāvīgi injicēt sev Accofil?

Jums būs jāinjicē zāles zemādas audos. To dēvē par subkutānu injekciju. Jums būs jāinjicē zāles katru dienu vienā un tajā pašā laikā.

Nepieciešamie piederumi

Lai veiktu sev subkutānu injekciju, Jums būs vajadzīgi šādi piederumi:

- Accofil pilnšļirce;
- spirtu vai līdzīgu līdzekli saturoša salvēte.

Kas jādara, pirms subkutānas Accofil injekcijas veikšanas?

Nodrošiniet, ka adatas uzgalis paliek uz šļirces, kamēr neesat gatavs veikt injekciju.

- Izņemiet no ledusskapja Accofil pilnšļirci.
- Pārbaudiet derīguma termiņu, kas norādīts pilnšļirces marķējumā (“Derīgs līdz:”). Nelietojiet zāles, ja ir pagājusi norādītā mēneša pēdējā diena vai, ja tās ir uzglabātas ārpus ledusskapja ilgāk par 15 dienām vai kā citādi nederīgas.
- Pārbaudiet Accofil izskatu. Tam jābūt dzidram bezkrāsainam šķidrumam. Ja šķidrumā ir redzamas daļiņas, to nedrīkst lietot.
- Lai injekcija būtu vieglāka, 30 minūtes paturiet pilnšļirci istabā, lai tā sasiltu līdz istabas temperatūrai, vai dažas minūtes paturiet pilnšļirci rokā. Nesildiet Accofil nekā citādi (piemēram, **nesildiet** to mikroviļņu krāsnī vai karsta ūdens peldē).
- **Rūpīgi nomazgājiet rokas.**
- Atrodiet ērtu, labi apgaismotu vietu un novietojiet visus nepieciešamos piederumus (Accofil pilnšļirci un spirtu saturošu salvēti) ērti sasniedzamā attālumā.

Kā sagatavot Accofil injekciju?

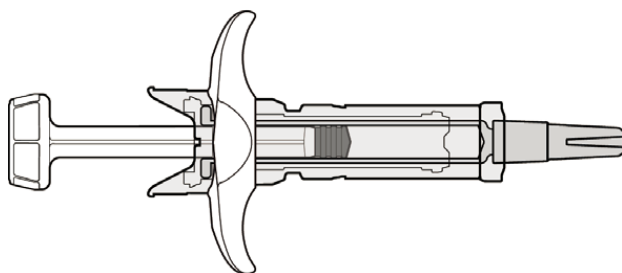
Pirms Accofil injicēšanas Jums jārīkojas šādi:

Nelietojiet pilnšļirci, ja tā ir nomesta uz cietas virsmas.

1. darbība: pārbaudiet sistēmas integritāti

Pārliedziniet, ka sistēma ir neskarta/nav bojāta. Nelietojiet izstrādājumu, ja redzat kādu bojājumu (šļirces vai adatas drošības aizsargs ir salūzis) vai vaļīgas sastāvdaļas un ja adatas aizsargs pirms lietošanas ir drošības stāvoklī, kā parādīts 9. attēlā, jo tas norāda, ka sistēma jau ir lietota. Parasti izstrādājumu nedrīkst lietot, ja tā izskats neatbilst 1. attēlā parādītajam. Šādā gadījumā izmetiet izstrādājumu bioloģiski bīstamo atkritumu (asiem priekšmetiem paredzētā) tvertnē.

1. attēls.



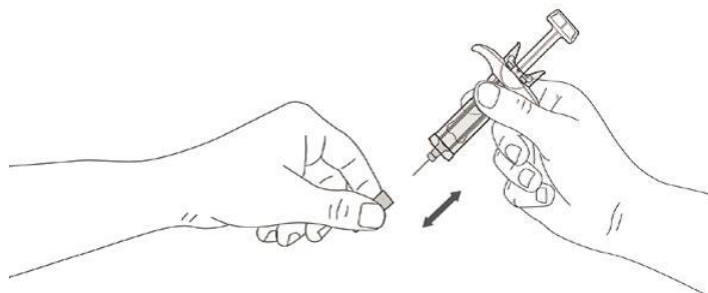
2. darbība: noņemiet adatas uzgali

1. Noņemiet aizsargvāciņu, kā parādīts 2. attēlā. Turiet adatas drošības aizsarga korpusu vienā rokā ar adatas galu vērstu prom no sevis un nepieskaroties virzulim. Ar otru roku taisnā kustībā

noņemiet adatas uzgali. Pēc noņemšanas izmetiet adatas uzgali bioloģiski bīstamo atkritumu (asiem priekšmetiem paredzētā) tvertnē.

2. Jūs varat ievērot pilnšļircē mazu gaisa burbuli. Jums nav nepieciešams šo burbuli izvadīt pirms injicēšanas. Šķiduma injicēšana ar gaisa burbuli nav bīstama.
3. Šļircē var būt vairāk šķidruma, nekā Jums nepieciešams. Izmantojiet skalu uz šļirces cilindra, lai noregulētu pareizo, ārstā parakstīto Accofil devu. Izstūmiet nevajadzīgo šķidrumu, nospiežot virzuli līdz ciparam (ml) uz šļirces, kas atbilst parakstītajai devai.
4. Vēlreiz pārbaudiet šļirci, lai pārliecinātos, ka tajā ir pareizā Accofil deva.
5. Tagad Jūs varat lietot pilnšļirci.

2. attēls.

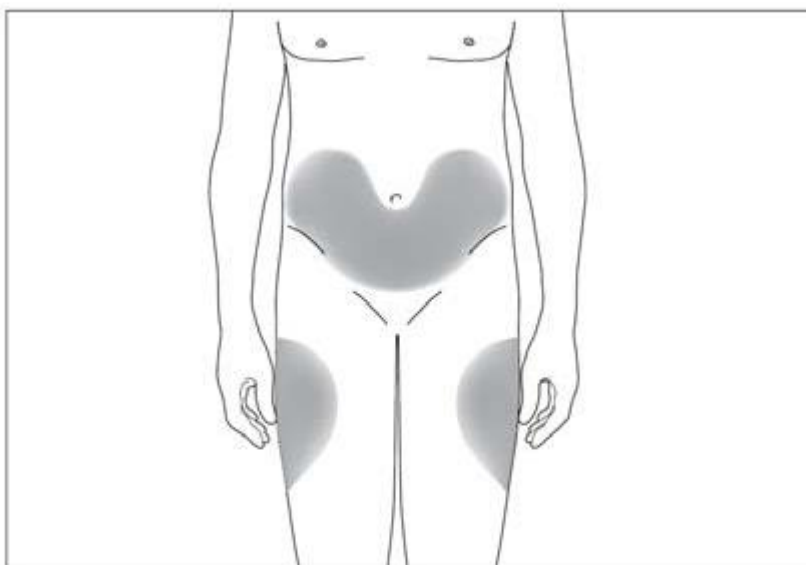


Kurā ķermeņa daļā var injicēt zāles?

Piemērotākās ķermeņa daļas, kurās var patstāvīgi injicēt sev zāles, ir šādas:

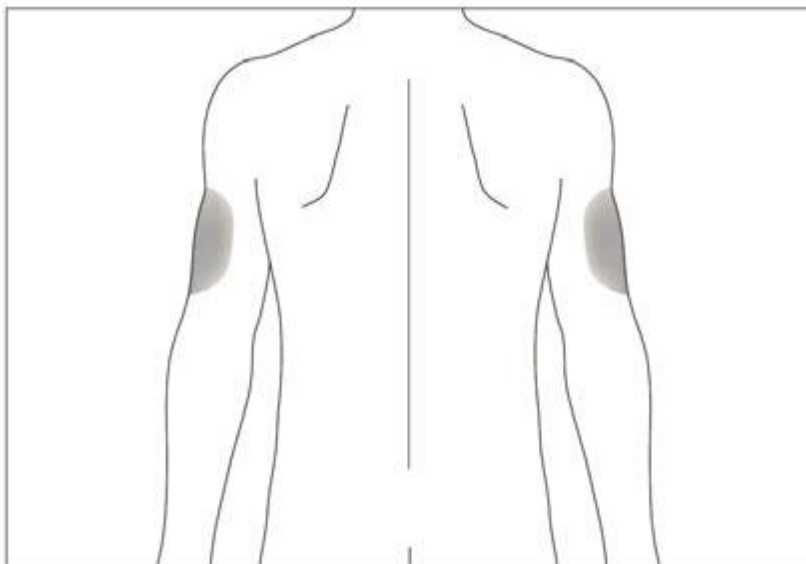
- augšstilbu augšējā daļa;
- vēders, izņemot zonu ap nabu (skatīt 3. attēlu).

3. attēls.



Ja zāles Jums injicē kāds cits, var izmantot arī augšdelmu aizmugurējo daļu (skatīt 4. attēlu).

4. attēls.



Labāk ir katru dienu mainīt injekcijas vietu, lai izvairītos no sāpīguma, injicējot zāles vienā un tajā pašā vietā.

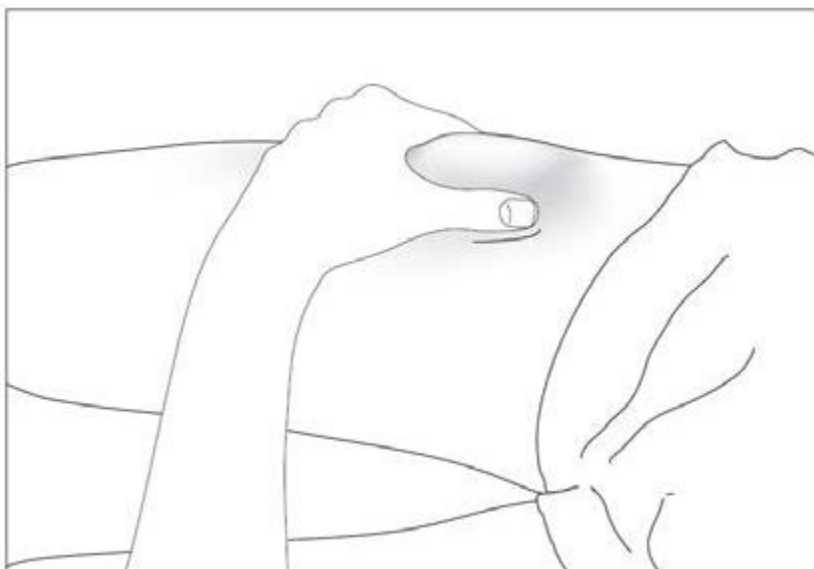
3. darbība: ievietojiet adatu

- Ar vienu roku viegli saspiediet ādu injekcijas vietā;
- Ar otru roku ievietojiet adatu injekcijas vietā (45-90 grādu leņķī), nepieskaroties virzuļa galviņai. (skatīt 6. un 7. attēlu)

Kā injicēt zāles?

Dezinficējiet injekcijas vietu ar spirtu saturošās salvetes palīdzību un satveriet ādu starp īkšķi un rādītājpirkstu, nespiežot to (skatīt 5. attēlu).

5. attēls.

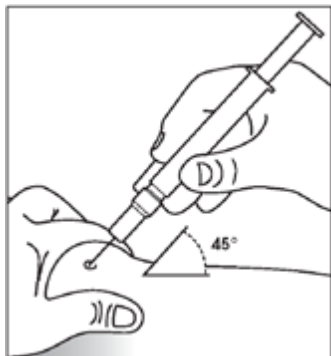


Pilnšļirce bez adatas aizsarga

- a. Pilnībā ievadiet adatu ādā, kā rādījusi medmāsa vai ārsts (skatīt 6. attēlu).
- b. Viegli atvelciet atpakaļ virzuli, lai pārlicinātos, ka adata nav iedurta asinsvadā. Ja šļircē parādās asinis, izvelciet adatu un ievadiet zemādā citā vietā.

- c. Pastāvīgi turot ādu satvertu, lēnām un vienmērīgi nospiediet virzuli, kamēr ir ievadīta visa deva, un virzuli vairs nav iespējams nospiegt. Nenoņemiet spiedienu no virzuļa!
- d. Injicējiet tikai tādu devu, kādu Jums noteicis ārsts.
- e. Pēc šķidruma injekcijas izņemiet adatu nenoņemot spiedienu no virzuļa un atlaidiet ādu.
- f. Ielieciet lietoto šļirci necaurduramā tvertnē. Katru šļirci izmantojiet tikai vienai injekcijai.

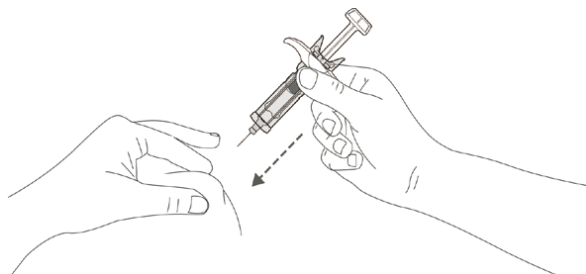
6. attēls.



Pilnšļirce ar adatas aizsargu

1. Pilnībā ievadiet adatu ādā, kā rādījusi medmāsa vai ārsts.
2. Viegli atvelciet atpakaļ virzuli, lai pārlicinātos, ka adata nav iedurta asinsvadā. Ja šļircē parādās asinis, izvelciet adatu un ievadiet zemādā citā vietā. Injicējiet tikai tādu devu, kādu Jums noteicis ārsts, ievērojot tālāk sniegtos norādījumus.

