

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Accofil 30 MU/0,5 ml injekčný/infúzny roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 30 miliónov jednotiek (MU)/300 mikrogramom (µg) filgrastimu v 0,5 ml (0,6 mg/ml) injekčného alebo infúzneho roztoku.

Filgrastim je rekombinantný ľudský metionylový faktor stimulujúci kolónie granulocytov vyrobený technológiou rekombinantnej DNA v *Escherichia coli* (BL21).

Pomocná látka so známym účinkom:

Každý ml roztoku obsahuje 50 mg sorbitolu (E420).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Koncentrát na infúzny roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Číry, bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Accofil je indikovaný na skrátenie trvania neutropénie a zníženie výskytu febrilnej neutropénie u pacientov liečených nariadenou cytotoxickou chemoterapiou kvôli malígnemu nádorovému ochoreniu (s výnimkou chronickej myeloidnej leukémie a myelodysplastických syndrémov) a skrátenie trvania neutropénie u pacientov podstupujúcich myeloablatívnu terapiu pred transplantáciou kostnej drene, u ktorých sa predpokladá zvýšené riziko dlhotrvajúcej závažnej neutropénie. Bezpečnosť a účinnosť Accofilu je u dospelých a u detí liečených cytotoxickou chemoterapiou podobná.

Accofil je indikovaný na mobilizáciu progenitorových buniek v periférnej krvi (peripheral blood progenitor cells, PBPC).

U pacientov, detí alebo dospelých so závažnou vrodenu, cyklickou alebo idiopatickou neutropéniou s absolútnym počtom neutrofilov (absolute neutrophil count, ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ a závažnými alebo opakujúcimi sa infekciami v anamnéze je dlhodobé podávanie Accofilu indikované na zvýšenie počtu neutrofilov a zníženie výskytu a skrátenie trvania prípadov súvisiacich s infekciou.

Accofil je indikovaný na liečbu pretrvávajúcej neutropénie (ANC menej než alebo rovný $1,0 \times 10^9/l$) u pacientov s pokročilou infekciou HIV na zníženie rizika bakteriálnych infekcií, keď iné možnosti liečby neutropénie nie sú vhodné.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Accofilom sa má podávať len v spolupráci s onkologickým centrom, ktoré má skúsenosti s liečbou faktorom stimulujúcim kolónie granulocytov (granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF) a hematológiou a má potrebné diagnostické vybavenie. Postupy mobilizácie a aferézy sa majú vykonávať v spolupráci s onkohematologickým centrom, ktoré má zodpovedajúce skúsenosti v tejto oblasti a kde je možné správne monitorovanie krvotvorných progenitorových buniek.

Dávkovanie

Schválená cytotoxická chemoterapia

Odporúčaná dávka filgrastimu je 0,5 MU (5 μg)/kg/deň. Prvá dávka Accofilu sa má podávať najmenej 24 hodín po cytotoxickej chemoterapii. V randomizovaných klinických skúšaní sa použila subkutánna dávka 230 $\mu g/m^2$ /deň (4,0 až 8,4 $\mu g/kg$ /deň).

Denné podávanie filgrastimu má pokračovať, až kým neodzníe očakávaný pokles počtu neutrofilov na minimum a ich počet sa nevráti na normálne hodnoty. Po nariadenej chemoterapii solídnych tumorov, lymfómov a lymfoidnej leukémie sa očakáva, že dĺžka liečby potrebná na splnenie týchto kritérií bude až 14 dní. Po indukčnej a konsolidačnej liečbe akútnej myeloidnej leukémie sa môže trvanie liečby podstatne predĺžiť (až do 38 dní) v závislosti od typu, dávky a režimu podávania použitej cytotoxickej chemoterapie.

U pacientov, ktorí dostávajú cytotoxickú chemoterapiu sa zvyčajne 1 až 2 dni po začatí liečby filgrastimom prejaví prechodné zvýšenie počtu neutrofilov. Z dôvodu dosiahnutia trvalej terapeuticko-odpovede sa však liečba filgrastimom nemá prerušiť pred odznením očakávaného poklesu počtu neutrofilov na minimum a pokiaľ sa počet neutrofilov nevráti na normálne hodnoty. Predčasné ukončenie liečby filgrastimom pred odznením očakávaného poklesu počtu neutrofilov na minimum sa neodporúča.

U pacientov podstupujúcich myeloablatívnu terapiu s následnou transplantáciou kostnej drene

Odporúčaná začiatková dávka filgrastimu je 1,0 MU (10 µg)/kg/deň. Prvá dávka filgrastimu sa má podávať najmenej 24 hodín po cytotoxickej chemoterapii a aspoň 24 hodín po infúzii kostnej drene.

Keď sa prekročí minimum počtu neutrofilov, denná dávka filgrastimu sa má titrovať v závislosti od zmeny počtu neutrofilov nasledovne:

Počet neutrofilov	Úprava dávky filgrastimu
> 1,0 x 10 ⁹ /l počas 3 po sebe nasledujúcich dní	zníženie na 0,5 MU (5 µg/kg/deň)
potom, ak ANC zostáva > 1,0 x 10 ⁹ /l počas ďalších 3 po sebe nasledujúcich dní	prerušenie liečby filgrastimom
Ak ANC klesne počas liečby na < 1,0 x 10 ⁹ /l, dávka filgrastimu sa má postupne zvyšovať podľa vyššie uvedených krokov	

ANC = absolútny počet neutrofilov

Na mobilizáciu PBPC u pacientov podstupujúcich myelosupresívnu alebo myeloablatívnu terapiu, po ktorých nasleduje autológna transplantácia PBPC

Odporúčaná dávka filgrastimu na mobilizáciu PBPC pri monoterapii je 1,0 MU (10 µg)/kg/deň počas 5-7 po sebe nasledujúcich dní. Načasovanie leukaferézy: 1 alebo 2 leukaferézy na 5. a 6. deň sú často postačujúce. V ostatných prípadoch môžu byť potrebné ďalšie leukaferézy. Podávanie filgrastimu má pokračovať až do poslednej leukaferézy.

Odporúčaná dávka filgrastimu na mobilizáciu PBPC po myelosupresívnej chemoterapii je 0,5 MU (5 µg)/kg/deň od prvého dňa po skončení chemoterapie, až pokiaľ neodzníe očakávaný pokles počtu neutrofilov na minimum a kým sa počet neutrofilov nevráti na normálne hodnoty. Leukaferéza sa má vykonať v období, keď ANC stúpa z < 0,5 x 10⁹/l na > 5,0 x 10⁹/l. U pacientov, ktorí nemali extenzívnu chemoterapiu, je často postačujúca jedna leukaferéza. V ostatných prípadoch sa odporúčajú ďalšie leukaferézy.

Na mobilizáciu PBPC u normálnych darcov pred alogénnou transplantáciou PBPC

Pri mobilizácii PBPC u normálnych darcov sa má filgrastim podávať v dávke 1,0 MU (10 µg)/kg/deň počas 4 až 5 po sebe nasledujúcich dní. Leukaferéza sa má začať na 5. deň a ak je to potrebné, má pokračovať až do 6. dňa, aby sa odobralo 4 x 10⁶ CD34⁺ buniek/kg telesnej hmotnosti príjemcu.

U pacientov so závažnou chronickou neutropéniou (SCN)

Vrodená neutropénia

Odporúčaná začiatková dávka je 1,2 MU (12 µg)/kg/deň ako jednorazová dávka alebo v rozdelených dávkach.

Idiopatická alebo cyklická neutropénia

Odporúčaná začiatková dávka je 0,5 MU (5 µg)/kg/deň ako jednorazová dávka alebo v rozdelených dávkach.

Úpravy dávkovania

Filgrastim sa má podávať denne subkutánne injekciou, až kým počet neutrofilov nedosiahne hodnotu $1,5 \times 10^9/l$ a kým sa neudrží na ešte vyššej hodnote. Keď sa dosiahne odpoveď, má sa stanoviť minimálna účinná dávka na udržanie tejto hodnoty. Na udržanie adekvátneho počtu neutrofilov je potrebné dlhodobé každodenné podávanie. Po jednom až dvoch týždňoch liečby sa môže počiatková dávka zdvojnásobiť alebo znížiť na polovicu v závislosti od odpovede pacienta. Potom sa môže dávka individuálne upravovať vždy po uplynutí 1 až 2 týždňov tak, aby sa udržiaval priemerný počet neutrofilov medzi $1,5 \times 10^9/l$ a $10 \times 10^9/l$. U pacientov so závažnými infekciami sa môže zvážiť rýchlejší režim zvyšovania dávky. V klinických skúšaniach bola u 97 % pacientov, u ktorých sa dostavila odpoveď, zaznamenaná úplná odpoveď pri dávkach $\leq 24 \mu\text{g/kg/deň}$. Dlhodobá bezpečnosť podávania filgrastimu v dávkach vyšších ako $24 \mu\text{g/kg/deň}$ u pacientov s SCN nie je stanovená.

U pacientov s infekciou HIV

Na zvrat neutropénie

Odporúčaná začiatková dávka filgrastimu je 0,1 MU (1 µg)/kg/deň, s titráciou až do maximálnej dávky 0,4 MU (4 µg)/kg/deň, kým sa nedosiahne normálny počet neutrofilov a kým sa neudrží na tejto hodnote ($\text{ANC} > 2,0 \times 10^9/l$). V klinických štúdiách, viac ako 90 % pacientov odpovedalo na tieto dávky, s dosiahnutím zvratu neutropénie s mediánom 2 dní.

U malého počtu pacientov (< 10 %), sa na dosiahnutie zvratu z neutropénie požadovali dávky až do 1,0 MU (10 µg)/kg/deň.

Na udržiavanie normálneho počtu neutrofilov

Po dosiahnutí zvratu neutropénie sa má stanoviť minimálna účinná dávka na udržiavanie normálneho počtu neutrofilov. Odporúča sa upraviť začiatkovú dávku tak, aby zodpovedala dennému dávkovaniu 30 MU (300 µg/deň). Ďalšia úprava dávkovania môže byť potrebná v závislosti od hodnôt ANC u pacienta na udržanie počtu neutrofilov na hodnotách $> 2,0 \times 10^9/l$. V klinických štúdiách bola potrebná dávka 30 MU (300 µg/deň počas 1 - 7 dní do týždňa na udržanie hodnoty $\text{ANC} > 2,0 \times 10^9/l$, s mediánom frekvencie podávania 3 dni do týždňa. Na udržiavanie hodnoty $\text{ANC} > 2,0 \times 10^9/l$ môže byť nevyhnutné dlhodobé podávanie.