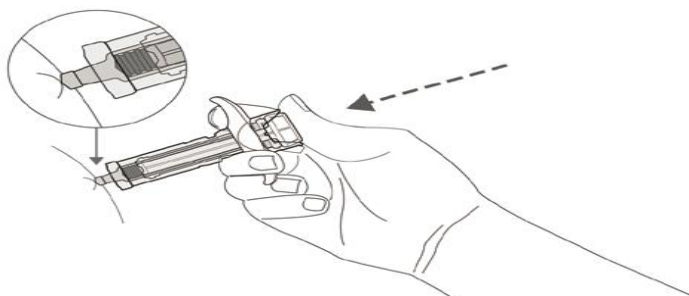
7.attēls



4. darbība: injekcija

Novietojot īkšķi uz virzuļa galviņas. Spiediet virzuli lejup, un tad **stingri nospiediet** to injekcijas beigās, lai nodrošinātu, ka šļirce ir pilnībā iztukšota (skatīt 8. attēlu). Turiet ādu satvertu, līdz injekcija ir pabeigta.

8. attēls.

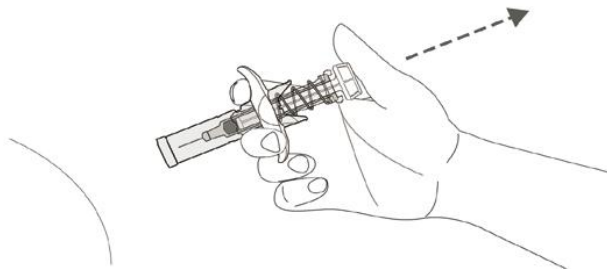


5. darbība: adatu dūriena aizsardzība

Kad virzulis būs pilnībā nospiests, aktivizēsies drošības sistēma:

- turiet šļirci nekustīgi un lēnām paceliet īkšķi no virzuļa galviņas;
- virzulis kopā ar īkšķi lēnām virzīsies uz augšu, un atspere atvilks adatu no injicēšanas vietas adatas drošības aizsargu (skatīt 9. attēlu).

9. attēls.



Atcerieties

Ja Jums ir jebkādas problēmas, droši lūdziet palīdzību un padomu ārstam vai medmāsai.

Izlietoto šļirci likvidēšana

Adatas aizsargs novērš adatas dūriena ievainojumus pēc šļirces lietošanas un tāpēc speciāli piesardzības pasākumi likvidēšanai nav nepieciešami. Izmetiet šļirci pēc ārsta, medmāsas vai farmaceita norādījumiem.

Ja esat lietojis Accofil vairāk nekā noteikts

Nepalieliniet ārsta nozīmēto devu. Ja Jums šķiet, ka esat injicējis vairāk nekā noteikts, sazinieties ar ārstu, cik ātri vien iespējams.

Ja esat aizmirsis lietot Accofil

Ja esat izlaidis injekciju vai injicējis pārāk maz zāļu, sazinieties ar ārstu pēc iespējas ātrāk. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu izlaisto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, medmāsai vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Lūdzu, nekavējoties pastāstiet ārstam ārstēšanas laikā:

- ja Jums rodas alerģiska reakcija, tajā skaitā vājums, pazemināts asinsspiediens, apgrūtināta elpošana, sejas pietūkums (anafilakse), izsitumi uz ādas, niezoši izsitumi (nātrene), sejas, lūpu, mutes, mēles vai rīkles pietūkums (angioneirotiskā tūska) vai elpas trūkums (aizdusa).
- ja Jums ir klepus, drudzis un apgrūtināta elpošana (aizdusa), jo tā var būt akūta respiratora distresa sindroma pazīme (*Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS*).
- ja Jums rodas nieru bojājums (glomerulonefrīts). Pacienti, kuri lietoja filgrastimu, novērots nieru bojājums. Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas sejas vai potīšu pietūkums, asinis urīnā vai brūnas krāsas urīns, vai Jūs novērojat, ka urinējat mazāk nekā parasti.
- ja Jums ir sāpes kreisajā pusē vēdera augšdaļā (vēderā), sāpes kreisajā parībā vai pleca galā, jo var būt izmaiņas liesā (liesas palielināšanās (splenomegālija) vai liesas plīsums);
- ja Jums tiek ārstēta smaga hroniska neitropēnija, un Jums ir asinis urīnā (hematūrija). Ja Jums

rodas šī blakusparādība vai urīnā konstatē olbaltumvielas (proteinūrija), ārsts var regulāri pārbaudīt Jūsu urīnu;

- gadījumā, ja Jums ir viena vai vairākas no minētajām nevēlamajām blakusparādībām: tūskas, kas varētu būt saistītas ar retāku ūdens izdalīšanu, apgrūtināta elpošana, palielināts vēdera apkārtmērs un smaguma sajūta vēderā, nogurums. Šie simptomi parasti progresē ātri.

Tie varētu būt stāvokļa simptomi, ko sauc par kapilāru palielinātas caurlaidības sindromu un kas izraisa asins noplūdi caur mazajiem asinsvadiem audos, un ir nepieciešama steidzama medicīniska palīdzība.

- ja Jums ir kāds no šiem simptomiem:
 - drudzis, drebuļi vai salšanas sajūta, paātrināta sirdsdarbība, apjukums vai dezorientācija, elpas trūkums, lielas sāpes vai diskomforta sajūta un mitra vai sviedraina āda.

Tie var būt stāvokļa, ko sauc par „sepsi” simptomi (saukta arī par asins saindēšanos) - tā ir smaga infekcija ar visa ķermeņa iekaisuma reakciju, kas var būt bīstama dzīvībai un kam nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība.

Bieži sastopama Accofil blakusparādība ir sāpes muskuļos vai kaulos (skeleta-muskuļu sāpes), kuras iespējams remdēt ar standarta pretsāpju zālēm (analģētiskajiem līdzekļiem). Pacientiem pēc cilmes šūnu vai kaulu smadzeņu transplantācijas var rasties transplantāta treme (*Graft versus host disease, GvHD*) - tā ir donora šūnu reakcija pret transplantāta saņēmēju; pazīmes un simptomi ietver izsitumus uz delnām vai pēdām un čūliņu veidošanos mutes dobumā, zarnu traktā, aknās, uz ādas, acīs, plaušās, makstī un locītavās.

Veseliem cilmes šūnu donoriem ir leikocītu skaita palielināšanās (leikocitoze) un trombocītu skaita samazināšanās, mazinot asins recēšanas spēju (trombocitopēnija). Ārsts kontrolēs šīs parādības.

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- vemšana;
- slikta dūša;
- neparasta matu izkrišana vai mati kļūst plānāki (alopēcija);
- nogurums (nespēks);
- gremošanas trakta gļotādas sāpīgums un pietūkums no mutes dobuma līdz anālajai atverei (gļotādas iekaisums);
- samazināts trombocītu skaits, kas samazina asins recēšanas spēju (trombocitopēnija);
- samazināts sarkano asins šūnu skaits (anēmija);
- drudzis (pireksija);
- galvassāpes;
- caureja.

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- plaušu iekaisums (bronhīts);
- augšējo elpceļu infekcija;
- urīnceļu infekcija;
- samazināta ēstgriba;
- miega traucējumi (bezmiegs);
- reibonis;
- samazināta jūtīguma sajūta, īpaši ādā (hipoestēzija);
- tirpšana vai nejutīgums plaukstās vai pēdās (parestēzija);
- zems asinsspiediens (hipotensija);
- augsts asinsspiediens (hipertensija);
- klepus;
- asiņu atklepošana (hemoptīze);
- sāpes mutē un rīklē (orofaringeālas sāpes);

- deguna asiņošana;
- aizcietējums;
- sāpīga mutes gļotāda;
- aknu palielināšanās (hepatomegālija);
- nieze;
- ādas apsārtums (eritēma);
- muskuļu spazmas;
- sāpes urinācijas laikā (dizūrija);
- sāpes krūtīs;
- sāpes;
- vispārējs vājums (astēnija);
- vispārēja slikta pašsajūta (savārgums);
- plauktu un pēdu tūska (perifēra tūska)
- noteiktu enzīmu līmeņa paaugstināšanās asinīs;
- asins bioķīmisko rādītāju izmaiņas;
- ar asins pārliešanu saistīta reakcija.

Retākas blakusparādības (var skart līdz 1 no 1 00 cilvēkiem):

- balto asins šūnu skaita palielināšanās (leikocitoze);
- alerģiska reakcija (paaugstināta jutība);
- kaulu smadzeņu transplantāta atgrūšana (transplantāta treme);
- augsts urīnskābes līmenis asinīs, kas var izraisīt podagru (hiperurikēmija) (paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs);
- aknu bojājums, ko izraisa sīko vēnu nosprostošanās aknās (vēnu oklūzijas slimība);
- plaušu darbības traucējumi, kas izraisa apgrūtinātu elpošanu (elpošanas mazspēja);
- plaušu tūska un/vai šķidrums plaušās (pulmonāla edēma);
- plaušu iekaisums (intersticiāla plaušu slimība);
- izmainīta plaušu rentgenoloģiskā atradne (infiltrācija plaušās);
- asiņošana no plaušām (plaušu hemorāģija);
- skābekļa daudzuma samazināšanās plaušās (hipoksija);
- piepacelti ādas izsitumi (makulopapulozi izsitumi);
- slimība, kas izraisa kaulu blīvuma samazināšanos, padarot tos vājākus un trauslākus un paaugstinot lūzumu risku (osteoporoze);
- reakcija injekcijas vietā.

Retas blakusparādības (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

- aortas (lielā asinsvada, pa kuru asinis no sirds plūst uz ķermeni) iekaisums; skatīt 2. punktu;
- stipras sāpes kaulos, krūtīs, zarnās vai locītavās (sirpjveida šūnu anēmijas ar krīzi);
- pēkšņa, dzīvībai bīstama alerģiska reakcija (anafilaktiska reakcija);
- podagrai līdzīgas sāpes un pietūkums locītavās (pseudopodagra);
- šķidruma regulācijas izmaiņas organismā, kas var izraisīt tūska (šķidruma tilpuma traucējumi);
- ādas asinsvadu iekaisums (ādas vaskulīts);
- tumši sarkanas, paceltas, sāpīgas čūlas uz ekstremitātēm un reizēm uz sejas un kakla, kopā ar drudzi (Svīta sindroms);
- reimatoīdā artrīta pasliktināšanās;
- neparastas izmaiņas urīnā;
- samazināts kaulu blīvums;
- asins šūnu veidošanās ārpus kaulu smadzenēm (ekstramedulāra hematopoēze).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par

blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Accofil

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un uz pilnšļirces pēc „/EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C-8 °C). Nesasaldēt.

Pilnšļirci var izņemt no ledusskapja un uzglabāt istabas temperatūrā (ne augstākā par 25°C) vienu reizi maksimāli līdz 15 dienām, nepārsniedzot derīguma termiņu, kas norādīts uz marķējuma. Pēc šī perioda beigām zāles nedrīkst likt atpakaļ ledusskapī, tās jālikvidē.

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nelietojiet Accofil, ja pamanāt duļķojumu, daļiņas vai krāsas izmaiņas.

Nelieciet uzgali atpakaļ uz izmantotajām adatām, jo tā Jūs varat nejauši sadurt sevi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Accofil satur

- Aktīvā viela ir filgrastīms. Katra pilnšļirce satur 48 MV (480 mikrogramus) filgrastīma 0,5 mililitros, kas atbilst 0,96 mg/ml.
- Citas sastāvdaļas ir: etiķskābe, nātrija hidroksīds, sorbīts (E420), polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

Accofil ārējais izskats un iepakojums

Accofil ir dzidrs bezkrāsains šķīdums injekcijām vai infūzijām pilnšļircē ar pievienotu injekcijas adatu. Uz pilnšļirces korpusa ir atzīmētas 1/40 iedaļas no 0,1 līdz 1ml Katrā pilnšļircē ir 0,5 ml šķīduma.

Accofil ir pieejams iepakojumos, kas satur 1,3, 5, 7 vai 10 pilnšļirces un piestiprinātu adatas aizsargu vai bez tā un spirtu saturošas salvetes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Accord Healthcare Single Member S.A.,
64th Km National Road Athens Lamia, Schimatari,
32009, Grieķija

Lai saņemtu jebkādu informāciju par šīm zālēm, lūdzu, sazinieties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL /
NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK / ES

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica A.E.

Τηλ: +30 210 74 88 821

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta:

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<https://www.ema.europa.eu>

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

Accofil nesatur konservantus. Ņemot vērā iespējamo mikrobioloģiskā piesārņojuma risku, Accofil šļirces ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai.

Ja Accofil nejauši tiek sasaldēts uz laiku līdz 48 stundām, tā stabilitāte netiek negatīvi ietekmēta. Ja sasaldēšanas laiks ir garāks par 48 stundām vai zāles tiek sasaldētas vairāk kā vienu reizi, tās nedrīkst lietot.

Lai uzlabotu granulocītu koloniju stimulējošo faktoru izsekojamību, lietoto zāļu nosaukums (Accofil) un sērija skaidri jāreģistrē pacienta medicīniskajā dokumentācijā.

Accofil nedrīkst atšķaidīt ar nātrija hlorīda šķīdumu. Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot zemāk minētajām. Atšķaidītu filgrastīmu var adsorbēt stikls vai plastmasa, ja tas nav atšķaidīts tā, kā minēts zemāk.

Ja nepieciešams, Accofil var atšķaidīt ar 5% glikozes šķīdumu. Nekādā gadījumā nav ieteicams atšķaidīt līdz koncentrācijai, kas gatavajam šķīdumam mazāka par 0,2 MV (2 µg) ml.

Pirms lietošanas šķīdums vizuāli jāpārbauda. Drīkst lietot tikai dzidrus šķīdumus bez redzamām daļiņām.

Pacientiem, kurus ārstē ar filgrastīmu, kas atšķaidīts līdz koncentrācijai kas mazāka par 1,5 MV (15 µg) ml, jāpievieno cilvēka seruma albumīns (HSA), lai galīgā koncentrācija būtu 2 mg/ml.

Piemērs: ja galīgais injekcijas tilpums ir 20 ml un kopējā filgrastīma deva tajā ir mazāka par 30 MV (300 µg), šķīdumam jāpievieno 0,2 ml 200 mg/ml (20%) cilvēka seruma albumīna šķīdums.

Ja atšķaidīts ar 5% glikozes šķīdumu, Accofil ir saderīgs ar stiklu un daudziem plastmasas materiāliem, tajā skaitā PVH, poliolefīnu (polipropilēna un polietilēna kopolimēru) un polipropilēnu.

Pēc atšķaidīšanas:

Pierādīts, ka atšķaidīts šķīdums infūzijām ir ķīmiski un fizikāli stabils 30 stundas, uzglabājot 25°C±2°C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja šķīdumu nekavējoties

neizlieto, par tā uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs lietotājs; parasti, ja vien šķīduma atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un šim nolūkam paredzētos aseptiskos apstākļos, tā uzglabāšanas laikam no $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ temperatūrā nevajadzētu pārsniegt 30 stundas.

Pilnšļirces ar adatas aizsargu izmantošana

Adatas aizsargs nosedz adatu pēc injekcijas, lai nepieļautu saduršanos ar adatu. Tas neietekmē šļirces darbību. Spiediet virzuli lejup, un tad **stingri nospiediet** to injekcijas beigās, lai nodrošinātu, ka šļirce ir pilnībā iztukšota. Turiet ādu satvertu, līdz injekcija ir pabeigta. Turiet šļirci nekustīgi un lēnām paceliet īkšķi no virzuļa galviņas. Virzulis kopā ar īkšķi lēnām virzīsies uz augšu, un atspere atvilks adatu no injicēšanas vietas adatas drošības aizsargā.

Pilnšļirces bez adatas aizsarga izmantošana

Ievadiet devu, atbilstoši standarta protokolam.

Nelietojiet pilnšļirci, ja tā ir nomesta uz cietas virsmas.

Likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA LIETOTĀJAM

Accofil 12 MV/0,2 ml (0,6 mg/ml) šķīdums injekcijām/infūzijām pilnšļircē filgrastim

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Accofil un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Accofil lietošanas
3. Kā lietot Accofil
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Accofil
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Accofil un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Accofil

Accofil ir balto asins šūnu augšanas faktors (granulocītu koloniju stimulējošais faktors) un pieder zāļu grupai, ko sauc par citokīniem. Augšanas faktori ir olbaltumvielas, ko organismā ražo dabiski, bet tos var arī izgatavot, izmantojot biotehnoloģiju, lai izmantotu kā zāles. Accofil iedarbojas, mudinot kaulu smadzenes ražot vairāk balto asins šūnu.

Balto asins šūnu skaita samazināšanās (neitropēnija) var rasties vairāku iemeslu dēļ, un tas samazina ķermeņa spēju cīnīties ar infekciju. Accofil stimulē kaulu smadzenes, lai ātri ražotu jaunas baltās šūnas.

Accofil var lietot:

- lai palielinātu balto asins šūnu skaitu pēc ārstēšanas ar ķīmijterapiju, lai palīdzētu novērst infekcijas;
- lai palielinātu balto asins šūnu skaitu pēc kaulu smadzeņu transplantācijas, lai palīdzētu novērst infekcijas;
- pirms lielu devu ķīmijterapijas, lai kaulu smadzenes ražotu vairāk cilmes šūnu, kuras var savākt un atdot Jums pēc ārstēšanas. Tās var paņemt no Jums vai no donora. Pēc tam cilmes šūnas atgriezīsies kaulu smadzenēs un ražos asins šūnas;
- lai palielinātu balto asins šūnu skaitu, ja Jums ir smaga hroniska neitropēnija, lai palīdzētu novērst infekcijas;
- pacientiem ar progresējošu HIV infekciju, kas palīdzēs samazināt infekciju risku.

2. Kas Jums jāzina pirms Accofil lietošanas

Nelietojiet Accofil šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret filgrastīmu vai kādu citu (6. punktā „Iepakojuma saturs un cita informācija” minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Accofil lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

Pirms ārstēšanas uzsākšanas informējiet ārstu, ja Jums ir:

- sirpjveida šūnu anēmija, jo Accofil var izraisīt sirpjveida šūnu krīzi;
- osteoporoze (kaulu slimība).

Lūdzu, nekavējoties pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas ar Accofil laikā:

- Jums rodas sāpes vēdera augšdaļā kreisajā pusē, kreisajā parībā vai kreisā pleca galā (tie var būt liesas palielināšanās simptomi (splenomegālija) vai, iespējams, liesas plīsums);
- novērojat neparastu asiņošanu vai zilumus (tie var būt trombocītu skaita samazināšanās (trombocitopēnijas) ar samazinātu asins sarecēšanas spēju simptomi).
- pēkšņas alerģijas pazīmes, piemēram, izsitumi, nieze vai nātrene uz ādas, sejas, lūpu, mēles vai citu ķermeņa daļu pietūkums, elpas trūkums, sēkšana vai elpošanas traucējumi, jo tās var būt smagas alerģiskas reakcijas pazīmes (paaugstināta jutība).
- Jums rodas sejas vai potīšu pietūkums, asinis urīnā vai brūnas krāsas urīns, vai Jūs novērojat, ka urinējat mazāk nekā parasti (glomerulonefrīts).
- Jums rodas aortas (lielā asinsvada, pa kuru asinis no sirds plūst uz ķermeni) iekaisuma simptomi; par tiem retos gadījumos ziņots vēža pacientiem un veseliem donoriem. Simptomi var būt drudzis, sāpes vēderā, savārgums, muguras sāpes un paaugstināts iekaisuma marķieru līmenis. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir šie simptomi.

Atbildes reakcijas pret filgrastīmu zudums

Ja Jums ir atbildes reakcijas zudums vai nespēja saglabāt atbildes reakciju uz filgrastīma ārstēšanu, ārsts izmeklēs cēloņus, tai skaitā - vai nav radušās antiviēlas, kas neitralizē filgrastīma aktivitāti.

Ārsts var vēlēt Jūs rūpīgāk novērot, skatīt lietošanas instrukcijas 4. punktu.

Ja esat pacients ar smagu hronisku neitropēniju, pastāv asins vēža (leikoze, mielodisplastiskais sindroms (MDS)) rašanās risks. Jums ir jākonsultējas ar ārstu par asins vēža rašanās risku, kā arī par to, kādas pārbaudes Jums ir jāveic. Ja Jums rodas vai var rasties asins vēzis, Jūs nedrīkstat lietot

Accofil, ja vien ārsts nav noteicis citādi. Ja esat cilmes šūnu donors, Jūsu vecumam jābūt robežās no 16 līdz 60 gadiem.

Īpaša piesardzība, lietojot citas zāles, kas stimulē balto asins šūnu veidošanos

Accofil pieder zāļu grupai, kas stimulē balto asins šūnu veidošanos. Veselības aprūpes speciālistam vienmēr precīzi jāpieraksta, kādas zāles Jūs lietojat.

Citas zāles un Accofil

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Accofil nav pārbaudīts grūtniecēm vai sievietēm, kuras baro ar krūti.

Accofil lietošana nav ieteicama grūtniecības laikā.

Ir svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jūs:

- esat grūtniece vai barojat ar krūti;
- domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība;

- plānojat grūtniecību.

Ja Accofil lietošanas laikā iestājas grūtniecība, lūdzu, informējiet ārstu.

Ja vien ārsts Jums neliek rīkoties savādāk, Accofil lietošanas laikā pārtrauciet barot ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Accofil var būt neliela ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Šīs zāles var izraisīt reiboni. Pēc Accofil lietošanas un pirms transportlīdzekļa vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas ieteicams nogaidīt un pavērot, kā Jūs jūtaties.

Accofil satur nātriju

Šīs zāles arī satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Accofil satur sorbītu

Šīs zāles satur 50 mg sorbītu katrā ml. Sorbīts ir fruktozes avots. Ja Jums (vai Jūsu bērnam) ir iedzimta fruktozes nepanesība (IFN), kas ir rets ģenētisks traucējums, Jūs (vai Jūsu bērns) nedrīkstat saņemt šīs zāles. Pacienti ar IFN nespēj sašķelt fruktozi, kas var izraisīt smagas blakusparādības.

Pirms šo zāļu saņemšanas Jums ir jāizstāsta ārstam, ja Jums (vai Jūsu bērnam) ir IFN vai ja Jūsu bērns vairs nevar uzņemt saldus ēdienus vai dzērienus, jo tie izraisa sliktu dūšu, vemšanu vai tādas nepatīkamas blakusparādības kā vēdera uzpūšanos, krampjus vēderā vai caureju.

Alerģija pret dabīgo gumiju (lateksu). Pilnšļirces adatas vāciņš satur sausu dabīgo gumiju (lateksa atvasinājumu), kas var izraisīt smagu alerģisku reakciju.

3. Kā lietot Accofil

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam, medmāsai vai farmaceitam.

Kā tiek ievadīts Accofil un cik daudz vajadzētu lietot?

Accofil parasti ievada ikdienas injekcijas veidā audos tieši zem ādas (zināma kā subkutāna injekcija). To var ievadīt arī ikdienas lēnas injekcijas veidā vēnā (zināma kā intravenoza infūzija). Parastā deva mainās atkarībā no Jūsu slimības un ķermeņa masas. Ārsts pateiks, cik daudz Accofil Jums jālieto.

Pacienti, kam pēc ķīmijterapijas ir transplantētas kaulu smadzenes:

Pirmo Accofil devu parasti saņemsiet vismaz 24 stundas pēc ķīmijterapijas un vismaz 24 stundas pēc kaulu smadzeņu transplantācijas.

Jūs vai cilvēki, kas par Jums rūpējas, var tikt apmācīti, kā veikt subkutānas injekcijas, lai Jūs varētu turpināt ārstēšanu mājās. Tomēr Jums nevajadzētu mēģināt to darīt, ja vien veselības aprūpes speciālists vispirms nav Jūs apmācījis.

Cik ilgi jālieto Accofil?

Accofil jālieto, līdz balto asins šūnu skaits ir normāls. Lai kontrolētu balto asins šūnu skaitu organismā, Jums regulāri veiks asins analīzes. Ārsts Jums pateiks, cik ilgi jālieto Accofil.

Lietošana bērniem

Accofil terapiju izmanto bērniem, kuri saņem ķīmijterapiju vai slimo ar izteikti samazinātu balto asins šūnu skaitu (neitropēnija). Devas bērniem, kuri saņem ķīmijterapiju, ir tādas pašas kā pieaugušiem.

Informācija par zāļu patstāvīgu injicēšanu sev

Šajā punktā sniegta informācija par to, kā patstāvīgi injicēt sev Accofil. Ir svarīgi, lai Jūs nemēģinātu patstāvīgi injicēt sev zāles, ja vien ārsts vai medmāsa nav īpaši apmācījuši Jūs to darīt. Ja šaubāties par zāļu patstāvīgu injicēšanu sev vai ja Jums ir jautājumi, lūdziet palīdzību ārstam vai medmāsai.

Kā man patstāvīgi injicēt sev Accofil?

Jums būs jāinjicē zāles zemādas audos. To dēvē par subkutānu injekciju. Jums būs jāinjicē zāles katru dienu vienā un tajā pašā laikā.

Nepieciešamie piederumi

Lai veiktu sev subkutānu injekciju, Jums būs vajadzīgi šādi piederumi:

- Accofil pilnšļirce;
- spirtu vai līdzīgu līdzekli saturoša salvēte.

Kas jādara, pirms subkutānas Accofil injekcijas veikšanas?

Nodrošiniet, ka adatas uzgali paliek uz šļirces, kamēr neesat gatavs veikt injekciju.

- Izņemiet no ledusskapja Accofil pilnšļirci.
- Pārbaudiet derīguma termiņu, kas norādīts pilnšļirces marķējumā (“Derīgs līdz:”). Nelietojiet zāles, ja ir pagājusi norādītā mēneša pēdējā diena vai, ja tās ir uzglabātas ārpus ledusskapja ilgāk par 15 dienām vai kā citādi nederīgas.
- Pārbaudiet Accofil izskatu. Tam jābūt dzidram bezkrāsainam šķidrumam. Ja šķidrumā ir redzamas daļiņas, to nedrīkst lietot.
- Lai injekcija būtu vieglāka, 30 minūtes paturiet pilnšļirci istabā, lai tā sasiltu līdz istabas temperatūrai, vai dažas minūtes paturiet pilnšļirci rokā. Nesildiet Accofil nekā citādi (piemēram, **nesildiet** to mikroviļņu krāsnī vai karsta ūdens peldē).
- Rūpīgi nomazgājiet rokas.**
- Atrodiet ērtu, labi apgaismotu vietu un novietojiet visus nepieciešamos piederumus (Accofil pilnšļirci un spirtu saturošu salvēti) ērti sasniedzamā attālumā.