Osobitné populácie

Starší pacienti

Klinické skúšania s filgrastimom zahŕňali malý počet starších pacientov, no s touto skupinou sa však nevykonali žiadne špeciálne štúdie, a preto nemožno stanoviť špecifické odporúčania dávkovania.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Štúdie filgrastimu s pacientmi s ťažkým poškodením funkcie obličiek alebo pečene preukázali, že filgrastim vykazuje podobný farmakokinetický a farmakodynamický profil ako u zdravých osôb. V týchto prípadoch nie je potrebná úprava dávkovania.

Použitie u detí s SCN a nádorovým ochorením

Šesťdesiatpäť percent pacientov skúmaných v klinickom programe s SCN bolo vo veku do 18 rokov. Účinnosť liečby pre túto vekovú skupinu, do ktorej patrila väčšina pacientov s vrodenou neutropéniou, bola jasná. Neboli zistené žiadne rozdiely v bezpečnostných profiloch u pediatrických pacientov liečených na SCN.

Údaje z klinických štúdií u pediatrických pacientov poukazujú na to, že bezpečnosť a účinnosť filgrastimu je u dospelých a u detí liečených cytotoxickou chemoterapiou podobná.

Odporúčané dávkovanie u pediatrických pacientov je rovnaké ako u dospelých liečených myelosupresívnou cytotoxickou chemoterapiou.

Spôsob podávania

Nariadená cytotoxická chemoterapia

Filgrastim sa môže podávať denne subkutánnou injekciou alebo denne intravenóznou infúziou riedený 5 % roztokom glukózy podávanou v priebehu 30 minút (pozri časť 6.6). Vo väčšine prípadov sa uprednostňuje subkutánne podanie. Zo štúdie s jednorazovým podávaním dávky sú nejaké dôkazy, že intravenózne podávanie môže skrátiť trvanie účinku. Klinický význam tohto nálezu pre opakované podávanie dávky nie je jasný. Voľba cesty podania má závisieť od individuálnych klinických okolností.

U pacientov liečených myeloablatívnou liečbou s následnou transplantáciou kostnej drene

Filgrastim sa môže podávať ako intravenózna krátkodobá infúzia trvajúca 30 minút alebo 24-hodinová intravenózna infúzia alebo sa môže podávať ako 24-hodinová kontinuálna subkutánná infúzia. Filgrastim sa má rozpustiť v 20 ml 5 % roztoku glukózy (pozri časť 6.6).

Na mobilizáciu PBPC u pacientov podstupujúcich myelosupresívnu alebo myeloablačnú liečbu s následnou autológnou transplantáciou PBPC

Filgrastim na mobilizáciu PBPC pri monoterapii:

Filgrastim sa môže podávať ako subkutánna kontinuálna infúzia počas 24 hodín alebo subkutánne injekciou. Na infúzie sa filgrastim musí nariediť v 20 ml 5 % roztoku glukózy (pozri časť 6.6).

Filgrastim na mobilizáciu PBPC po myelosupresívnej chemoterapii

Filgrastim sa podáva subkutánne injekciou.

Na mobilizáciu PBPC u normálnych darcov pred alogénnou transplantáciou PBPC

Filgrastim sa podáva subkutánne injekciou.

U pacientov s ťažkou chronickou neutropéniou (SCN)

Vrodená, idiopatická alebo cyklická neutropénia: filgrastim sa podáva subkutánnou injekciou.

U pacientov s infekciou HIV

Zvrat neutropénie a udržiavanie normálneho počtu neutrofilov: filgrastim sa má podávať subkutánnou injekciou.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Monitorovanie

Má sa zaznamenať presný názov a číslo šarže podávaného lieku kvôli lepšiemu monitorovaniu biologických liekov.

Osobitné upozornenia a opatrenia pri rôznych indikáciách

Hypersenzitivita

U pacientov liečených filgrastimom bola na začiatku alebo pri následnej liečbe hlásená hypersenzitivita, vrátane anafylaktických reakcií. U pacientov s klinicky významnou hypersenzitivitou filgrastim natrvalo vysaďte. Nepodávajte filgrastim pacientom s hypersenzitivitou na filgrastim alebo pegfilgrastim v anamnéze.

Pľúcne nežiaduce účinky

Po podaní G-CSF sa hlásili pľúcne nežiaduce účinky, najmä intersticiálna choroba pľúc. Pacienti, ktorí mali v nedávnej minulosti pľúcne infiltráty alebo pneumóniu, môžu mať vyššie riziko. Nástup pľúcnych príznakov, ako je kašeľ, horúčka a dyspnoe, v spojení s rádiologickými príznakmi pľúcnych infiltrátov a so zhoršením funkcie pľúc môžu byť počiatočnými príznakmi syndrómu akútnej respiračnej tiesne (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS). Filgrastim sa má vysadiť a má sa podať vhodná liečba.

Glomerulonefritída

U pacientov liečených filgrastimom a pegfilgrastimom bola hlásená glomerulonefritída. Po znížení dávky alebo vysadení filgrastimu a pegfilgrastimu výskyt glomerulonefritídy vo všeobecnosti ustúpil. Odporúča sa sledovanie rozboru moču.

Syndróm kapilárneho presakovania

Po podaní faktora stimulujúceho kolónie granulocytov sa hlásil syndróm kapilárneho presakovania, ktorý môže byť život ohrozujúci, ak sa liečba oneskorí, a je charakterizovaný hypotenziou, hypoalbuminémiou, edémom a hemokoncentráciou. Pacienti, u ktorých sa vyvinú príznaky syndrómu kapilárneho presakovania, sa majú starostlivo sledovať a majú dostať štandardnú symptomatickú liečbu, ktorá môže zahŕňať potrebu intenzívnej starostlivosti (pozri časť 4.8).

Splenomegália a ruptúra sleziny

Po podávaní filgrastimu boli u pacientov a normálnych darcov hlásené zvyčajne asymptomatické prípady splenomegálie a prípady ruptúry sleziny. Niektoré prípady ruptúry sleziny boli smrteľné. Preto je potrebné starostlivo sledovať veľkosť sleziny (napr. klinické vyšetrenie, ultrazvuk). V prípade, že darca a/alebo pacient hlási bolesť v ľavej hornej časti brucha alebo v hornej časti ramena, sa má zvážiť diagnostika ruptúry sleziny. Zistilo sa, že zníženie dávky filgrastimu spomalilo alebo zastavilo zväčšovanie sleziny u pacientov so závažnou chronickou neutropéniou a u 3 % pacientov bola potrebná splenektómia.

Rast malígnych buniek

Faktor stimulujúci kolónie granulocytov môže podporovať rast myeloidných buniek *in vitro* a podobné účinky možno pozorovať u niektorých nemyeloidných buniek *in vitro*.

Myelodysplastický syndróm alebo chronická myelogénna leukémia

Bezpečnosť a účinnosť podávania filgrastimu u pacientov s myelodysplastickým syndrómom alebo chronickou myelogénnou leukémiou nie sú stanovené. Filgrastim nie je indikovaný na použitie za týchto podmienok. Osobitná opatrnosť je potrebná pri odlíšení diagnózy transformácie blastov pri chronickej myeloidnej leukémii od akútnej myeloidnej leukémie.

Akútna myelogénna leukémia

Vzhľadom na obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti u pacientov so sekundárnou AML sa má filgrastim podávať opatrne. Bezpečnosť a účinnosť podávania filgrastimu u pacientov s *de novo* AML vo veku < 55 rokov s dobrými cytogenetickými parametrami [t (8; 21), t (15; 17) a inv (16)] nie sú stanovené.

Trombocytopénia

U pacientov, ktorým bol podávaný filgrastim, bola hlásená trombocytopénia. Majú sa dôkladne monitorovať počty trombocytov, najmä počas prvých niekoľkých týždňov liečby filgrastimom. U pacientov so závažnou chronickou neutropéniou, u ktorých sa rozvinie trombocytopénia (pokles počtu trombocytov < $100 \times 10^9/l$), sa má zvážiť dočasné prerušenie liečby alebo zníženie dávky filgrastimu.

Leukocytóza

U menej ako 5 % onkologických pacientov liečených filgrastimom v dávkach nad 0,3 MIU/kg/deň (3 µg/kg/deň) sa pozoroval počet bielych krviniek $100 \times 10^9/l$ alebo vyšší. Nehlásili sa žiadne nežiaduce účinky, ktoré by bolo možné priamo pripísať tomuto stupňu leukocytózy. Vzhľadom na potenciálne riziká spojené so závažnou leukocytózou sa má však počas liečby filgrastimom v pravidelných intervaloch kontrolovať počet bielych krviniek. Ak počet leukocytov prekročí $50 \times 10^9/l$ po ich očakávanom poklese na minimum, filgrastim sa musí okamžite vysadiť. Keď sa filgrastim podáva z dôvodu mobilizácie PBPC, má sa vysadiť alebo sa má znížiť jeho dávkovanie, ak sa počet leukocytov zvýši na $> 70 \times 10^9/l$.

Imunogenicita

Rovnako ako pri všetkých terapeutických proteínoch tu existuje možnosť imunogenecity. Rýchlosť generovania protilátok proti filgrastimu je vo všeobecnosti nízka. Vyskytuje sa viazanie protilátok tak, ako sa predpokladá u všetkých biológ, v súčasnosti však nie je spojené s neutralizačnou aktivitou.

Aortitída

Po podaní G-CSF bola u zdravých pacientov a u pacientov s rakovinou hlásená aortitída. Medzi príznaky patrila horúčka, abdominálna bolesť, malátnosť, bolesť chrbta a zvýšená hladina zápalových markerov (napr. C-reaktívny proteín a počet bielych krviniek). Vo väčšine prípadov bola aortitída diagnostikovaná pomocou snímky počítačovej tomografie (computed tomography, CT) a vo všeobecnosti ustúpila po vysadení G-CSF. Pozri tiež časť 4.8.