Kā sagatavot Accofil injekciju?

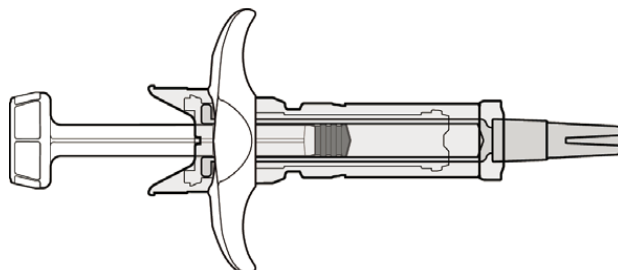
Pirms Accofil injicēšanas Jums jārikojas šādi:

Nelietojiet pilnšļirci, ja tā ir nomesta uz cietas virsmas.

1. darbība: pārbaudiet sistēmas integritāti

Pārliecinieties, ka sistēma ir neskarta/nav bojāta. Nelietojiet izstrādājumu, ja redzat kādu bojājumu (šļirces vai adatas drošības aizsargs ir salūzis) vai vaļīgas sastāvdaļas un ja adatas aizsargs pirms lietošanas ir drošības stāvoklī, kā parādīts 9. attēlā, jo tas norāda, ka sistēma jau ir lietota. Parasti izstrādājumu nedrīkst lietot, ja tā izskats neatbilst 1. attēlā parādītajam. Šādā gadījumā izmetiet izstrādājumu bioloģiski bīstamo atkritumu (asiem priekšmetiem paredzētā) tvertnē.

1. attēls.

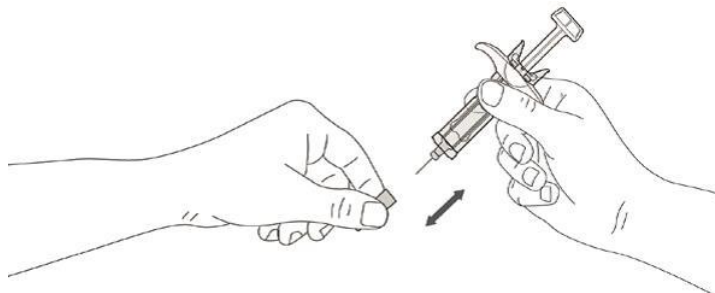


2. darbība: noņemiet adatas uzgali

- Noņemiet aizsargvāciņu, kā parādīts 2. attēlā. Turiet adatas drošības aizsarga korpusu vienā rokā ar adatas galu vērstu prom no sevis un nepieskaroties virzulim. Ar otru roku taisnā kustībā noņemiet adatas uzgali. Pēc noņemšanas izmetiet adatas uzgali bioloģiski bīstamo atkritumu (asiem priekšmetiem paredzētā) tvertnē.

2. Jūs varat ievērot pilnšļircē mazu gaisa burbuli. Jums nav nepieciešams šo burbuli izvadīt pirms injicēšanas. Šķiduma injicēšana ar gaisa burbuli nav bīstama.
3. Šļircē var būt vairāk šķidruma, nekā Jums nepieciešams. Izmantojiet skalas uz šļirces cilindra, lai noregulētu pareizo, ārstā parakstīto Accofil devu. Izstūmiet nevajadzīgo šķidrumu, nospiežot virzuli līdz ciparam (ml) uz šļirces, kas atbilst parakstītajai devai.
4. Vēlreiz pārbaudiet šļirci, lai pārliecinātos, ka tajā ir pareizā Accofil deva.
5. Tagad Jūs varat lietot pilnšļirci.

2. attēls.

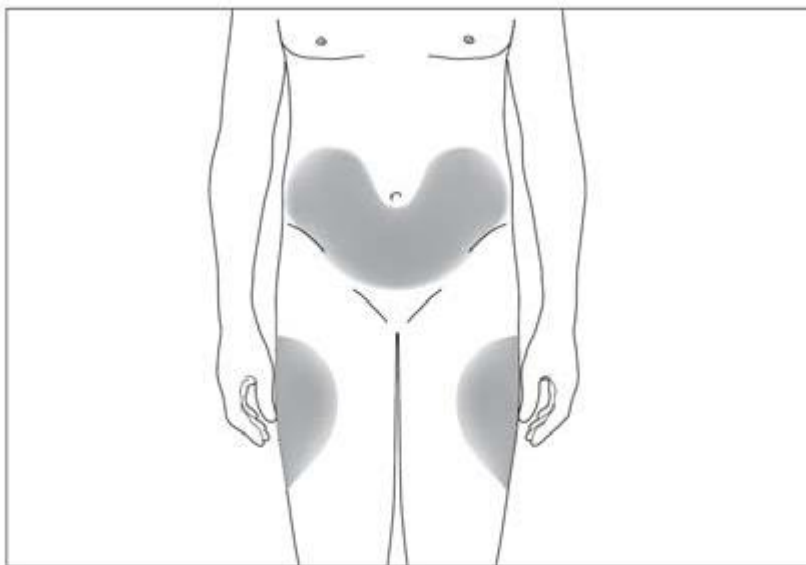


Kurā ķermeņa daļā var injicēt zāles?

Piemērotākās ķermeņa daļas, kurās var patstāvīgi injicēt sev zāles, ir šādas:

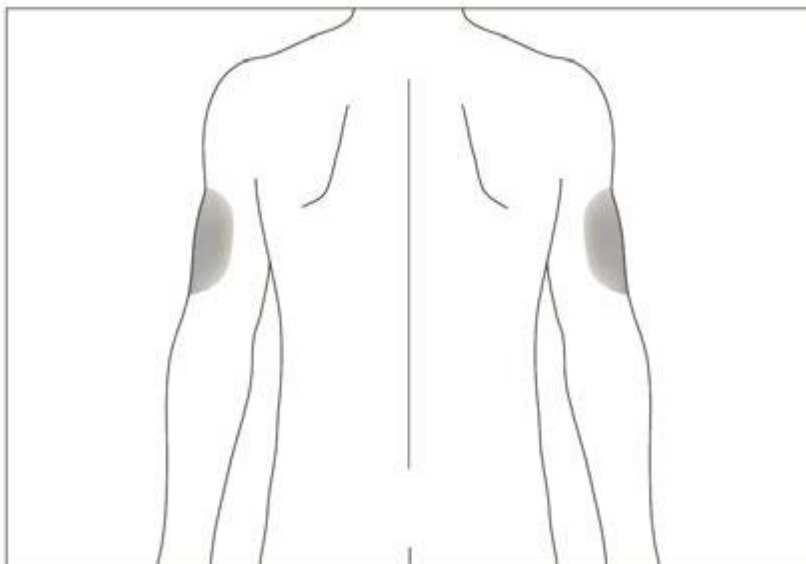
- augšstilbu augšējā daļa;
- vēders, izņemot zonu ap nabu (skatīt 3. attēlu).

3. attēls.



Ja zāles Jums injicē kāds cits, var izmantot arī augšdelmu aizmugurējo daļu (skatīt 4. attēlu).

4. attēls.



Labāk ir katru dienu mainīt injekcijas vietu, lai izvairītos no sāpīguma, injicējot zāles vienā un tajā pašā vietā.

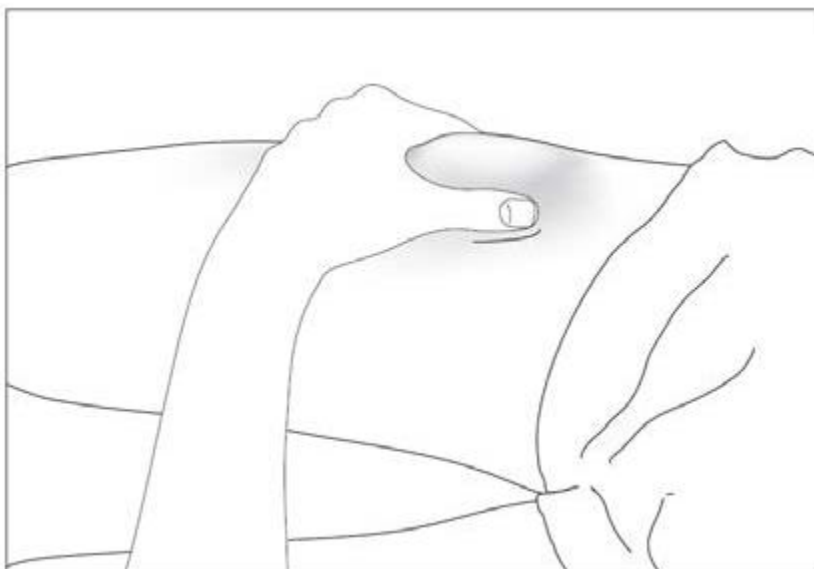
3. darbība: ievietojiet adatu

- Ar vienu roku viegli saspiediet ādu injekcijas vietā;
- Ar otru roku ievietojiet adatu injekcijas vietā (45-90 grādu leņķī), nepieskaroties virzuļa galviņai. (skatīt 6. un 7. attēlu)

Kā injicēt zāles?

Dezinficējiet injekcijas vietu ar spirtu saturošās salvetes palīdzību un satveriet ādu starp īkšķi un rādītājpirkstu, nespiežot to (skatīt 5. attēlu).

5. attēls.

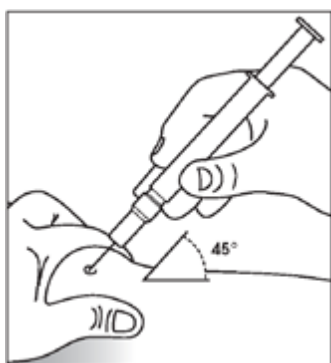


Pilnšļirce bez adatas aizsarga

- Pilnībā ievadiet adatu ādā, kā rādījusi medmāsa vai ārsts (skatīt 6. attēlu).
- Viegli atvelciet atpakaļ virzuli, lai pārliecinātos, ka adata nav iedurta asinsvadā. Ja šļircē parādās asinis, izvelciet adatu un ievadiet zemādā citā vietā.

- c. Pastāvīgi turot ādu satvertu, lēnām un vienmērīgi nospiediet virzuli, kamēr ir ievadīta visa deva, un virzuli vairs nav iespējams nospiegt. Nenoņemiet spiedienu no virzuļa!
- d. Injicējiet tikai tādu devu, kādu Jums noteicis ārsts.
- e. Pēc šķidruma injekcijas izņemiet adatu, nenoņemot spiedienu no virzuļa un atlaidiet ādu.
- f. Ielieciet lietoto šļirci necaurduramā tvertnē. Katru šļirci izmantojiet tikai vienai injekcijai.

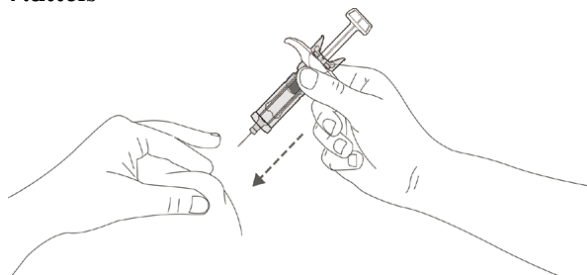
6.attēls.



Pilnšļirce ar adatas aizsargu

- Pilnībā ievadiet adatu ādā, kā rādījusi medmāsa vai ārsts.
- Viegli atvelciet atpakaļ virzuli, lai pārliecinātos, ka adata nav iedurta asinsvadā. Ja šļircē parādās asinis, izvelciet adatu un ievadiet zemādā citā vietā.
- Injicējiet tikai tādu devu, kādu Jums noteicis ārsts, ievērojot tālāk sniegtos norādījumus.

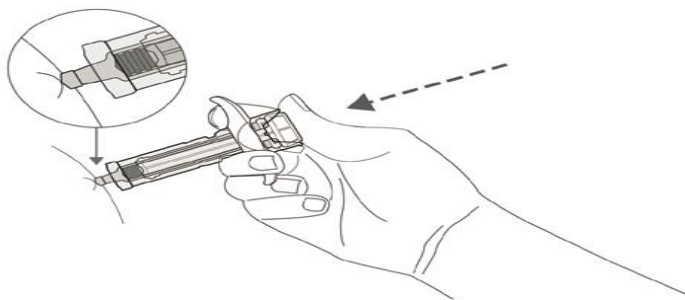
7.attēls



4. darbība: injekcija

Novietojot īkšķi uz virzuļa galviņas. Spiediet virzuli lejup, un tad **stingri nospiediet** to injekcijas beigās, lai nodrošinātu, ka šļirce ir pilnībā iztukšota (skatīt 8. attēlu). Turiet ādu satvertu, līdz injekcija ir pabeigta.