Osobitné upozornenia a opatrenia súvisiace s komorbiditami

Osobitné opatrenia u prenášačov kosáčikovitej anémie a pacientov s kosáčikovitou anémiou

U prenášačov kosáčikovitej anémie a pacientov s kosáčikovitou anémiou sa zaznamenala po použití filgrastimu kríza kosáčikovitej anémie, v niektorých prípadoch smrteľná. Lekári musia byť opatrní, keď predpisujú filgrastim prenášačom kosáčikovitej anémie alebo pacientom s kosáčikovitou anémiou.

Osteoporóza

Monitorovanie hustoty kostí môže byť indikované u pacientov s osteoporotickými ochoreniami kostí, ktorí podstupujú nepretržitú liečbu filgrastimom dlhšie ako 6 mesiacov.

Osobitné opatrenia pri pacientoch s rakovinou

Filgrastim sa nemá používať na zvýšenie dávky cytotoxickej liečby nad stanovené režimy dávkovania.

Riziká spojené so zvýšenými dávkami chemoterapie

Pri liečbe pacientov s vysokou dávkou chemoterapie je nutná osobitná opatrnosť, pretože sa nedokázalo zlepšenie stavu nádoru a zvýšené dávky chemoterapeutík môžu viesť k zvýšeným toxicitám vrátane srdcových, pľúcnych, neurologických a dermatologických účinkov (pozri, prosím, súhrn charakteristických vlastností použitých špecifických chemoterapeutík).

Účinok chemoterapie na erytrocyty a trombocyty

Liečba samotným filgrastimom nevyklučuje výskyt trombocytopenie a anémie v dôsledku myelosupresívnej chemoterapie. U pacienta môže byť vyššie riziko vzniku trombocytopenie a anémie z dôvodu možnej liečby vyššími dávkami chemoterapie (napr. plné dávky v predpísanom režime). Odporúča sa pravidelné monitorovanie počtu trombocytov a hematokritu. Počas podávania jediného chemoterapeutika alebo kombinácie chemoterapeutík, o ktorých je známe, že spôsobujú ťažkú trombocytopeniu, sa musí postupovať obzvlášť opatrne.

Preukázalo sa, že použitie filgrastimom mobilizovaných PBPC znižuje stupeň a trvanie trombocytopenie po myelosupresívnej alebo myeloablatívnej chemoterapii.

Myelodysplastický syndróm a akútna myeloidná leukémia u pacientov s rakovinou prsníka a pľúc

V postmarketingovej pozorovacej štúdii sa s použitím pegfilgrastímu, alternatívneho lieku G-CSF, v spojení s chemoterapiou a/alebo rádioterapiou spájal myelodysplastický syndróm (MDS) a akútna myeloidná leukémia (AML) u pacientov s rakovinou prsníka a pľúc. Podobná súvislosť medzi filgrastimom a MDS/AML nebola pozorovaná. U pacientov s rakovinou prsníka a pacientov s rakovinou pľúc sa rovnako majú sledovať prejavy a príznaky MDS/AML.

Ďalšie osobitné opatrenia

Účinky filgrastimu u pacientov s výrazne zníženými myeloidnými progenitormi sa neskúmali. Filgrastim účinkuje primárne na prekursorov neutrofilov, čím sa využíva jeho účinok na zvýšenie počtu neutrofilov. Preto u pacientov so zníženým počtom prekursorov môže byť odpoveď

neutrofilov oslabená (u tých, ktorí sa liečia extenzívnou rádioterapiou alebo chemoterapiou, alebo u ktorých dochádza k infiltrácii nádoru do kostnej drene).

U pacientov, ktorí dostávali vysoké dávky chemoterapie pred transplantáciou, sa príležitostne hlásili poruchy ciev vrátane veno-okluzívneho ochorenia a porúch objemu telesných tekutín.

U pacientov, ktorí dostávali G-CSF po alogénnej transplantácii kostnej drene sú hlásenia reakcie štepú proti hostiteľovi (Graft versus Host Disease, GvHD) a úmrtia (pozri časti 4.8 a 5.1).

Zvýšená krvotvorná aktivita kostnej drene v odpovedi na liečbu rastovým faktorom sa spájala s prechodne abnormálnymi snímkami kostí. Toto sa má zohľadniť pri interpretácii výsledkov snímkov kostí.

Osobitné opatrenia u pacientov podstupujúcich mobilizáciu PBPC

Mobilizácia

V rámci rovnakej populácie nie sú žiadne prospektívne randomizované porovnávanie dvoch odporúčaných metód mobilizácie (samotným filgrastimom alebo v kombinácii s myelosupresívnou chemoterapiou). Stupeň rozdielov medzi jednotlivými pacientmi a medzi laboratórnymi vyšetreniami CD34⁺ buniek značí, že je priame porovnanie odlišných štúdií ťažké. Preto je ťažké odporučiť optimálnu metódu. Výber mobilizačnej metódy je potrebné zvážiť vo vzťahu k celkovým cieľom liečby každého pacienta.

Predchádzajúca expozícia cytotoxickými látkami

U pacientov, ktorí podstúpili veľmi extenzívnu predchádzajúcu myelosupresívnu terapiu, sa nemusí prejavíť dostatočná mobilizácia PBPC na dosiahnutie odporúčenej minimálnej výťažnosti ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ buniek/kg) alebo urýchlenie obnovenia počtu trombocytov na rovnakú úroveň.

Niektoré cytotoxické látky vykazujú špecifické toxicity voči zásobe krvotvorných progenitorov a môžu nepriaznivo ovplyvniť mobilizáciu progenitorov. Ak sa počas dlhého obdobia pred pokusmi o mobilizáciu progenitorov podávajú látky, ako je melfalan, karmustín (BCNU) a karboplatina, môžu znížiť výťažnosť progenitorov. Podávanie melfalanu, karboplatiny alebo karmustínu (BCNU) spolu s filgrastimom sa však pri mobilizácii progenitorov ukázalo ako účinné. V prípade, že sa predpokladá transplantácia PBPC, odporúča sa naplánovať mobilizáciu kmeňových buniek vo včasnej fáze liečby pacienta. Osobitná pozornosť sa má venovať počtu mobilizovaných progenitorov u takýchto pacientov pred podaním vysokých dávok chemoterapie. Ak sú výťažnosti neadekvátne vzhľadom na vyššie uvedené kritériá, majú sa zvážiť alternatívne formy liečby, ktoré si nevyžadujú podporu pomocou progenitorov.

Vyhodnotenie výťažností progenitorových buniek

Pri vyhodnocovaní počtu progenitorových buniek odobratých od pacientov liečených filgrastimom sa má venovať osobitná pozornosť metóde kvantifikácie. Výsledky prietokovej cytometrickej

analýzy počtu CD34⁺ buniek sa líšia v závislosti od presnosti použitej metodológie a odporúčania týkajúce sa počtov získaných na základe štúdií v iných laboratóriách je potrebné interpretovať opatrne.

Štatistická analýza vzťahu medzi počtom opätovne infundovaných CD34⁺ buniek a rýchlosťou obnovenia počtu trombocytov po podaní vysokých dávok chemoterapie naznačuje zložitý, no kontinuálny vzťah.

Odporúčanie minimálnej výťažnosti $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ buniek/kg sa zakladá na publikovaných skúsenostiach vedúcich k primeranej hematologickej obnove. Zdá sa, že výťažnosti prevyšujúce túto hodnotu korelujú s rýchlejšim zotavením a výťažnosti nižšie ako táto hodnota korelujú s pomalším zotavením.

Osobitné opatrenia u normálnych darcov podstupujúcich mobilizáciu PBPC

Mobilizácia PBPC nepredstavuje priamy klinický prínos pre zdravých darcov a prichádza do úvahy len na účely alogénnej transplantácie kmeňových buniek.

Nad mobilizáciou PBPC sa má uvažovať len u darcov, ktorí spĺňajú normálne klinické a laboratórne kritériá vhodnosti pre darovanie kmeňových buniek, pričom sa má osobitná pozornosť venovať hematologickým hodnotám a infekčným ochoreniam. Bezpečnosť a účinnosť filgrastimu nie sú stanovené u zdravých darcov mladších ako 16 rokov alebo starších ako 60 rokov.

Prechodná trombocytopenia (počet trombocytov $< 100 \times 10^9/l$) po podaní filgrastimu a po leukaferéze sa pozorovala u 35 % hodnotených pacientov. V tejto skupine sa v dvoch prípadoch hlásil počet trombocytov $< 50 \times 10^9/l$ v dôsledku leukaferézy. Ak je potrebných viac ako jedna leukaferéza, osobitná pozornosť sa má pred leukaferézou venovať darcom s počtom trombocytov $< 100 \times 10^9/l$. Aferéza sa nemá vo všeobecnosti vykonať, ak je počet trombocytov $< 75 \times 10^9/l$.

Leukaferéza sa nemá vykonať u darcov, ktorí sa liečia antikoagulanciami alebo u ktorých je známe, že majú poruchy hemostázy. Darcovia, ktorí na mobilizáciu PBPC dostávajú G-CSF, majú byť monitorovaní, až pokiaľ sa hematologické ukazovatele nevrátia na normálnu úroveň.

Osobitné opatrenia u príjemcov alogénnych PBPC mobilizovaných filgrastimom

Súčasný údaj naznačuje, že imunologické interakcie medzi alogénnym štepom PBPC a príjemcom sa môžu spájať so zvýšeným rizikom výskytu akútnej a chronickej GvHD v porovnaní s transplantáciou kostnej drene.

Osobitné opatrenia u pacientov s SCN

Filgrastim sa nemá podávať pacientom so závažnou kongenitálnou neutropéniou, u ktorých sa rozvinie leukémia alebo majú príznaky rozvoja leukémie.

Počty krvných buniek

Vyskytujú sa aj ďalšie zmeny počtu krvných buniek vrátane anémie a prechodného zvýšenia počtu myeloidných progenitorov, čo si vyžaduje dôkladné sledovanie počtu krvných buniek.

Transformácia na leukémiu alebo myelodysplastický syndróm

Osobitná pozornosť sa má venovať odlíšeniu diagnózy SCN od ostatných porúch krvotvorby, ako sú aplastická anémia, myelodysplázia a myeloidná leukémia. Pred začatím liečby sa má vyšetriť kompletný krvný obraz s diferenciálnym a absolútnym počtom trombocytov a má sa vyhodnotiť morfológia kostnej drene a karyotyp.

V klinickom skúšaní s pacientmi s SCN liečenými filgrastimom bol nízky výskyt (približne 3 %) myelodysplastických syndrómov (MDS) alebo leukémie. Toto pozorovanie sa vykonalo len u pacientov s vrodenu neutropéniou. MDS a leukémia sú prirodzené komplikácie tohto ochorenia a ich súvislosť s liečbou filgrastimom nie je jasná. V podskupine približne 12 % pacientov s normálnymi cytogenetickými výsledkami na začiatku liečby sa pri rutinnom opakovanom vyhodnotení postupne zistili anomálie vrátane monozómie 7. Ak sa objaví MDS alebo leukémia, liečba filgrastimom sa musí ukončiť. V súčasnosti nie je jasné, či dlhotrvajúca liečba pacientov s SCN predisponuje pacientov k cytogenetickým anomáliám, MDS alebo leukemickej transformácii. U pacientov sa odporúča v pravidelných intervaloch vykonávať morfológické a cytogenetické vyšetrenie kostnej drene (približne každých 12 mesiacov).

Ďalšie osobitné opatrenia

Musia sa vylúčiť príčiny prechodnej neutropénie, ako sú vírusové infekcie.

Hematúria bola častá a proteinúria sa vyskytla u malého počtu pacientov. Na sledovanie týchto stavov sa má pravidelne vyšetrovať moč.

Bezpečnosť a účinnosť u novorodencov a pacientov s autoimúnnou neutropéniou nie sú stanovené.

Osobitné opatrenia u pacientov s HIV infekciou

Počty krvných buniek

Má sa dôkladne monitorovať absolútny počet neutrofilov (ANC), najmä počas prvých niekoľkých týždňov liečby filgrastimom. Niektorí pacienti môžu veľmi rýchlo reagovať na prvú dávku filgrastimu výrazným zvýšením počtu neutrofilov. Počas prvých 2 až 3 dní podávania filgrastimu sa odporúča denne monitorovať ANC. Následne sa odporúča monitorovať ANC aspoň dvakrát týždenne počas prvých dvoch týždňov liečby a potom raz týždenne alebo každé dva týždne počas udržiavacej liečby.

Počas intermitentného dávkovania na úrovni 30 MU (300 µg)/deň filgrastimu sa môžu postupom času u pacientov objaviť veľké výkyvy hodnôt ANC. Na určenie dolnej alebo minimálnej hodnoty ANC u pacienta sa odporúča odobrať vzorky krvi na zistenie ANC bezprostredne pred každým plánovaným podaním filgrastimu.

Riziko spojené so zvýšenými dávkami myelosupresívnych liekov

Liečba samotným filgrastimom nevylučuje výskyt trombocytopénie a anémie v dôsledku podávania myelosupresívnych liekov. Následkom možného podania vyšších dávok alebo väčšieho množstva týchto liekov spolu s liečbou filgrastimom sa u pacienta môže vyskytnúť zvýšené riziko rozvoja trombocytopénie a anémie. Odporúča sa pravidelné monitorovanie krvného obrazu (pozri vyššie).

Infekcie a malígne ochorenia spôsobujúce myelosupresiu

Neutropénia môže byť spôsobená infiltráciou kostnej drene oportúnnymi infekciami, ako je komplex *Mycobacterium avium* alebo malígnymi ochoreniami, ako je lymfóm. U pacientov so známou infiltráciou kostnej drene infekciami alebo malígnym ochorením sa má okrem podávania filgrastimu na liečbu neutropénie zväžiť aj vhodná liečba základného ochorenia. Účinky filgrastimu na neutropéniu zapríčinenú infiltráciou kostnej drene infekciou alebo malígnym ochorením nie sú dobre preukázané.

Všetci pacienti

Accofil obsahuje sorbitol (E420). Pacienti s hereditárnou intoleranciou fruktózy (HFI, hereditary fructose intolerance) nesmú užiť tento liek, ak to nie je striktne nevyhnutné. Dojčatá a malé deti (menej ako 2 roky) ešte nemusia mať diagnostikovanú hereditárnu intoleranciu fruktózy (HFI). Lieky (obsahujúce sorbitol/fruktózu) podávané intravenózne môžu byť život ohrozujúce a musia byť kontraindikované v tejto populácii, okrem prípadov jednoznačnej klinickej indikácie a ak nie sú dostupné iné alternatívy.

Musí sa vykonať detailná anamnéza každého pacienta s ohľadom na symptómy HFI pred podaním tohto lieku.

Accofil obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Kryt ihly naplnenej injekčnej striekačky obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu), ktorá môže spôsobiť závažné alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Bezpečnosť a účinnosť filgrastimu, ktorý sa podáva v rovnaký deň ako myelosupresívna cytotoxická chemoterapia, sa definitívne nestanovili. Filgrastim sa neodporúča podávať v období od 24 hodín pred chemoterapiou až do 24 hodín po chemoterapii vzhľadom na citlivosť rýchlo sa deliacich

myeloidných buniek na myelosupresívnu cytotoxickú chemoterapiu. Predbežné dôkazy pozorované v malej skupine pacientov liečených súbežne filgrastimom a 5-fluórouracilom naznačujú, že závažnosť neutropénie sa môže zhoršiť.

Možné interakcie s inými krvotvornými rastovými faktormi a cytokínmi sa doposiaľ neskúmali v klinických skúšaniach.

Keďže lítium podporuje uvoľňovanie neutrofilov, lítium môže pravdepodobne zvýšiť účinok filgrastimu. Aj keď sa táto interakcia formálne neskúmala, neexistuje dôkaz, že je takáto interakcia škodlivá.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití filgrastimu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu. U králikov bol pri vysokých násobkoch klinickej expozície a prítomnosti toxicity pre matku pozorovaný zvýšený výskyt potratov (pozri časť 5.3). V literatúre sú hlásenia, kde sa u tehotných žien potvrdil prestup filgrastimu placentou.

Používanie filgrastimu počas gravidity sa neodporúča.

Dojčenie

Nie je známe, či sa filgrastim/metabolity vylučujú do materského mlieka u ľudí. Nemožno vylúčiť riziko pre novorodencov/dojčatá. Na základe zváženia prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu treba rozhodnúť, či prestať dojčiť alebo prerušiť/vynechať liečbu filgrastimom.

Fertilita

Filgrastim neovplyvnil reprodukčnú schopnosť ani fertilitu samcov ani samíc potkanov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Accofil môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Po podaní lieku Accofil sa môžu vyskytnúť závraty (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

a. Súhrn profilu bezpečnosti

Medzi najzávažnejšie nežiaduce reakcie, ktoré sa môžu vyskytnúť počas liečby filgrastimom, patria: anafylaktická reakcia, závažné pľúcne nežiaduce účinky (vrátane intersticiálnej pneumónie a ARDS), syndróm kapilárneho presakovania, závažná splenomegália/ruptúra sleziny, transformácia na myelodysplastický syndróm alebo leukémiu u pacientov s SCN, GvHD u pacientov, ktorí dostali alogénne transplantát kostnej drene alebo transplantát progenitorových buniek periférnych krviniek, a kríza kosáčikovitej anémie u pacientov s kosáčikovitou anémiou.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami sú pyrexia, muskuloskeletálna bolesť (ktorá zahŕňa bolesť kostí, bolesť chrbta, artralgiu, myalgiu, bolesť v končatinách, bolesť svalov a kostí, muskuloskeletálnu bolesť na hrudníku, bolesť krku), anémiu, vracanie a nevoľnosť. V klinických štúdiách u pacientov s rakovinou bola muskuloskeletálna bolesť mierna alebo stredná u 10 % pacientov a závažná u 3 % pacientov.

b. Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov

Údaje v tabuľke nižšie opisujú nežiaduce účinky hlásené z klinických skúšaní a spontánne hlásenia. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánového systému MedDRA	Nežiaduce reakcie			
	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
Infekcie a nákazy		Sepsa, Bronchitída, infekcia horného dýchacieho traktu, infekcia močových ciest		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Trombocytopénia, anémia ^e	splenomegália ^a , znížená hladina hemoglobínu ^e	leukocytóza ^a	ruptúra sleziny ^a , kríza kosáčikovitej anémie, extramedulárna hematopoéza
Poruchy imunitného			precitlivosť ^a , precitlivosť	anafylaktická reakcia

systemu			na liek, reakcia štetu proti hostiteľovi ^b	
Poruchy metabolizmu a výživy		znížená chuť do jedla ^a , zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi	Hyperurikémia, zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi	znížená hladina glukózy v krvi, pseudodna ^b (chondrokalcinóza pyrofosfát), poruchy objemu telesných tekutín
Psychické poruchy		nespavosť		
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy ^a	Závrat, Hypoestézia, parestézia		
Poruchy ciev		Hypotenzia, hypertenzia	veno-okluzívne ochorenie ^d	syndróm kapilárneho presakovania ^a , aortitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Hemoptýza, Dyspnoe, kašeľ ^a , orofaryngeálna bolesť ^a , krvácanie z nosa (epistaxa)	syndróm akútnej respiračnej tiesne ^a , respiračné zlyhanie ^a , pľúcny edém ^a , intersticiálne ochorenie pľúc ^a , pľúcna infiltrácia ^a , krvácanie do pľúc, hypoxia	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka ^{a,e} , vracanie ^{a,e} , nevoľnosť ^a	zápcha ^e , bolesť v ústach		
Poruchy pečene a žlčových ciest		zvýšená hladina alkalického fosfatázy v krvi,	zvýšená hladina gama-glutamyltransfe-	

		hepatomegália	rázy, zvýšená hladina aspartát aminotransfe- rázy	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	alopécia ^a	vyrážka ^a erytém	Makulopapulár- na vyrážka	Sweetsov syndróm (akútna febrilná neutrofilná dermatóza), dermálna vaskulitída ^a
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	muskuloskele- tálna bolesť ^c	svalové kŕče	osteoporóza	znížená hustota kostí, zhoršenie reumatoidnej artritídy
Poruchy obličiek a močových ciest		Dyzúria, hematúria	proteinúria	abnormalita moču, glomerulonefri- tída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únava ^a , zápal sliznice ^a , pyrexia	bolesť na hrudi ^a , asténia ^a , bolesť ^a , nevoľnosť ^e , periférny edém ^e	reakcia v mieste vpichu	
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		reakcia na transfúziu ^e		

^a Pozri časť c (Opis vybraných nežiaducich reakcií).

^b U pacientov po alogénnej transplantácii kostnej drene sa hlásili reakcie štep proti hostiteľovi (GvHD) a úmrtia (pozri časť c).