8. attēls

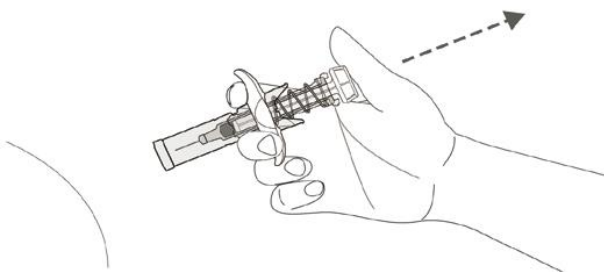


5. darbība: adatu dūriena aizsardzība

Kad virzulis būs pilnībā nospiests, aktivizēsies drošības sistēma:

- turiet šļirci nekustīgi un lēnām paceliet īkšķi no virzuļa galviņas;
- virzulis kopā ar īkšķi lēnām virzīsies uz augšu, un atspere atvilks adatu no injicēšanas vietas adatas drošības aizsargu (skatīt 9. attēlu).

9. attēls.



Atcerieties

Ja Jums ir jebkādas problēmas, droši lūdziet palīdzību un padomu ārstam vai medmāsai.

Izlietoto šļircu likvidēšana

Adatas aizsargs novērš adatas dūriena ievainojumus pēc šļircs lietošanas un tāpēc speciāli piesardzības pasākumi likvidēšanai nav nepieciešami. Izmetiet šļirci pēc ārsta, medmāsas vai farmaceita norādījumiem.

Ja esat lietojis Accofil vairāk nekā noteikts

Nepalīdiniet ārsta nozīmēto devu. Ja Jums šķiet, ka esat injicējis vairāk nekā noteikts, sazinieties ar ārstu, cik ātri vien iespējams.

Ja esat aizmirsis lietot Accofil

Ja esat izlaidis injekciju vai injicējis pārāk maz zāļu, sazinieties ar ārstu pēc iespējas ātrāk. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu izlaisto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, medmāsai vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Lūdzu, nekavējoties pastāstiet ārstam ārstēšanas laikā:

- ja Jums rodas alerģiska reakcija, tajā skaitā vājums, pazemināts asinsspiediens, apgrūtināta elpošana, sejas pietūkums (anafilakse), izsitumi uz ādas, niezoši izsitumi (nātrene), sejas, lūpu, mutes, mēles vai rīkles pietūkums (angioneirotiskā tūska) vai elpas trūkums (aizdusa).

- Paaugstināta jutība ir bieži sastopama pacientiem ar vēzi;
- ja Jums ir klepus, drudzis un apgrūtināta elpošana (aizdusa), jo tā var būt akūta respiratora distresa sindroma pazīme (*Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS*).
- ja Jums rodas nieru bojājums (glomerulonefrīts). Pacientiem, kuri lietoja filgrastimu, novērots nieru bojājums. Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas sejas vai potīšu pietūkums, asinis urīnā vai brūnas krāsas urīns, vai Jūs novērojat, ka urinējat mazāk nekā parasti.
- ja Jums ir sāpes kreisajā pusē vēdera augšdaļā (vēderā), sāpes kreisajā paribē vai pleca galā, jo var būt izmaiņas liesā (liesas palielināšanās (splenomegālija) vai liesas plīsums);
- ja Jums ārstē smagu hronisku neitropēniju, un Jums ir asinis urīnā (hematūrija). Ja Jums rodas šī blakusparādība vai urīnā konstatē olbaltumvielas (proteinūrija), ārsts var regulāri pārbaudīt Jūsu urīnu;
- ja Jums ir viena vai vairākas no minētajām nevēlamajām blakusparādībām: tūskas, kas varētu būt saistītas ar retāku ūdens izdalīšanu, apgrūtināta elpošana, palielināts vēdera apkārtmērs un smaguma sajūta vēderā, nogurums. Šie simptomi parasti progresē ātri.

Tie varētu būt stāvokļa simptomi, ko sauc par kapilāru palielinātas caurlaidības sindromu un kas izraisa asins noplūdi caur mazajiem asinsvadiem audos, un ir nepieciešama steidzama medicīniska palīdzība.

- ja Jums ir kāds no šiem simptomiem:
 - drudzis, drebuļi vai salšanas sajūta, paātrināta sirdsdarbība, apjukums vai dezorientācija, elpas trūkums, lielas sāpes vai diskomforta sajūta un mitra vai sviedraina āda.

Tie var būt stāvokļa, ko sauc par „sepsi” simptomi (pazīstams arī ar nosaukumu „asins saindēšanās”) - tā ir smaga infekcija ar visa ķermeņa iekaisuma reakciju, kas var būt bīstama dzīvībai un kam nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība.

Bieži sastopama Accofil blakusparādība ir sāpes muskuļos vai kaulos (skeleta-muskuļu sāpes), kuras iespējams remdēt ar standarta pretsāpju zālēm (analgētiskajiem līdzekļiem). Pacientiem pēc cilmes šūnu vai kaulu smadzeņu transplantācijas var rasties transplantāta treme (*Graft versus host disease, GvHD*) - tā ir donora šūnu reakcija pret transplantāta saņēmēju; pazīmes un simptomi ietver izsitumus uz delnām vai pēdām un čūliņu veidošanos mutes dobumā, zarnu traktā, aknās, uz ādas, acīs, plaušās, makstī un locītavās.

Veseliem cilmes šūnu donoriem ir leukocītu skaita palielināšanās (leikocitoze) un trombocītu skaita samazināšanās, mazinot asins recēšanas spēju (trombocitopēnija). Ārsts kontrolēs šīs parādības.

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- vemšana;
- slikta dūša;
- neparasta matu izkrišana vai mati kļūst plānāki (alopēcija);
- nogurums (nespēks);
- gremošanas trakta gļotādas sāpīgums un pietūkums no mutes dobuma līdz anālajai atverei (gļotādas iekaisums);
- samazināts trombocītu skaits, kas samazina asins recēšanas spēju (trombocitopēnija);
- samazināts sarkano asins šūnu skaits (anēmija);
- drudzis (pireksija);
- galvassāpes;
- caureja.

Biežas blakusparādības (var skart 1 no 10 cilvēkiem):

- plaušu iekaisums (bronhīts);
- augšējo elpceļu infekcija;
- urīnceļu infekcija;

- samazināta ēstgriba;
- miega traucējumi (bezmiegs);
- reibonis;
- samazināta jūtīguma sajūta, īpaši ādā (hipoestēzija);
- tirpšana vai nejutīgums plaukstās vai pēdās (parestēzija);
- zems asinsspiediens (hipotensija);
- augsts asinsspiediens (hipertensija);
- klepus;
- asiņu atklepošana (hemoptīze);
- sāpes mutē un rīklē (orofaringeālas sāpes);
- deguna asiņošana;
- aizcietējums;
- sāpīga mutes gļotāda;
- aknu palielināšanās (hepatomegālija);
- nieze;
- ādas apsārtums (eritēma);
- muskuļu spazmas;
- sāpes urinācijas laikā (dizūrija);
- sāpes krūtīs;
- sāpes;
- vispārējs vājums (astēnija);
- vispārēja slikta pašsajūta (savārgums);
- plauktu un pēdu tūska (perifēra tūska)
- noteiktu enzīmu līmeņa paaugstināšanās asinīs;
- asins bioķīmisko rādītāju izmaiņas;
- ar asins pārliešanu saistīta reakcija.

Retākas blakusparādības (var skart līdz 1 no 1 00 cilvēkiem):

- balto asins šūnu skaita palielināšanās (leikocitoze);
- alerģiska reakcija (paaugstināta jutība);
- kaulu smadzeņu transplantāta atgrūšana (transplantāta treme);
- augsts urīnskābes līmenis asinīs, kas var izraisīt podagru (hiperurikēmija) (paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs);
- aknu bojājums, ko izraisa sīko vēnu nosprostošanās aknās (vēnu oklūzijas slimība);
- plaušu darbības traucējumi, kas izraisa apgrūtinātu elpošanu (elpošanas mazspēja);
- plaušu tūska un/vai šķidrums plaušās (pulmonāla edēma);
- plaušu iekaisums (intersticiāla plaušu slimība);
- izmainīta plaušu rentgenoloģiskā atradne (infiltrācija plaušās);
- asiņošana no plaušām (plaušu hemorāģija);
- skābekļa daudzuma samazināšanās plaušās (hipoksija);
- piepacelti ādas izsitumi (makulopapulozi izsitumi);
- slimība, kas izraisa kaulu blīvuma samazināšanos, padarot tos vājākus un trauslākus un paaugstinot lūzumu risku (osteoporoze);
- reakcija injekcijas vietā.

Retas blakusparādības (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

- aortas (lielā asinsvada, pa kuru asinis no sirds plūst uz ķermeni) iekaisums; skatīt 2. punktu;
- stipras sāpes kaulos, krūtīs, zarnās vai locītavās (sīrpjveida šūnu anēmijas ar krīzi);
- pēkšņa, dzīvībai bīstama alerģiska reakcija (anafilaktiska reakcija);
- podagrai līdzīgas sāpes un pietūkums locītavās (pseudopodagra);
- šķidruma regulācijas izmaiņas organismā, kas var izraisīt tūska (šķidruma tilpuma traucējumi);
- ādas asinsvadu iekaisums (ādas vaskulīts);
- tumši sarkanas, paceltas, sāpīgas čūlas uz ekstremitātēm un reizēm uz sejas un kakla, kopā ar drudzi (Svīta sindroms);

- reimatoīdā artrīta pasliktināšanās;
- neparastas izmaiņas urīnā;
- samazināts kaulu blīvums;
- asins šūnu veidošanās ārpus kaulu smadzenēm (ekstramedulāra hematopoēze).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā** minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Accofil

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un uz pilnšļirces pēc „/EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C). Nesasaldēt.

Pilnšļirci var izņemt no ledusskapja un uzglabāt istabas temperatūrā (ne augstākā par 25°C) vienu reizi maksimāli līdz 15 dienām, nepārsniedzot derīguma termiņu, kas norādīts uz marķējuma. Pēc šī perioda beigām zāles nedrīkst likt atpakaļ ledusskapī, tās jālikvidē.

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nelietot Accofil, ja pamanāt duļķojumu, daļiņas vai krāsas izmaiņas.

Nelieciet uzgali atpakaļ uz izmantotajām adatām, jo tā Jūs varat nejauši sadurt sevi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Accofil satur

- Aktīvā viela ir filgrastīms. Katra pilnšļirce satur 12 MV (120 mikrogramus) filgrastīma 0,2 mililitros, kas atbilst 0,6 mg/ml.
- Citas sastāvdaļas ir: etiķskābe, nātrija hidroksīds, sorbīts (E420), polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

Accofil ārējais izskats un iepakojums

Accofil ir dzidrs bezkrāsains šķīdums injekcijām vai infūzijām pilnšļircē ar pievienotu injekcijas adatu. Uz pilnšļirces korpusa ir atzīmētas 1/40 iedaļas no 0,1 līdz 1ml. Katrā pilnšļircē ir 0,2 ml šķīduma.

Accofil ir pieejams iepakojumos, kas satur 1,3, 5, 7 vai 10 pilnšļirces un piestiprinātu adatas aizsargu vai bez tā un spirtu saturošas salvetes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Accord Healthcare Single Member S.A.,
64th Km National Road Athens Lamia, Schimatari,
32009, Grieķija

Lai saņemtu jebkādu informāciju par šīm zālēm, lūdzu, sazinieties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL /
NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK / ES

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

EL
Win Medica A.E.
Τηλ: +30 210 74 88 821

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta:

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<https://www.ema.europa.eu>

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

Accofil nesatur konservantus. Ņemot vērā iespējamo mikrobioloģiskā piesārņojuma risku, Accofil šļirces ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai.

Ja Accofil nejauši tiek sasaldēts uz laiku līdz 48 stundām, tā stabilitāte netiek negatīvi ietekmēta. Ja sasaldēšanas laiks ir garāks par 48 stundām vai zāles tiek sasaldētas vairāk kā vienu reizi, tās nedrīkst lietot.

Lai uzlabotu granulocītu koloniju stimulējošo faktoru izsekojamību, lietoto zāļu nosaukums (Accofil) un sērija skaidri jāreģistrē pacienta medicīniskajā dokumentācijā.

Accofil nedrīkst atšķaidīt ar nātrija hlorīda šķīdumu. Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot zemāk minētajām. Atšķaidītu filgrastimu var adsorbēt stikls vai plastmasa, ja tas nav atšķaidīts tā, kā minēts zemāk.

Ja nepieciešams, Accofil var atšķaidīt ar 5% glikozes šķīdumu. Nekādā gadījumā nav ieteicams atšķaidīt līdz koncentrācijai, kas gatavajam šķīdumam ir mazāka par 0,2 MV (2 µg) ml.

Pirms lietošanas šķīdums vizuāli jāpārbauda. Drīkst lietot tikai dzidrus šķīdumus bez redzamām daļiņām.

Pacienti, kurus ārstē ar filgrastīmu, kas atšķaidīts līdz koncentrācijai kas mazāka par 1,5 MV (15 µg) ml, jāpievieno cilvēka seruma albumīns (HSA), lai galīgā koncentrācija būtu 2 mg/ml.

Piemērs: ja galīgais injekcijas tilpums ir 20 ml un kopējā filgrastīma deva tajā ir mazāka par 30 MV (300 µg), šķīdumam jāpievieno 0,2 ml 200 mg/ml (20%) cilvēka seruma albumīna šķīdums.

Ja atšķaidīts ar 5% glikozes šķīdumu, Accofil ir saderīgs ar stiklu un daudziem plastmasas materiāliem, tajā skaitā PVH, poliolefīnu (polipropilēna un polietilēna kopolimēru) un polipropilēnu.
Pēc atšķaidīšanas

Pierādīts, ka atšķaidīts šķīdums infūzijām ir ķīmiski un fizikāli stabils 30 stundas, uzglabājot $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja šķīdumu nekavējoties neizlieto, par tā uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs lietotājs; parasti, ja vien šķīduma atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un šim nolūkam paredzētos aseptiskos apstākļos, tā uzglabāšanas laikam $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ temperatūrā nevajadzētu pārsniegt 30 stundas.

Pilnšļirces ar adatas aizsargu izmantošana

Adatas aizsargs nosedz adatu pēc injekcijas, lai nepieļautu saduršanos ar adatu. Tas neietekmē šļirces darbību. Spiediet virzuli lejup, un tad **stingri nospiediet** to injekcijas beigās, lai nodrošinātu, ka šļirce ir pilnībā iztukšota. Turiet ādu satvertu, līdz injekcija ir pabeigta. Turiet šļirci nekustīgi un lēnām paceliet īkšķi no virzuļa galviņas. Virzulis kopā ar īkšķi lēnām virzīsies uz augšu, un atspere atvilks adatu no injicēšanas vietas adatas drošības aizsargā.

Pilnšļirces bez adatas aizsarga izmantošana

Ievadiet devu, atbilstoši standarta protokolam.

Nelietojiet pilnšļirci, ja tā ir nomesta uz cietas virsmas.

Likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA LIETOTĀJAM

**Accofil 70 MV/0, 73 ml (0,96 mg/ml) šķīdums injekcijām/infūzijām pilnšlircē
Filgrastim**

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Accofil un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Accofil lietošanas
3. Kā lietot Accofil
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Accofil
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Accofil un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Accofil

Accofil ir balto asins šūnu augšanas faktors (granulocītu koloniju stimulējošais faktors) un pieder zāļu grupai, ko sauc par citokīniem. Augšanas faktori ir olbaltumvielas, ko organismā ražo dabiski, bet tos var arī izgatavot, izmantojot biotehnoloģiju, lai izmantotu kā zāles. Accofil iedarbojas, mudinot kaulu smadzenes ražot vairāk balto asins šūnu.

Balto asins šūnu skaita samazināšanās (neitropēnija) var rasties vairāku iemeslu dēļ, un tas samazina ķermeņa spēju cīnīties ar infekciju. Accofil stimulē kaulu smadzenes, lai ātri ražotu jaunas baltās šūnas. Accofil var lietot:

- lai palielinātu balto asins šūnu skaitu pēc ārstēšanas ar ķīmijterapiju, lai palīdzētu novērst infekcijas;
- lai palielinātu balto asins šūnu skaitu pēc kaulu smadzeņu transplantācijas, lai palīdzētu novērst infekcijas;
- pirms lielu devu ķīmijterapijas, lai kaulu smadzenes ražotu vairāk cilmes šūnu, kuras var savākt un atdot Jums pēc ārstēšanas. Tās var paņemt no Jums vai no donora. Pēc tam cilmes šūnas atgriezīsies kaulu smadzenēs un ražos asins šūnas;
- lai palielinātu balto asins šūnu skaitu, ja Jums ir smaga hroniska neitropēnija, lai palīdzētu novērst infekcijas;
- pacientiem ar progresējošu HIV infekciju, kas palīdzēs samazināt infekciju risku.

2. Kas Jums jāzina pirms Accofil lietošanas

Nelietojiet Accofil šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret filgrastīmu vai kādu citu (6. punktā „Iepakojuma saturs un cita informācija” minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Accofil lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

Pirms ārstēšanas uzsākšanas informējiet ārstu, ja Jums ir:

- sirpjveida šūnu anēmija, jo Accofil var izraisīt sirpjveida šūnu krīzi;
- osteoporoze (kaulu slimība).

Lūdzu, nekavējoties pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas ar Accofil laikā:

- Jums rodas sāpes vēdera augšdaļā kreisajā pusē, kreisajā parībā vai kreisā pleca galā (tie var būt liesas palielināšanās simptomi (splenomegālija) vai, iespējams, liesas plīsums);
- novērojat neparastu asiņošanu vai zilumus (tie var būt trombocītu skaita samazināšanās (trombocitopēnijas) ar samazinātu asins sarecēšanas spēju simptomi).
- pēkšņas alerģijas pazīmes, piemēram, izsitumi, nieze vai nātrene uz ādas, sejas, lūpu, mēles vai citu ķermeņa daļu pietūkums, elpas trūkums, sēkšana vai elpošanas traucējumi, jo tās var būt smagas alerģiskas reakcijas pazīmes (paaugstināta reakcija).
- Jums rodas sejas vai potīšu pietūkums, asinis urīnā vai brūnas krāsas urīns, vai Jūs novērojat, ka urinējat mazāk nekā parasti (glomerulonefrīts).
- Jums rodas aortas (lielā asinsvada, pa kuru asinis no sirds plūst uz ķermeni) iekaisuma simptomi; par tiem retos gadījumos ziņots vēža pacientiem un veseliem donoriem. Simptomi var būt drudzis, sāpes vēderā, savārgums, muguras sāpes un paaugstināts iekaisuma marķieru līmenis. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir šie simptomi.

Atbildes reakcijas pret filgrastīmu zudums

Ja Jums ir atbildes reakcijas zudums vai nespēja saglabāt atbildes reakciju uz filgrastīma ārstēšanu, ārsts izmeklēs cēloņus, tai skaitā - vai nav radušās antivielas, kas neitralizē filgrastīma aktivitāti. Ārsts var vēlēt Jūs rūpīgāk novērot, skatīt lietošanas instrukcijas 4. punktu.

Ja esat pacients ar smagu hronisku neitropēniju, pastāv asins vēža (leikoze, mielodisplastiskais sindroms (MDS)) rašanās risks. Jums ir jākonsultējas ar ārstu par asins vēža rašanās risku, kā arī par to, kādas pārbaudes Jums ir jāveic. Ja Jums rodas vai var rasties asins vēzis, Jūs nedrīkstat lietot

Accofil, ja vien ārsts nav noteicis citādi.

Ja esat cilmes šūnu donors, Jūsu vecumam jābūt robežās no 16 līdz 60 gadiem.

Īpaša piesardzība, lietojot citas zāles, kas stimulē balto asins šūnu veidošanos

Accofil pieder zāļu grupai, kas stimulē balto asins šūnu veidošanos. Veselības aprūpes speciālistam vienmēr precīzi jāpieraksta, kādas zāles Jūs lietojat.

Citas zāles un Accofil

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Accofil nav pārbaudīts grūtniecēm un sievietēm, kuras baro ar krūti.

Accofil lietošana nav ieteicama grūtniecības laikā.

Ir svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jūs:

- esat grūtniece vai barojat ar krūti;
- domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība;

- plānojat grūtniecību.

Ja Accofil lietošanas laikā iestājas grūtniecība, lūdzu, informējiet ārstu.

Ja vien ārsts Jums neliek rīkoties savādāk, Accofil lietošanas laikā pārtrauciet barot ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Accofil var būt maza ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Šīs zāles var izraisīt reiboni. Pēc Accofil lietošanas un pirms transportlīdzekļa vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas ieteicams nogaidīt un pavērot, kā Jūs jūtaties.

Accofil satur nātriju

Šīs zāles arī satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Accofil satur sorbītu

Šīs zāles satur 50 mg sorbītu katrā ml. Sorbīts ir fruktozes avots. Ja Jums (vai Jūsu bērnam) ir iedzimta fruktozes nepanesība (hereditary fructose intolerance – HFI), kas ir rets ģenētisks traucējums, Jūs (vai Jūsu bērns) nedrīkstat saņemt šīs zāles. Pacienti ar HFI nespēj sašķelt fruktozi, kas var izraisīt smagas blakusparādības.

Pirms šo zāļu saņemšanas Jums ir jāizstāsta ārstam, ja Jums (vai Jūsu bērnam) ir HFI vai ja Jūsu bērns vairs nevar uzņemt saldus ēdienus vai dzērienus, jo tie izraisa sliktu dūšu, vemšanu vai tādas nepatīkamas blakusparādības kā vēdera uzpūšanos, krampjus vēderā vai caureju.

Alerģija pret dabīgo gumiju (lateksu). Pilnšļirces adatas vāciņš satur sausu dabīgo gumiju (lateksa atvairinājumu), kas var izraisīt alerģisku reakciju;

3. Kā lietot Accofil

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam, medmāsai vai farmaceitam.

Kā tiek ievadīts Accofil un cik daudz vajadzētu lietot?

Accofil parasti ievada ikdienas injekcijas veidā audos tieši zem ādas (zināma kā subkutāna injekcija). To var ievadīt arī ikdienas lēnas injekcijas veidā vēnā (zināma kā intravenoza infūzija). Parastā deva mainās atkarībā no Jūsu slimības un ķermeņa masas. Ārsts pateiks, cik daudz Accofil Jums jālieto.

Pacienti, kam pēc ķīmijterapijas ir transplantētas kaulu smadzenes:

Pirmo Accofil devu parasti saņemsiet vismaz 24 stundas pēc ķīmijterapijas un vismaz 24 stundas pēc kaulu smadzeņu transplantācijas.

Jūs vai cilvēki, kas par Jums rūpējas, var tikt apmācīti, kā veikt subkutānas injekcijas, lai Jūs varētu turpināt ārstēšanu mājās. Tomēr Jums nevajadzētu mēģināt to darīt, ja vien veselības aprūpes speciālists vispirms nav Jūs apmācījis.

Cik ilgi jālieto Accofil?

Accofil jālieto, līdz balto asins šūnu skaits ir normāls. Lai kontrolētu balto asins šūnu skaitu organismā, Jums regulāri veiks asins analīzes. Ārsts Jums pateiks, cik ilgi jālieto Accofil.

Lietošana bērniem

Accofil terapiju izmanto bērniem, kuri saņem ķīmijterapiju vai slimo ar izteikti samazinātu balto asins

šūnu skaitu (neitropēnija). Devas bērniem, kuri saņem ķīmijterapiju, ir tādas pašas kā pieaugušiem.

Informācija par zāļu patstāvīgu injicēšanu sev

Šajā punktā sniegta informācija par to, kā patstāvīgi injicēt sev Accofil. Ir svarīgi, lai Jūs nemēģinātu patstāvīgi injicēt sev zāles, ja vien ārsts vai medmāsa nav īpaši apmācījuši Jūs to darīt. Ja šaubāties par zāļu patstāvīgu injicēšanu sev vai ja Jums ir jautājumi, lūdziet palīdzību ārstam vai medmātai.

Kā man patstāvīgi injicēt sev Accofil?

Jums būs jāinjicē zāles zemādas audos. To dēvē par subkutānu injekciju. Jums būs jāinjicē zāles katru dienu vienā un tajā pašā laikā.

Nepieciešamie piederumi

Lai veiktu sev subkutānu injekciju, Jums būs vajadzīgi šādi piederumi:

- Accofil pilnšļirce;
- spirtu vai līdzīgu līdzekli saturoša salvēte.

Kas jādara, pirms subkutānas Accofil injekcijas veikšanas?

Nodrošiniet, ka adatas uzgalis paliek uz šļirces, kamēr neesat gatavs veikt injekciju.

- Izņemiet no ledusskapja Accofil pilnšļirci.
- Pārbaudiet derīguma termiņu, kas norādīts pilnšļirces marķējumā (“Derīgs līdz:”). Nelietojiet zāles, ja ir pagājusi norādītā mēneša pēdējā diena vai, ja tās ir uzglabātas ārpus ledusskapja ilgāk par 15 dienām vai kā citādi nederīgas.
- Pārbaudiet Accofil izskatu. Tam jābūt dzidram bezkrāsainam šķidrumam. Ja šķidrumā ir redzamas daļiņas, to nedrīkst lietot.
- Lai injekcija būtu vieglāka, 30 minūtes paturiet pilnšļirci istabā, lai tā sasiltu līdz istabas temperatūrai, vai dažas minūtes paturiet pilnšļirci rokā. Nesildiet Accofil nekā citādi (piemēram, **nesildiet** to mikroviļņu krāsnī vai karsta ūdens peldē).
- Rūpīgi nomazgājiet rokas.**
- Atrodiet ērtu, labi apgaismotu vietu un novietojiet visus nepieciešamos piederumus (Accofil pilnšļirci un spirtu saturošu salveti) ērti sasniedzamā attālumā.

Kā sagatavot Accofil injekciju?

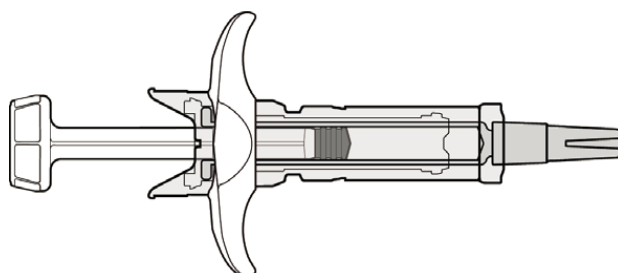
Pirms Accofil injicēšanas Jums jārikojas šādi:

Nelietojiet pilnšļirci, ja tā ir nomesta uz cietas virsmas.