^c Patrí sem bolesť kostí, bolesť chrbta, artralgia, myalgia, bolesť v končatinách, muskuloskeletálna bolesť, muskuloskeletálna bolesť na hrudi, bolesť krku.

^d Prípady pozorované po uvedení na trh u pacientov podstupujúcich transplantáciu kostnej drene alebo mobilizáciu PBPC.

^e Nežiaduce účinky s vyšším výskytom u pacientov liečených filgrastimom v porovnaní s placebom a spojené s následkami základnej malignity alebo cytotoxického chemoterapie.

c. Opis vybraných nežiaducich reakcií

GvHD

U pacientov, ktorí dostávajú G-CSF po alogénnej transplantácii kostnej drene, sú hlásenia reakcie štepu proti hostiteľovi (GvHD) a úmrtia (pozri časti 4.4 a 5.1).

Syndróm kapilárneho presakovania

Pri používaní faktora stimulujúceho kolónie granulocytov sa hlásili prípady syndrómu kapilárneho presakovania. Zvyčajne sa vyskytovali u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením, sepsou, u pacientov liečených kombinovanou chemoterapiou alebo podstupujúcich aferézu (pozri časť 4.4).

Sweetsov syndróm

U pacientov liečených filgrastimom sa hlásili prípady Sweetsovho syndrómu (akútna febrilná neutrofilná dermatóza).

Pľúcne nežiaduce účinky

V klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh sa hlásili pľúcne nežiaduce účinky zahŕňajúce intersticiálnu chorobu pľúc, pľúcny edém a infiltrácia pľúc sa hlásila v niektorých prípadoch s následným rozvojom respiračného zlyhania alebo syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS), ktoré môže byť fatálne (pozri bod 4.4).

Splenomegália a ruptúra sleziny

Po podávaní filgrastimu boli hlásené prípady splenomegálie a ruptúry sleziny. Niektoré prípady ruptúry sleziny boli smrteľné (pozri časť 4.4).

Hypersenzitivita

V klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh na začiatku alebo pri následnej liečbe boli hlásené reakcie typov z precitlivenosti zahŕňajúce anafylaxiu, vyrážku, žihľavku, angioedém, dyspnoe a hypotenziu. Celkovo boli hlásenia častejšie po i.v. podaní. V niektorých prípadoch sa symptómy znovu vyskytli po opätovnom podaní lieku, čo naznačuje príčinnú súvislosť. Filgrastim sa má natrvalo vysadiť u pacientov, u ktorých sa vyskytla závažná alergická reakcia.

Kutánná vaskulitída

U pacientov liečených filgrastimom bola hlásená kutánná vaskulitída. Mechanizmus vaskulitídy u pacientov užívajúcich filgrastim nie je známy. Počas dlhodobého užívania boli hlásené prípady kutánnnej vaskulitídy u 2 % pacientov s SCN.

Pseudodna (chondrokalcinóza pyrofosfát)

U pacientov s nádorovým ochorením liečených filgrastimom sa hlásila pseudodna (chondrokalcinóza pyrofosfát).

Leukocytóza

U 41 % normálnych darcov sa pozorovala po podaní filgrastimu leukocytóza (počet bielych krviniek $> 50 \times 10^9/l$) a prechodná trombocytopenia (počet trombocytov $< 100 \times 10^9/l$) a u 35 % darcov sa pozorovala leukaferéza (pozri časť 4.4.).

d. Pediatrická populácia

Údaje z klinických štúdií s pediatrickými pacientmi poukazujú na to, že bezpečnosť a účinnosť filgrastimu je u dospelých a u detí liečených cytotoxickou chemoterapiou podobná, čo svedčí o tom, že neexistujú žiadne rozdiely vo farmakokinetike filgrastimu závislé od veku. Jedinou trvalo uvádzanou nežiaducou udalosťou bola muskuloskeletálna bolesť, ktorá sa nelíšila od skúseností v dospeljej populácii.

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje na ďalšie vyhodnotenie použitia filgrastimu u pediatrických subjektov.

e. Iné špeciálne skupiny pacientov

Použitie u geriatrických pacientov

Žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti sa nepozorovali medzi jedincami nad 65 rokov v porovnaní s mladšími dospelými (vo veku > 18 rokov) jedincami liečenými cytotoxickou chemoterapiou a z klinických skúseností sa nezistili rozdiely v odpovediach medzi staršími a mladšími dospelými pacientmi. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje na vyhodnotenie použitia Accofilu u geriatrických pacientov pre iné schválené indikácie Accofilu.

Pediatrickí pacienti s SCN

Prípady zníženej denzity kostí a osteoporózy sa hlásili u pediatrických pacientov s ťažkou chronickou neutropéniou, ktorí dostávali chronickú liečbu filgrastimom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Účinky predávkovania Accofilom nie sú stanovené. Vysadenie liečby filgrastimom má zvyčajne za následok 50 % pokles počtu cirkulujúcich neutrofilov v priebehu 1 až 2 dní, s obnovením normálnych hladín do 1 až 7 dní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytokíny, ATC kód: L03AA02

Accofil je biologicky podobný liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>

Ľudský G-CSF je glykoproteín, ktorý reguluje tvorbu a uvoľňovanie funkčných neutrofilov z kostnej drene. Accofil obsahujúci r-metHuG-CSF (filgrastim) spôsobuje výrazné zvýšenie počtu neutrofilov v periférnej krvi do 24 hodín s malým vzostupom počtu monocytov. U niektorých pacientov s SCN môže filgrastim indukovať aj mierne zvýšenie počtu eozinofilov a bazofilov v krvnom obehu oproti východiskovej hodnote. Niektorí z týchto pacientov môžu mať eozinofíliu alebo bazofíliu už pred liečbou. Pri odporúčaných dávkach sú zvýšenia počtu neutrofilov závislé od dávky. Neutrofily vytvorené ako odpoveď na liečbu filgrastimom vykazujú normálnu alebo zlepšenú funkciu, čo preukázali testy chemotaktickej a fagocytárnej aktivity. Po ukončení liečby filgrastimom klesá počet neutrofilov v krvnom obehu o 50 % v priebehu 1 až 2 dní a normálne hodnoty sa dosiahnu v priebehu 1 až 7 dní.

Použitie filgrastimu u pacientov podstupujúcich cytotoxickú chemoterapiu vedie k významnému zníženiu výskytu, závažnosti a skráteniu trvania neutropénie a febrilnej neutropénie. Liečba filgrastimom významne skracuje trvanie febrilnej neutropénie, antibiotickej liečby a hospitalizácie po indukovanej chemoterapii pri akútnej myelogénnej leukémii alebo myeloablatívnej liečbe s následnou transplantáciou kostnej drene. Miery výskytov horúčky a zaznamenaných infekcií neboli znížené v žiadnom z prípadov. U pacientov podstupujúcich myeloablatívnu terapiu s následnou transplantáciou kostnej drene nebolo trvanie horúčky kratšie.

Použitie filgrastimu, či už samotného alebo po chemoterapii, vedie k mobilizácii krvotvorných progenitorových buniek do periférnej krvi. Tieto autológne PBPC možno odobrať a podať vo forme transfúzie po cytotoxickú terapiu s vysokými dávkami, či už namiesto transplantácie kostnej drene alebo ako jej doplnok. Infúzne podanie PBPC urýchľuje obnovu krvotvorby pri súčasnom znížení rizika hemoragických komplikácií a potreby transfúzií trombocytov. U príjemcov alogénnych PBPC mobilizovaných filgrastimom došlo výrazne rýchlejšie k obnove hematologických parametrov, čo viedlo k významnému skráteniu času do obnovy počtu trombocytov bez podpornej liečby v porovnaní s alogénnou transplantáciou kostnej drene.

Jedna retrospektívna európska štúdia vyhodnocujúca použitie G-CSF po alogénnej transplantácii kostnej drene u pacientov s akútnou leukémiou naznačila zvýšené riziko GvHD, mortality spojené s liečbou (treatment related mortality, TRM) a mortality v prípade podania G-CSF. V inej retrospektívnej medzinárodnej štúdii u pacientov s akútnou a chronickou myelogénnou leukémiou sa nezistil žiadny vplyv na riziko GvHD, TRM a mortality. Metaanalýzou štúdií s alogénnou

transplantáciou vrátane výsledkov z deviatich perspektívnych randomizovaných skúšaní, ôsmich retrospektívnych štúdií a jednej štúdie s kontrolovanými prípadmi sa nezistil vplyv na riziko akútnej GvHD, chronickej GvHD ani mortality spojenej so skorou liečbou.

Relatívne riziko (95% IS) GvHD a TRM po liečbe pomocou G-CSF po transplantácii kostnej drene					
Publikácia	Obdobie trvania štúdie	N	Akútna GvHD II. - IV. stupňa	Chronická GvHD	TRM
Metaanalýza (2003)	1986 - 2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Európska retrospektívna štúdia (2004)	1992 - 2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Medzinárodná retrospektívna štúdia (2006)	1995 - 2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^aAnalýza zahŕňa štúdie s pacientmi po transplantácii kostnej drene počas tohto obdobia; v niektorých štúdiách sa používal GM-CSF

^bAnalýza zahŕňa pacientov, ktorí podstupujú transplantáciu kostnej drene počas tohto obdobia

Použitie filgrastimu na mobilizáciu PBPC u zdravých darcov pred alogénnou transplantáciou PBPC

U zdravých darcov dávka 10 µg/kg/deň podaná subkutánne v priebehu 4 - 5 po sebe nasledujúcich dní umožňuje odber $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ buniek/kg telesnej hmotnosti príjemcu u väčšiny darcov po dvoch leukaferézach.

Použitie filgrastimu u pacientov, detí alebo dospelých, s SCN (závažná vrodenná, cyklická a idiopatická neutropénia) vyvoláva pretrvávajúce zvýšenie absolútneho počtu neutrofilov v periférnej krvi a zníženie výskytu infekcií a s nimi súvisiacich príhod.

Použitie filgrastimu u pacientov s infekciou HIV vedie k udržaniu normálneho počtu neutrofilov, čo umožňuje plánované dávkovanie antivírusových a/alebo iných myelosupresívnych liekov. U pacientov s infekciou HIV liečených filgrastimom nebolo dokázané žiadne zvýšenie replikácie HIV.

G-CSF tak, ako aj iné hematopoetické rastové faktory, vykazuje *in vitro* stimulačné vlastnosti na ľudské endoteliálne bunky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po subkutánnom podaní odporúčaných dávok sa koncentrácie v sére udržiavali nad 10 ng/ml počas 8 -16 hodín.

Distribúcia

Distribučný objem v krvi je približne 150 ml/kg.

Eliminácia

Pre klírens filgrastimu sa preukázalo, že sa mení v súlade s farmakokinetickými vlastnosťami prvého rádu po subkutánnom a intravenóznom podaní. Konečný polčas eliminácie filgrastimu zo séra je približne 3,5 hodiny, s rýchlosťou klírensu približne 0,6 ml/min/kg. Nepretržitá infúzia Accofilu počas až 28 dní u pacientov zotavujúcich sa z autológnej transplantácie kostnej drene neposkytla žiadny dôkaz akumulácie liečiva a výsledkom boli porovnateľné polčasy eliminácie.

Linearita

Existuje pozitívna lineárna korelácia medzi dávkou a koncentráciou filgrastimu v sére, či už sa podáva intravenózne alebo subkutánne.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Filgrastim sa skúmal v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní v trvaní do 1 roka, ktoré ukázali zmeny pripísateľné očakávaným farmakologickým účinkom, vrátane zvýšeného počtu leukocytov, myeloidnej hyperplázie kostnej drene, extramedulárnej granulopoézy a zväčšenia sleziny. Všetky tieto zmeny boli po prerušení liečby reverzibilné.

Skúmali sa účinky filgrastimu na prenatalný vývin u potkanov a králikov. Intravenózne (80 µg/kg/deň) podávanie filgrastimu králikom v období organogenézy bolo pre matku toxické a spozoroval sa nárast spontánnych potratov, postimplantačných strát plodov a znížená priemerná plodová hmotnosť a veľkosť živých narodených mláďat.

Na základe údajov hlásených pre iný produkt s filgrastimom, podobný ako Accofil, boli pozorované porovnateľné nálezy plus nárast malformácií plodu pri 100 µg/kg/deň, dávke toxickej pre matku, ktorá zodpovedala systémovej expozícii rovnajúcej sa približne 50 – 90-násobku expozície pozorovanej u pacientov liečených klinickou dávkou 5 µg/kg/day. Hladina bez pozorovaných nežiaducich účinkov na embryo-fetálnu toxicitu bola v tejto štúdii 10 µg/kg/deň, čo zodpovedalo

systémovej expozícii rovnajúcej sa približne 3 – 5-násobku expozície pozorovanej u pacientov liečených klinickou dávkou.

U gravidných potkanov sa nepozorovala žiadna toxicita pre matku ani plod pri dávkach do 575 µg/kg/deň. Mláďatá potkanov, ktorým bol podávaný filgrastim počas perinatálneho a laktáčného obdobia, vykazovali oneskorenie vonkajšej diferenciácie a spomalenie rastu (≥ 20 µg/kg/deň) a mierne zníženú mieru prežitia (100 µg/kg/deň).

FILGRASTIM NEMAL ŽIADNY POZOROVATEĽNÝ ÚČINOK NA FERTILITU SAMCOV ANI SAMÍC POTKANOV.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Kyselina octová

Hydroxid sodný

Sorbitol (E420)

Polysorbát 80

Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Accofil sa nesmie riediť s roztokmi chloridu sodného.

Zriedený filgrastim sa môže adsorbovať na sklenené alebo plastové materiály.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajúte v mrazničke.

Náhodné jednorazové vystavenie teplotám pod bodom mrazu neovplyvní nežiaduco stabilitu Accofilu. Ak bolo vystavenie dlhšie než 48 hodín alebo ak došlo k viac než jednému zmrazeniu, potom sa Accofil NESMIE použiť.

V rámci času použiteľnosti a na účely ambulantného použitia, môže pacient vybrať liek z chladničky

a uchovávať ho pri izbovej teplote (neprevyšujúcej 25 °C) na jednorazové použitie do 15 dní. Po tomto čase sa liek nesmie uložiť späť do chladničky, ale musí sa zlikvidovať.

Injekčnú striekačku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Chemická a fyzikálna stabilita zriedeného infúzneho roztoku pripraveného na použitie bola preukázaná počas 30 hodín pri teplote 25 °C ± 2 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania lieku po príprave na jeho použitie je zodpovedný používateľ a obvykle by sa nemalo presiahnuť 30 hodín pri teplote 25 °C ± 2 °C, pokiaľ zriedenie neprebehlo v kontrolovaných a schválených aseptických podmienkach.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Naplnená injekčná striekačka zo skla typu I s natrvalo pripojenou ihlou z nehrdzavejúcej ocele v špičke a na tele s ciachovaním od 0,1 ml do 1 ml s vytlačenými znakmi 1/40. Kryt ihly naplnenej injekčnej striekačky obsahuje suchú prírodnú gumu (pozri časť 4.4). Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 0,5 ml roztoku.

Každé balenie obsahuje jednu, tri, päť, sedem alebo desať naplnených injekčných striekačiek s ochranným krytom ihly a alkoholové tampóny. Balenia bez blistra sú určené na striekačky bez ochranného krytu ihly. Balenia s blistrom sú určené na samostatné striekačky, na ktoré je vopred prepojený ochranný kryt ihly.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Ak je to potrebné, Accofil sa môže zriediť v 5% roztoku glukózy. Zriedenie na konečnú koncentráciu nižšiu než 0,2 MU (2 µg) na ml sa v žiadnom prípade neodporúča.

Pred každým použitím sa má roztok vizuálne skontrolovať. Použiť sa môže iba číry roztok bez častíc. Netrepte.

U pacientov liečených filgrastimom zriedeným na koncentrácie nižšie než 1,5 MU (15 µg) na ml sa má ku konečnej koncentrácii 2 mg/ml pridať ľudský sérový albumín (HSA). Príklad: Do konečného objemu 20 ml injekčného roztoku sa má k celkovej dávke filgrastimu nižšej než 30 MU (300 µg) pridať 0,2 ml roztoku ľudského sérového albumínu s koncentráciou 200 mg/ml (20 %).

Accofil neobsahuje konzervačné látky. Z hľadiska možného rizika mikrobiálnej kontaminácie sú Accofil om naplnené injekčné striekačky len na jednorazové použitie.

Po zriedení v 5 % roztoku glukózy je Accofil kompatibilný so sklom a rôznymi plastmi vrátane PVC, polyolefínu (kopolymér polypropylénu a polyetylénu) a polypropylénu.

Použitie naplnenej striekačky s bezpečnostným krytom ihly

Bezpečnostný kryt ihly zakryje ihlu po injekčnom podaní, aby nedošlo k bodnému poraneniu. Nemá to vplyv na normálnu funkciu striekačky. Stláčajte piest a na konci podávania injekcie **pevne zatlačte**, aby ste sa uistili, že ste vyprázdнили celý obsah injekčnej striekačky. Kožu bezpečne držte, kým nie je ukončené podávanie injekcie. Injekčnú striekačku držte pevne a pomaly uvoľníte palec z hlavy piestu. Piest sa po uvoľnení palca posunie hore a pružina zatiahne injekčnú ihlu do bezpečnostného krytu injekčnej ihly.

Použitie naplnenej striekačky bez bezpečnostného krytu ihly

Dávku podajte podľa štandardného postupu.

Nepoužívajte naplnenú injekčnú striekačku, ak spadla na tvrdý povrch.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

Španielsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. septembra 2014

Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. júna 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>

1. NÁZOV LIEKU

Accofil 48 MU/0,5 ml injekčný/infúzny roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 48 miliónov jednotiek (MU)/480 mikrogramom (µg) filgrastimu v 0,5 ml (0,96 mg/ml) injekčného alebo infúzneho roztoku.

Filgrastim je rekombinantný ľudský metionylový faktor stimulujúci kolónie granulocytov vyrobený technológiou rekombinantnej DNA v *Escherichia coli* (BL21).

Pomocná látka so známym účinkom:

Každý ml roztoku obsahuje 50 mg sorbitolu (E420).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Koncentrát na infúzny roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Číry, bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Accofil je indikovaný na skrátenie trvania neutropénie a zníženie výskytu febrilnej neutropénie u pacientov liečených nariadenou cytotoxickou chemoterapiou kvôli malígnemu nádorovému ochoreniu (s výnimkou chronickej myeloidnej leukémie a myelodysplastických syndrómov) a skrátenie trvania neutropénie u pacientov podstupujúcich myeloablatívnu terapiu pred transplantáciou kostnej drene, u ktorých sa predpokladá zvýšené riziko dlhotrvajúcej závažnej neutropénie. Bezpečnosť a účinnosť Accofilu je u dospelých a u detí liečených cytotoxickou

chemoterapiou podobná.

Accofil je indikovaný na mobilizáciu progenitorových buniek v periférnej krvi (peripheral blood progenitor cells, PBPC).

U pacientov, detí alebo dospelých so závažnou vrodenu, cyklickou alebo idiopatickou neutropéniou s absolútnym počtom neutrofilov (absolute neutrophil count, ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ a závažnými alebo opakujúcimi sa infekciami v anamnéze je dlhodobé podávanie Accofilu indikované na zvýšenie počtu neutrofilov a zníženie výskytu a skrátenie trvania prípadov súvisiacich s infekciou.

Accofil je indikovaný na liečbu pretrvávajúcej neutropénie (ANC menej než alebo rovný $1,0 \times 10^9/l$) u pacientov s pokročilou infekciou HIV na zníženie rizika bakteriálnych infekcií, keď iné možnosti liečby neutropénie nie sú vhodné.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Accofilom sa má podávať len v spolupráci s onkologickým centrom, ktoré má skúsenosti s liečbou faktorom stimulujúcim kolónie granulocytov (granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF) a hematológiou a má potrebné diagnostické vybavenie. Postupy mobilizácie a aferézy sa majú vykonávať v spolupráci s onkohematologickým centrom, ktoré má zodpovedajúce skúsenosti v tejto oblasti a kde je možné správne monitorovanie krvotvorných progenitorových buniek.

Dávkovanie

Schválená cytotoxická chemoterapia

Odporúčaná dávka filgrastimu je 0,5 MU (5 µg)/kg/deň. Prvá dávka Accofilu sa má podávať najmenej 24 hodín po cytotoxickej chemoterapii. V randomizovaných klinických skúšaní sa použila subkutánna dávka 230 µg/m²/deň (4,0 až 8,4 µg/kg/deň).