1. darbība: pārbaudiet sistēmas integritāti

Pārliecinieties, ka sistēma ir neskarta/nav bojāta. Nelietojiet izstrādājumu, ja redzat kādu bojājumu (šļirces vai adatas drošības aizsargs ir salūzis) vai vaļīgas sastāvdaļas un ja adatas aizsargs pirms lietošanas ir drošības stāvoklī, kā parādīts 9. attēlā, jo tas norāda, ka sistēma jau ir lietota. Parasti izstrādājumu nedrīkst lietot, ja tā izskats neatbilst 1. attēlā parādītajam. Šādā gadījumā izmetiet izstrādājumu bioloģiski bīstamo atkritumu (asiem priekšmetiem paredzētā) tvertnē.

1. attēls.

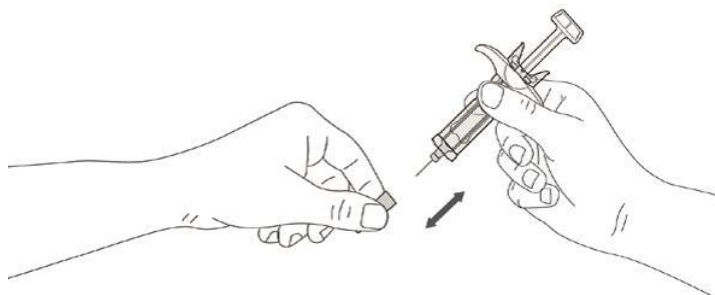


2. darbība: noņemiet adatas uzgali

- Noņemiet aizsargvāciņu, kā parādīts 2. attēlā. Turiet adatas drošības aizsarga korpusu vienā rokā ar adatas galu vērstu prom no sevis un nepieskaroties virzulim. Ar otru roku taisnā kustībā

- noņemiet adatas uzgali. Pēc noņemšanas izmetiet adatas uzgali bioloģiski bīstamo atkritumu (asiem priekšmetiem paredzētā) tvertnē.
2. Jūs varat ievērot pilnšļircē mazu gaisa burbuli. Jums nav nepieciešams šo burbuli izvadīt pirms injicēšanas. Šķidruma injicēšana ar gaisa burbuli nav bīstama.
 3. Šļircē var būt vairāk šķidruma, nekā Jums nepieciešams. Izmantojiet skalu uz šļirces cilindra, lai noregulētu pareizo, ārsta parakstīto Accofil devu. Izstūmiet nevajadzīgo šķidrumu, nospiežot virzuli līdz ciparam (ml) uz šļirces, kas atbilst parakstītajai devai.
 4. Vēlreiz pārbaudiet šļirci, lai pārliecinātos, ka tajā ir pareizā Accofil deva.
 5. Tagad Jūs varat lietot pilnšļirci.

2. attēls.

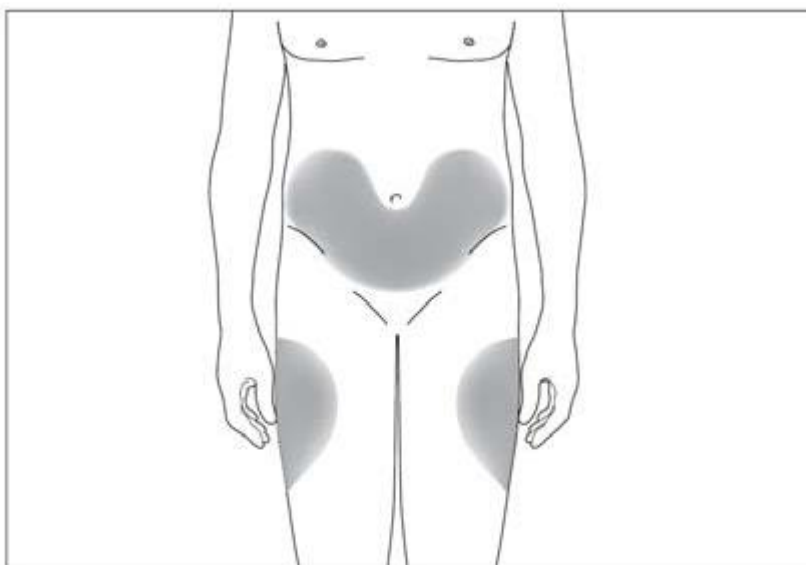


Kurā ķermeņa daļā var injicēt zāles?

Piemērotākās ķermeņa daļas, kurās var patstāvīgi injicēt sev zāles, ir šādas:

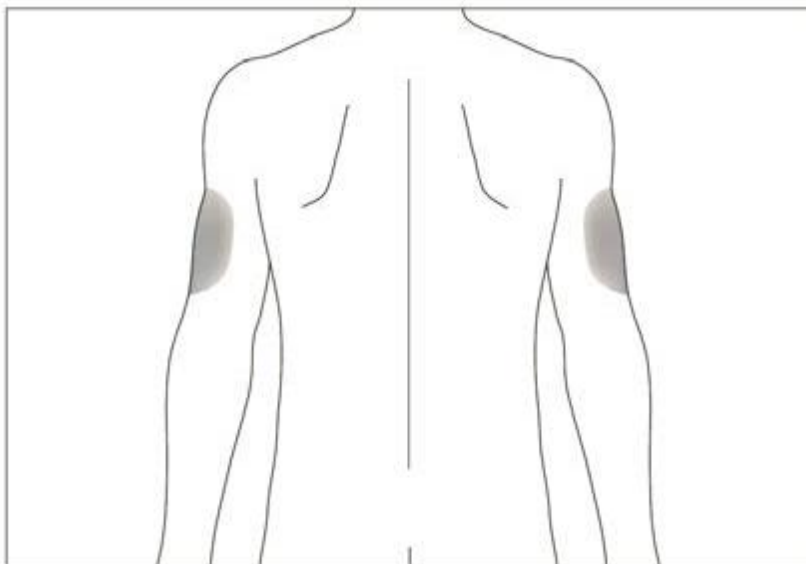
- augšstilbu augšējā daļa;
- vēders, izņemot zonu ap nabu (skatīt 3. attēlu).

3. attēls.



Ja zāles Jums injicē kāds cits, var izmantot arī augšdelmu aizmugurējo daļu (skatīt 4. attēlu).

4. attēls.



Labāk ir katru dienu mainīt injekcijas vietu, lai izvairītos no sāpīguma, injicējot zāles vienā un tajā pašā vietā.

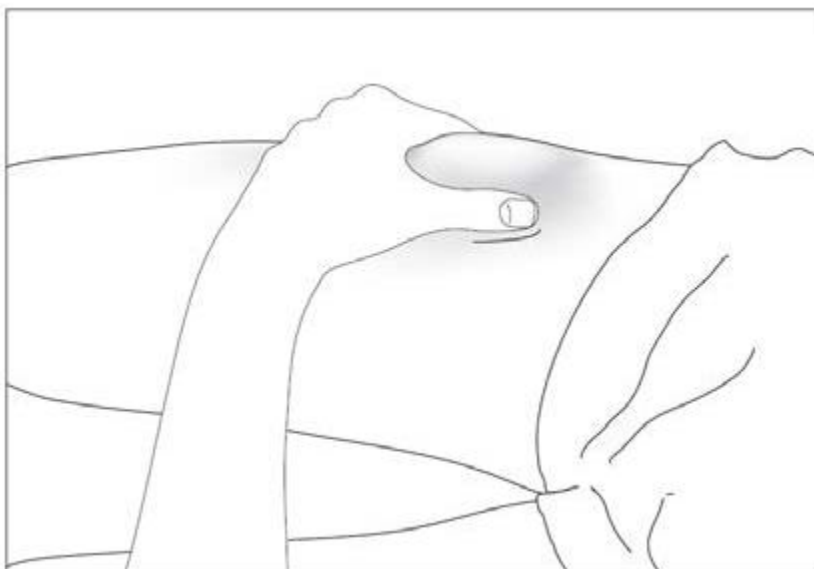
3. darbība: ievietojiet adatu

- Ar vienu roku viegli saspiediet ādu injekcijas vietā;
- Ar otru roku ievietojiet adatu injekcijas vietā (45-90 grādu leņķī), nepieskaroties virzuļa galviņai. (skatīt 6. un 7. attēlu)

Kā injicēt zāles?

Dezinficējiet injekcijas vietu ar spirtu saturošās salvetes palīdzību un satveriet ādu starp īkšķi un rādītājpirkstu, nesaspiežot to (skatīt 5. attēlu).

5. attēls.

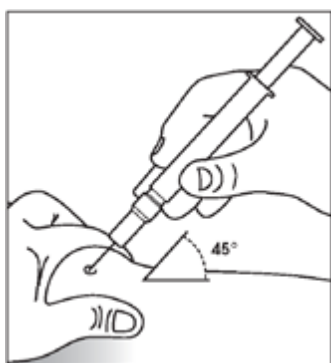


Pilnšļirce bez adatas aizsarga

- Pilnībā ievadiet adatu ādā, kā rādījusi medmāsa vai ārsts (skatīt 6. attēlu).
- Viegli atvelciet atpakaļ virzuli, lai pārliccinātos, ka adata nav iedurta asinsvadā. Ja šļircē parādās asinis, izvelciet adatu un ievadiet zemādā citā vietā.

- c. Pastāvīgi turot ādu satvertu, lēnām un vienmērīgi nospiediet virzuli, kamēr ir ievadīta visa deva, un virzuli vairs nav iespējams nospiegt. Nenoņemiet spiedienu no virzuļa!
- d. Injicējiet tikai tādu devu, kādu Jums noteicis ārsts.
- e. Pēc šķidruma injekcijas izņemiet adatu, nenoņemot spiedienu no virzuļa un atlaidiet ādu.
- f. Ielieciet lietoto šļirci necaurduramā tvertnē. Katru šļirci izmantojiet tikai vienai injekcijai.

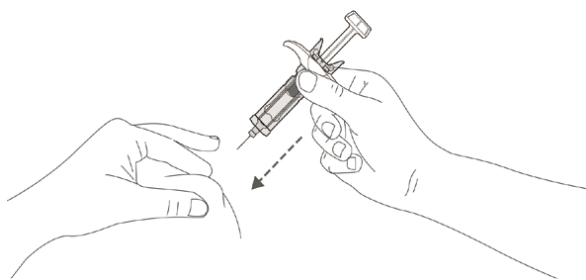
6.attēls.



Pilnšļirce ar adatas aizsargu

- Pilnībā ievadiet adatu ādā, kā rādījusi medmāsa vai ārsts.
- Viegli atvelciet atpakaļ virzuli, lai pārlicinātos, ka adata nav iedurta asinsvadā. Ja šļircē parādās asinis, izvelciet adatu un ievadiet zemādā citā vietā.
- Injicējiet tikai tādu devu, kādu Jums noteicis ārsts, ievērojot tālāk sniegtos norādījumus.

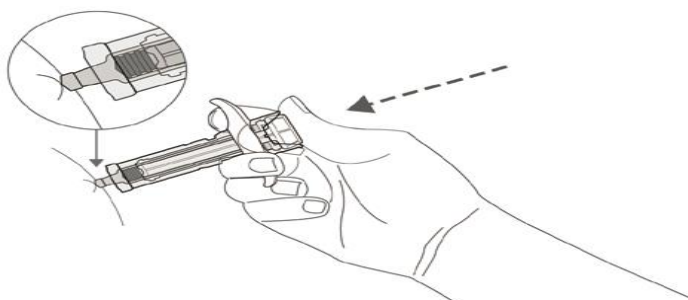
7.attēls



4. darbība: injekcija

Novietojot īkšķi uz virzuļa galviņas. Spiediet virzuli lejup, un tad **stingri nospiediet** to injekcijas beigās, lai nodrošinātu, ka šļirce ir pilnībā iztukšota (skatīt 8. attēlu). Turiet ādu satvertu, līdz injekcija ir pabeigta.

8. attēls

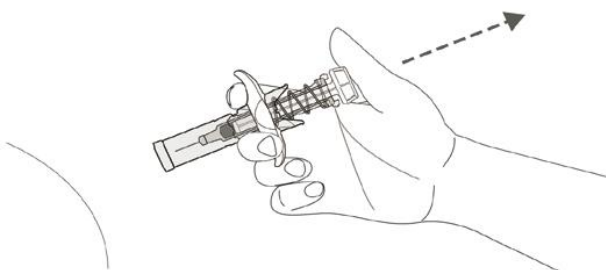


5. darbība: adatu dūriena aizsardzība

Kad virzulis būs pilnībā nospiests, aktivizēsies drošības sistēma:

- turiet šļirci nekustīgi un lēnām paceliet īkšķi no virzuļa galviņas;
- virzulis kopā ar īkšķi lēnām virzīsies uz augšu, un atspere atvilks adatu no injicēšanas vietas adatas drošības aizsargu (skatīt 9. attēlu).

9. attēls.



Atcerieties

Ja Jums ir jebkādas problēmas, droši lūdziet palīdzību un padomu ārstam vai medmāsai.

Izlietoto šļircu likvidēšana

Adatas aizsargs novērš adatas dūriena ievainojumus pēc šļirces lietošanas un tāpēc speciāli piesardzības pasākumi likvidēšanai nav nepieciešami. Izmetiet šļirci pēc ārsta, medmāsas vai farmaceita norādījumiem.

Ja esat lietojis Accofil vairāk nekā noteikts

Nepalieliniet ārsta nozīmēto devu. Ja Jums šķiet, ka esat injicējis vairāk nekā noteikts, sazinieties ar ārstu, cik ātri vien iespējams.