Denné podávanie filgrastimu má pokračovať, až kým neodzní očakávaný pokles počtu neutrofilov na minimum a ich počet sa nevráti na normálne hodnoty. Po nariadenej chemoterapii solídnych tumorov, lymfómov a lymfoidnej leukémie sa očakáva, že dĺžka liečby potrebná na splnenie týchto kritérií bude až 14 dní. Po indukčnej a konsolidačnej liečbe akútnej myeloidnej leukémie sa môže trvanie liečby podstatne predĺžiť (až do 38 dní) v závislosti od typu, dávky a režimu podávania použitej cytotoxickej chemoterapie.

U pacientov, ktorí dostávajú cytotoxickú chemoterapiu sa zvyčajne 1 až 2 dni po začatí liečby filgrastimom prejaví prechodné zvýšenie počtu neutrofilov. Z dôvodu dosiahnutia trvalej terapeutickej odpovede sa však liečba filgrastimom nemá prerušiť pred odznením očakávaného poklesu počtu neutrofilov na minimum a pokiaľ sa počet neutrofilov nevráti na normálne hodnoty. Predčasné ukončenie liečby filgrastimom pred odznením očakávaného poklesu počtu neutrofilov na minimum sa neodporúča.

U pacientov podstupujúcich myeloablatívnu terapiu s následnou transplantáciou kostnej drene

Odporúčaná začiatková dávka filgrastimu je 1,0 MU (10 µg)/kg/deň. Prvá dávka filgrastimu sa má podávať najmenej 24 hodín po cytotoxickej chemoterapii a aspoň 24 hodín po infúzii kostnej drene.

Keď sa prekročí minimum počtu neutrofilov, denná dávka filgrastimu sa má titrovať v závislosti od zmeny počtu neutrofilov nasledovne:

Počet neutrofilov	Úprava dávky filgrastimu
ANC > 1,0 x 10 ⁹ /l počas 3 po sebe nasledujúcich dní	zníženie na 0,5 MU (5 µg) /kg/deň
potom, ak ANC zostáva > 1,0 x 10 ⁹ /l počas ďalších 3 po sebe nasledujúcich dní	prerušenie liečby filgrastimom
Ak ANC klesne počas liečby na < 1,0 x 10 ⁹ /l, dávka filgrastimu sa má postupne zvyšovať podľa vyššie uvedených krokov	

ANC = absolútny počet neutrofilov

Na mobilizáciu progenitorových buniek v periférnej krvi (PBPC) u pacientov podstupujúcich myelosupresívnu alebo myeloablatívnu terapiu, po ktorých nasleduje autológna transplantácia PBPC

Odporúčaná dávka filgrastimu na mobilizáciu PBPC pri monoterapii je 1,0 MU (10 µg) /kg/deň počas 5 – 7 po sebe nasledujúcich dní. Načasovanie leukaferézy: 1 alebo 2 leukaferézy na 5. a 6. deň sú často postačujúce. V ostatných prípadoch môžu byť potrebné ďalšie leukaferézy. Podávanie filgrastimu má pokračovať až do poslednej leukaferézy.

Odporúčaná dávka filgrastimu na mobilizáciu PBPC po myelosupresívnej chemoterapii je 0,5 MU (5 µg) /kg/deň od prvého dňa po skončení chemoterapie, až pokiaľ neodzníe očakávaný pokles počtu neutrofilov na minimum a kým sa počet neutrofilov nevráti na normálne hodnoty. Leukaferéza sa má vykonať v období, keď ANC stúpa z < 0,5 x 10⁹/l na > 5,0 x 10⁹/l. U pacientov, ktorí nemali extenzívnu chemoterapiu, je často postačujúca jedna leukaferéza. V ostatných prípadoch sa odporúčajú ďalšie leukaferézy.

Na mobilizáciu PBPC u normálnych darcov pred alogénnou transplantáciou PBPC

Pri mobilizácii PBPC u normálnych darcov sa má filgrastim podávať v dávke 1,0 MU (10 µg) /kg/deň počas 4 až 5 po sebe nasledujúcich dní. Leukaferéza sa má začať na 5. deň a ak je to potrebné, má

pokračovať až do 6. dňa, aby sa odobralo 4×10^6 CD34⁺ buniek/kg telesnej hmotnosti príjemcu.

U pacientov so závažnou chronickou neutropéniou (Severe Chronic Neutropenia, SCN)

Vrodená neutropénia

Odporúčaná začiatková dávka je 1,2 MU (12 µg) /kg/deň ako jednorazová dávka alebo v rozdelených dávkach.

Idiopatická alebo cyklická neutropénia

Odporúčaná začiatková dávka je 0,5 MU (5 µg) /kg/deň ako jednorazová dávka alebo v rozdelených dávkach.

Úpravy dávkovania

Filgrastim sa má podávať denne subkutánne injekciou, až kým počet neutrofilov nedosiahne hodnotu $1,5 \times 10^9/l$ a kým sa neudrží na ešte vyššej hodnote. Keď sa dosiahne odpoveď, má sa stanoviť minimálna účinná dávka na udržanie tejto hodnoty. Na udržanie adekvátneho počtu neutrofilov je potrebné dlhodobé každodenné podávanie. Po jednom až dvoch týždňoch liečby sa môže počiatková dávka zdvojnásobiť alebo znížiť na polovicu v závislosti od odpovede pacienta. Potom sa môže dávka individuálne upravovať vždy po uplynutí 1 až 2 týždňov tak, aby sa udržiaval priemerný počet neutrofilov medzi $1,5 \times 10^9/l$ a $10 \times 10^9/l$. U pacientov so závažnými infekciami sa môže zväčšiť rýchlejší režim zvyšovania dávky. V klinických skúšaniach bola u 97 % pacientov, u ktorých sa dostavila odpoveď, zaznamenaná úplná odpoveď pri dávkach $\leq 24 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{deň}$. Dlhodobá bezpečnosť podávania filgrastimu v dávkach vyšších ako $2,4 \times 24 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{deň}$ u pacientov s SCN nie je stanovená.

U pacientov s infekciou HIV

Na zvrat neutropénie

Odporúčaná začiatková dávka filgrastimu je 0,1 MU (1 µg) /kg/deň, podáva sa denne s titráciou až do maximálnej dávky 0,4 (4 µg) /kg/deň, kým sa nedosiahne normálny počet neutrofilov a kým sa neudrží na tejto hodnote ($\text{ANC} > 2,0 \times 10^9/l$). V klinických štúdiách, viac ako 90 % pacientov odpovedalo na tieto dávky, s dosiahnutím zvratu neutropénie s mediánom 2 dní.

U malého počtu pacientov (< 10 %), sa na dosiahnutie zvratu z neutropénie požadovali dávky až do 1,0 MU (10 µg) /kg/deň.

Na udržiavanie normálneho počtu neutrofilov

Po dosiahnutí zvratu neutropénie sa má stanoviť minimálna účinná dávka na udržiavanie normálneho počtu neutrofilov. Odporúča sa upraviť začiatkovú dávku tak, aby zodpovedala dennému dávkovaniu 30 MU (300 µg) / deň. Ďalšia úprava dávkovania môže byť potrebná v

závislosti od hodnôt ANC u pacienta na udržanie počtu neutrofilov na hodnotách $> 2,0 \times 10^9/l$. V klinických štúdiách bola potrebná dávka 30 MU (300 μg) /deň počas 1 - 7 dní do týždňa na udržanie hodnoty ANC $> 2,0 \times 10^9/l$, s mediánom frekvencie podávania 3 dni do týždňa. Na udržiavanie hodnoty ANC $> 2,0 \times 10^9/l$ môže byť nevyhnutné dlhodobé podávanie.

Osobitné populácie

Starší pacienti

Klinické skúšania s filgrastimom zahŕňali malý počet starších pacientov, no s touto skupinou sa však nevykonali žiadne špeciálne štúdie, a preto nemožno stanoviť špecifické odporúčania dávkovania.

Použitie u detí s poškodením funkcie obličiek

Štúdie filgrastimu s pacientmi s ťažkým poškodením funkcie obličiek alebo pečene preukázali, že filgrastim vykazuje podobný farmakokinetický a farmakodynamický profil ako u zdravých osôb. V týchto prípadoch nie je potrebná úprava dávkovania.

Pediatrickí pacienti s SCN a nádorovým ochorením

Šesťdesiatpäť percent pacientov skúmaných v klinickom programe s SCN bolo vo veku do 18 rokov. Účinnosť liečby pre túto vekovú skupinu, do ktorej patrila väčšina pacientov s vrodenu neutropéniou, bola jasná. Neboli zistené žiadne rozdiely v bezpečnostných profiloch u pediatrických pacientov liečených na SCN.

Údaje z klinických štúdií u pediatrických pacientov poukazujú na to, že bezpečnosť a účinnosť filgrastimu je u dospelých a u detí liečených cytotoxickou chemoterapiou podobná.

Odporúčané dávkovanie u pediatrických pacientov je rovnaké ako u dospelých liečených myelosupresívnou cytotoxickou chemoterapiou.

Spôsob podávania

Nariadená cytotoxická chemoterapia

Filgrastim sa môže podávať denne subkutánnou injekciou alebo denne intravenóznou infúziou riedený 5 % roztokom glukózy podávanou v priebehu 30 minút (pozri časť 6.6). Vo väčšine prípadov sa uprednostňuje subkutánne podanie. Zo štúdie s jednorazovým podávaním dávky sú nejaké dôkazy, že intravenózne podávanie môže skrátiť trvanie účinku. Klinický význam tohto nálezu pre opakované podávanie dávky nie je jasný. Voľba cesty podania má závisieť od individuálnych klinických okolností.

U pacientov liečených myeloablatívnou liečbou s následnou transplantáciou kostnej drene

Filgrastim sa môže podávať ako intravenózna krátkodobá infúzia trvajúca 30 minút alebo 24-hodinová intravenózna infúzia alebo sa môže podávať ako 24-hodinová kontinuálna subkutánna infúzia. Filgrastim sa má rozpustiť v 20 ml 5 % roztoku glukózy (pozri časť 6.6).