Ja esat aizmirsis lietot Accofil

Ja esat izlaidis injekciju vai injicējis pārāk maz zāļu, sazinieties ar ārstu pēc iespējas ātrāk. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu izlaisto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, medmāsai vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Lūdzu, nekavējoties pastāstiet ārstam ārstēšanas laikā:

- ja Jums rodas alerģiska reakcija, tajā skaitā vājums, pazemināts asinsspiediens, apgrūtināta elpošana, sejas pietūkums (anafilakse), izsitumi uz ādas, niezoši izsitumi (nātrene), sejas, lūpu, mutes, mēles vai rīkles pietūkums (angioneirotiskā tūska) vai elpas trūkums (aizdusa).
- ja Jums ir klepus, drudzis un apgrūtināta elpošana (aizdusa), jo tā var būt akūta respiratora distresa sindroma pazīme (*Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS*).
- ja Jums rodas nieru bojājums (glomerulonefrīts). Pacientiem, kuri lietoja filgrastimu, novērots nieru bojājums. Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas sejas vai potīšu pietūkums, asinis urīnā vai brūnas krāsas urīns, vai Jūs novērojat, ka urinējat mazāk nekā parasti
- ja Jums ir sāpes kreisajā pusē vēdera augšdaļā (vēderā), sāpes kreisajā paribē vai pleca galā, jo var būt izmaiņas liesā (liesas palielināšanās (splenomegālija) vai liesas plīsums);
- ja Jums tiek ārstēta smaga hroniska neitropēnija, un Jums ir asinis urīnā (hematūrija). Ja Jums rodas šī blakusparādība vai urīnā konstatē olbaltumvielas (proteinūrija), ārsts var regulāri pārbaudīt Jūsu urīnu;
- gadījumā, ja Jums ir viena vai vairākas no minētajām nevēlamajām blakusparādībām: tūskas, kas varētu būt saistītas ar retāku ūdens izdalīšanu, apgrūtināta elpošana, palielināts vēdera apkārtmērs un smaguma sajūta vēderā, nogurums. Šie simptomi parasti progresē ātri.

Tie varētu būt stāvokļa simptomi, ko sauc par kapilāru palielinātas caurlaidības sindromu un kas izraisa asins noplūdi caur mazajiem asinsvadiem audos, un ir nepieciešama steidzama medicīniska palīdzība.

- ja Jums ir kāds no šiem simptomiem:
 - drudzis, drebuļi vai saššanas sajūta, paātrināta sirdsdarbība, apjukums vai dezorientācija, elpas trūkums, lielas sāpes vai diskomforta sajūta un mitra vai sviedraina āda.

Tie var būt stāvokļa, ko sauc par „sepsi” simptomi (saukta arī par asins saindēšanos) - tā ir smaga infekcija ar visa ķermeņa iekaisuma reakciju, kas var būt bīstama dzīvībai un kam nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība.

Bieži sastopama Accofil blakusparādība ir sāpes muskuļos vai kaulos (skeleta-muskuļu sāpes), kuras iespējams remdēt ar standarta pretsāpju zālēm (analgētiskajiem līdzekļiem). Pacientiem pēc cilmes šūnu vai kaulu smadzeņu transplantācijas var rasties transplantāta treme (*Graft versus host disease, GvHD*) - tā ir donora šūnu reakcija pret transplantāta saņēmēju; pazīmes un simptomi ietver izsitumus uz delnām vai pēdām un čūliņu veidošanos mutes dobumā, zarnu traktā, aknās, uz ādas, acīs, plaušās, makstī un locītavās.

Veseliem cilmes šūnu donoriem ir leikocītu skaita palielināšanās (leikocitoze) un trombocītu skaita samazināšanās, mazinot asins recēšanas spēju (trombocitopēnija). Ārsts kontrolēs šīs parādības.

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- vemšana;
- slikta dūša;
- neparasta matu izkrišana vai mati kļūst plānāki (alopēcija);
- nogurums (nespēks);
- gremošanas trakta gļotādas sāpīgums un pietūkums no mutes dobuma līdz anālajai atverei (gļotādas iekaisums);
- samazināts trombocītu skaits, kas samazina asins recēšanas spēju (trombocitopēnija);
- samazināts sarkano asins šūnu skaits (anēmija);
- drudzis (pireksija);
- galvassāpes;
- caureja.

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- plaušu iekaisums (bronhīts);
- augšējo elpceļu infekcija;

- urīnceļu infekcija;
- samazināta ēstgriba;
- miega traucējumi (bezmiegs);
- reibonis;
- samazināta jūtīguma sajūta, īpaši ādā (hipoestēzija);
- tirpšana vai nejutīgums plaukstās vai pēdās (parestēzija);
- zems asinsspiediens (hipotensija);
- augsts asinsspiediens (hipertensija);
- klepus;
- asiņu atklepošana (hemoptīze);
- sāpes mutē un rīklē (orofaringeālas sāpes);
- deguna asiņošana;
- aizcietējums;
- sāpīga mutes gļotāda;
- aknu palielināšanās (hepatomegālija);
- nieze;
- ādas apsārtums (eritēma);
- muskuļu spazmas;
- sāpes urinācijas laikā (dizūrija);
- sāpes krūtīs;
- sāpes;
- vispārējs vājums (astēnija);
- vispārēja slikta pašsajūta (savārgums);
- plauktu un pēdu tūska (perifēra tūska)
- noteiktu enzīmu līmeņa paaugstināšanās asinīs;
- asins bioķīmisko rādītāju izmaiņas;
- ar asins pārliešanu saistīta reakcija.

Retākas blakusparādības (var skart līdz 1 no 1 00 cilvēkiem):

- balto asins šūnu skaita palielināšanās (leikocitoze);
- alerģiska reakcija (paaugstināta jutība);
- kaulu smadzeņu transplantāta atgrūšana (transplantāta treme);
- augsts urīnskābes līmenis asinīs, kas var izraisīt podagru (hiperurikēmija) (paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs);
- aknu bojājums, ko izraisa sīko vēnu nosprostošanās aknās (vēnu oklūzijas slimība);
- plaušu darbības traucējumi, kas izraisa apgrūtinātu elpošanu (elpošanas mazspēja);
- plaušu tūska un/vai šķidrums plaušās (pulmonāla edēma);
- plaušu iekaisums (intersticiāla plaušu slimība);
- izmainīta plaušu rentgenoloģiskā atradne (infiltrācija plaušās);
- asiņošana no plaušām (plaušu hemorāģija);
- skābekļa daudzuma samazināšanās plaušās (hipoksija);
- piepacelti ādas izsitumi (makulopapulozi izsitumi);
- slimība, kas izraisa kaulu blīvuma samazināšanos, padarot tos vājākus un trauslākus un paaugstinot lūzumu risku (osteoporoze);
- reakcija injekcijas vietā.

Retas blakusparādības (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

- aortas (lielā asinsvada, pa kuru asinis no sirds plūst uz ķermeni) iekaisums; skatīt 2. punktu;
- stipras sāpes kaulos, krūtīs, zarnās vai locītavās (sīrpjveida šūnu anēmijas ar krīzi);
- pēkšņa, dzīvībai bīstama alerģiska reakcija (anafilaktiska reakcija);
- podagrai līdzīgas sāpes un pietūkums locītavās (pseudopodagra);
- šķidruma regulācijas izmaiņas organismā, kas var izraisīt tūska (šķidruma tilpuma traucējumi);
- ādas asinsvadu iekaisums (ādas vaskulīts);

- tumši sarkanas, paceltas, sāpīgas čūlas uz ekstremitātēm un reizēm uz sejas un kakla, kopā ar drudzi (Svīta sindroms);
- reimatoīdā artrīta pasliktināšanās;
- neparastas izmaiņas urīnā;
- samazināts kaulu blīvums;
- asins šūnu veidošanās ārpus kaulu smadzenēm (ekstramedulāra hematopoēze).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā** minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Accofil

Uzglabāt šī zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un uz pilnšļirces pēc „/EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C-8 °C). Nesasaldēt.

Pilnšļirci var izņemt no ledusskapja un uzglabāt istabas temperatūrā (ne augstākā par 25°C) vienu reizi maksimāli līdz 15 dienām, nepārsniedzot derīguma termiņu, kas norādīts uz marķējuma. Pēc šī perioda beigām zāles nedrīkst likt atpakaļ ledusskapī, tās jālikvidē.

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nelietojiet Accofil, ja pamanāt duļķojumu, daļiņas vai krāsas izmaiņas.

Nelieciet uzgali atpakaļ uz izmantotajām adatām, jo tā Jūs varat nejauši sadurt sevi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Accofil satur

- Aktīvā viela ir filgrastīms. Katra pilnšļirce satur 70 MV (700 mikrogramus) filgrastīma 0,73 mililitros, kas atbilst 0,96 mg/ml.
- Citas sastāvdaļas ir: etiķskābe, nātrija hidroksīds, sorbīts (E420), polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

Accofil ārējais izskats un iepakojums

Accofil ir dzidrs bezkrāsains šķīdums injekcijām vai infūzijām pilnšļircē ar pievienotu injekcijas adatu. Uz pilnšļirces korpusa ir atzīmētas 1/40 iedaļas no 0,1 līdz 1ml. Katrā pilnšļircē ir 0,73 ml šķīduma.

Accofil ir pieejams iepakojumos, kas satur 1,3, 5, 7 vai 10 pilnšļirces un piestiprinātu adatas aizsargu vai bez tā un spirtu saturošas salvetes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Accord Healthcare Single Member S.A.,
64th Km National Road Athens Lamia, Schimatari,
32009, Grieķija

Lai saņemtu jebkādu informāciju par šīm zālēm, lūdzu, sazinieties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL /
NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK / ES
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Τηλ: +30 210 74 88 821

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta:

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<https://www.ema.europa.eu>

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

Accofil nesatur konservantus. Ņemot vērā iespējamo mikrobioloģiskā piesārņojuma risku, Accofil šļirces ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai.

Ja Accofil nejauši tiek sasaldēts uz laiku līdz 48 stundām, tā stabilitāte netiek negatīvi ietekmēta. Ja sasaldēšanas laiks ir garāks par 48 stundām vai zāles tiek sasaldētas vairāk kā vienu reizi, tās nedrīkst lietot.

Lai uzlabotu granulocītu koloniju stimulējošo faktoru izsekojamību, lietoto zāļu nosaukums (Accofil) un sērija skaidri jāreģistrē pacienta medicīniskajā dokumentācijā.

Accofil nedrīkst atšķaidīt ar nātrija hlorīda šķīdumu. Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot zemāk minētajām. Atšķaidītu filgrastimu var adsorbēt stikls vai plastmasa, ja tas nav atšķaidīts tā, kā minēts zemāk.

Ja nepieciešams, Accofil var atšķaidīt ar 5% glikozes šķīdumu. Nekādā gadījumā nav ieteicams atšķaidīt līdz koncentrācijai, kas gatavajam šķīdumam mazāka par 0,2 MV (2 µg) ml.

Pirms lietošanas šķīdums vizuāli jāpārbauda. Drīkst lietot tikai dzidrus šķīdumus bez redzamām

daļiņām.

Pacientiem, kurus ārstē ar filgrastīmu, kas atšķaidīts līdz koncentrācijai kas mazāka par 1,5 MV (15 µg) ml, jāpievieno cilvēka seruma albumīns (HSA), lai galīgā koncentrācija būtu 2 mg/ml.

Piemērs: ja galīgais injekcijas tilpums ir 20 ml un kopējā filgrastīma deva tajā ir mazāka par 30 MV (300 µg), šķīdumam jāpievieno 0,2 ml 200 mg/ml (20%) cilvēka seruma albumīna šķīdums.

Ja atšķaidīts ar 5% glikozes šķīdumu, Accofil ir saderīgs ar stiklu un daudziem plastmasas materiāliem, tajā skaitā PVH, poliolefīnu (polipropilēna un polietilēna kopolimēru) un polipropilēnu.

Pēc atšķaidīšanas:

Pierādīts, ka atšķaidīts šķīdums infūzijām ir ķīmiski un fizikāli stabils 30 stundas, uzglabājot $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja šķīdumu nekavējoties neizlieto, par tā uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs lietotājs; parasti, ja vien šķīduma atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un šim nolūkam paredzētos aseptiskos apstākļos, tā uzglabāšanas laikam $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ temperatūrā nevajadzētu pārsniegt 30 stundas.

Pilnšļirces ar adatas aizsargu izmantošana

Adatas aizsargs nosedz adatu pēc injekcijas, lai nepieļautu saduršanos ar adatu. Tas neietekmē šļirces darbību.

Spiediet virzuli lejup, un tad **stingri nospiediet** to injekcijas beigās, lai nodrošinātu, ka šļirce ir pilnībā iztukšota. Turiet ādu satvertu, līdz injekcija ir pabeigta. Turiet šļirci nekustīgi un lēnām paceliet īkšķi no virzuļa galviņas. Virzulis kopā ar īkšķi lēnām virzīsies uz augšu, un atspere atvilks adatu no injicēšanas vietas adatas drošības aizsargā.

Pilnšļirces bez adatas aizsarga izmantošana

Ievadiet devu, atbilstoši standarta protokolam.

Nelietojiet pilnšļirci, ja tā ir nomesta uz cietas virsmas.

Likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.