Na mobilizáciu PBPC u pacientov podstupujúcich myelosupresívnu alebo myeloablačnú liečbu s následnou autológou transplantáciou PBPC

Filgrastim na mobilizáciu PBPC pri monoterapii:

Filgrastim sa môže podávať ako subkutánna kontinuálna infúzia počas 24 hodín alebo subkutánne injekciou. Na infúzie sa filgrastim musí nariediť v 20 ml 5% roztoku glukózy (pozri časť 6.6).

Filgrastim na mobilizáciu PBPC po myelosupresívnej chemoterapii

Filgrastim sa podáva subkutánne injekciou.

Na mobilizáciu PBPC u normálnych darcov pred alogénou transplantáciou PBPC

Filgrastim sa podáva subkutánne injekciou.

U pacientov s ťažkou chronickou neutropéniou (SCN)

Vrodená, idiopatická alebo cyklická neutropénia: filgrastim sa podáva subkutánnou injekciou.

U pacientov s infekciou HIV

Zvrat neutropénie a udržiavanie normálneho počtu neutrofilov: u pacientov filgrastim sa má podávať subkutánnou injekciou.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Monitorovanie

Má sa zaznamenať presný názov a číslo šarže podávaného lieku kvôli lepšiemu monitorovaniu biologických liekov.

Osobitné upozornenia a opatrenia pri rôznych indikáciách

Hypersenzitivita

U pacientov liečených filgrastimom bola na začiatku alebo pri následnej liečbe hlásená hypersenzitivita, vrátane anafylaktických reakcií. U pacientov s klinicky významnou hypersenzitivitou filgrastim natrvalo vysadíte. Nepodávajte filgrastim pacientom s hypersenzitivitou na filgrastim alebo pegfilgrastim v anamnéze.

Pľúcne nežiaduce účinky

Po podaní G-CSF sa hlásili pľúcne nežiaduce účinky, najmä intersticiálna choroba pľúc. Pacienti, ktorí mali v nedávnej minulosti pľúcne infiltráty alebo pneumóniu, môžu mať vyššie riziko. Nástup pľúcnych príznakov, ako je kašeľ, horúčka a dyspnoe, v spojení s rádiologickými príznakmi pľúcnych infiltrátov a so zhoršením funkcie pľúc môžu byť počiatočnými príznakmi syndrómu akútnej respiračnej tiesne (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS). Filgrastim sa má vysadiť a má sa podať vhodná liečba.

Glomerulonefritída

U pacientov liečených filgrastimom a pegfilgrastimom bola hlásená glomerulonefritída. Po znížení dávky alebo vysadení filgrastimu a pegfilgrastimu výskyt glomerulonefritídy vo všeobecnosti ustúpil. Odporúča sa sledovanie rozboru moču.

Syndróm kapilárneho presakovania

Po podaní faktora stimulujúceho kolónie granulocytov sa hlásil syndróm kapilárneho presakovania, ktorý môže byť život ohrozujúci, ak sa liečba oneskorí, a je charakterizovaný hypotenziou, hypoalbuminémiou, edémom a hemokoncentráciou. Pacienti, u ktorých sa vyvinú príznaky syndrómu kapilárneho presakovania, sa majú starostlivo sledovať a majú dostať štandardnú symptomatickú liečbu, ktorá môže zahŕňať potrebu intenzívnej starostlivosti (pozri časť 4.8).

Splenomegália a ruptúra sleziny

Po podávaní filgrastimu boli u pacientov a normálnych darcov hlásené zvyčajne asymptomatické prípady splenomegálie a prípady ruptúry sleziny. Niektoré prípady ruptúry sleziny boli smrteľné. Preto je potrebné starostlivo sledovať veľkosť sleziny (napr. klinické vyšetrenie, ultrazvuk). V prípade, že darca a/alebo pacient hlási bolesť v ľavej hornej časti brucha alebo v hornej časti ramena, sa má zvážiť diagnostika ruptúry sleziny. Zistilo sa, že zníženie dávky filgrastimu spomalilo alebo zastavilo zväčšovanie sleziny u pacientov so závažnou chronickou neutropéniou a u 3 % pacientov bola potrebná splenektómia.

Rast malígnych buniek

Faktor stimulujúci kolónie granulocytov môže podporovať rast myeloidných buniek *in vitro* a podobné účinky možno pozorovať u niektorých nemyeloidných buniek *in vitro*.

Myelodysplastický syndróm alebo chronická myelogénna leukémia

Bezpečnosť a účinnosť podávania filgrastimu u pacientov s myelodysplastickým syndrómom alebo chronickou myelogénnou leukémiou nie sú stanovené. Filgrastim nie je indikovaný na použitie za

týchto podmienok. Osobitná opatrnosť je potrebná pri odlíšení diagnózy transformácie blastov pri chronickej myeloidnej leukémii od akútnej myeloidnej leukémie.

Akútna myelogénna leukémia

Vzhľadom na obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti u pacientov so sekundárnou AML sa má filgrastim podávať opatrne. Bezpečnosť a účinnosť podávania filgrastimu u pacientov s *de novo* AML vo veku < 55 rokov s dobrými cytogenetickými parametrami [t (8; 21), t (15; 17) a inv (16)] nie sú stanovené.

Trombocytopenia

U pacientov, ktorým bol podávaný filgrastim, bola hlásená trombocytopenia. Majú sa dôkladne monitorovať počty trombocytov, najmä počas prvých niekoľkých týždňov liečby filgrastimom. U pacientov so závažnou chronickou neutropéniou, u ktorých sa rozvinie trombocytopenia (pokles počtu trombocytov < $100 \times 10^9/l$), sa má zvážiť dočasné prerušenie liečby alebo zníženie dávky filgrastímu.

Leukocytóza

U menej ako 5 % onkologických pacientov liečených filgrastimom v dávkach nad 0,3 MIU/kg/deň (3 µg/kg/deň) sa pozoroval počet bielych krviniek $100 \times 10^9/l$ alebo vyšší. Nehlásili sa žiadne nežiaduce účinky, ktoré by bolo možné priamo pripísať tomuto stupňu leukocytózy. Vzhľadom na potenciálne riziká spojené so závažnou leukocytózou sa má však počas liečby filgrastimom v pravidelných intervaloch kontrolovať počet bielych krviniek. Ak počet leukocytov prekročí $50 \times 10^9/l$ po ich očakávanom poklese na minimum, filgrastim sa musí okamžite vysadiť. Keď sa filgrastím podáva z dôvodu mobilizácie PBPC, má sa vysadiť alebo sa má znížiť jeho dávkovanie, ak sa počet leukocytov zvýši na $> 70 \times 10^9/l$.

Imunogenicitá

Rovnako ako pri všetkých terapeutických proteínoch tu existuje možnosť imunogenecity. Rýchlosť generovania protilátok proti filgrastimu je vo všeobecnosti nízka. Vyskytuje sa viazanie protilátok tak, ako sa predpokladá u všetkých biológik, v súčasnosti však nie je spojené s neutralizačnou aktivitou.

Aortitída

Po podaní G-CSF bola u zdravých pacientov a u pacientov s rakovinou hlásená aortitída. Medzi príznaky patrila horúčka, abdominálna bolesť, malátnosť, bolesť chrbta a zvýšená hladina zápalových markerov (napr. C-reaktívny proteín a počet bielych krviniek). Vo väčšine prípadov bola aortitída diagnostikovaná pomocou snímky počítačovej tomografie (computed tomography, CT) a vo všeobecnosti ustúpila po vysadení G-CSF. Pozri tiež časť 4.8.

Osobitné upozornenia a opatrenia súvisiace s komorbiditami

Osobitné opatrenia u prenášačov kosáčikovitej anémie a pacientov s kosáčikovitou anémiou

U prenášačov kosáčikovitej anémie a pacientov s kosáčikovitou anémiou sa zaznamenala po použití filgrastimu kríza kosáčikovitej anémie, v niektorých prípadoch smrteľná. Lekári musia byť opatrní, keď predpisujú filgrastim prenášačom kosáčikovitej anémie alebo pacientom s kosáčikovitou anémiou.

Osteoporóza

Monitorovanie hustoty kostí môže byť indikované u pacientov s osteoporotickými ochoreniami kostí, ktorí podstupujú nepretržitú liečbu filgrastimom dlhšie ako 6 mesiacov.

Osobitné opatrenia pri pacientoch s rakovinou

Filgrastim sa nemá používať na zvýšenie dávky cytotoxickej liečby nad stanovené režimy dávkovania.

Riziká spojené so zvýšenými dávkami chemoterapie

Pri liečbe pacientov s vysokou dávkou chemoterapie je nutná osobitná opatrnosť, pretože sa nedokázalo zlepšenie stavu nádoru a zvýšené dávky chemoterapeutík môžu viesť k zvýšeným toxicitám vrátane srdcových, pľúcnych, neurologických a dermatologických účinkov (pozri, prosím, súhrn charakteristických vlastností použitých špecifických chemoterapeutík).

Účinok chemoterapie na erytrocyty a trombocyty

Liečba samotným filgrastimom nevyklučuje výskyt trombocytopenie a anémie v dôsledku myelosupresívnej chemoterapie. U pacienta môže byť vyššie riziko vzniku trombocytopenie a anémie z dôvodu možnej liečby vyššími dávkami chemoterapie (napr. plné dávky v predpísanom režime). Odporúča sa pravidelné monitorovanie počtu trombocytov a hematokritu. Počas podávania jediného chemoterapeutika alebo kombinácie chemoterapeutík, o ktorých je známe, že spôsobujú ťažkú trombocytopeniu, sa musí postupovať obzvlášť opatrne.

Preukázalo sa, že použitie filgrastimom mobilizovaných PBPC znižuje stupeň a trvanie trombocytopenie po myelosupresívnej alebo myeloablatívnej chemoterapii.

Myelodysplastický syndróm a akútna myeloidná leukémia u pacientov s rakovinou prsníka a pľúc

V postmarketingovej pozorovacej štúdii sa s použitím pegfilgrastímu, alternatívneho lieku G-CSF, v spojení s chemoterapiou a/alebo rádioterapiou spájal myelodysplastický syndróm (MDS) a akútna myeloidná leukémia (AML) u pacientov s rakovinou prsníka a pľúc. Podobná súvislosť medzi filgrastimom a MDS/AML nebola pozorovaná. U pacientov s rakovinou prsníka a pacientov s rakovinou pľúc sa rovnaku majú sledovať prejavy a príznaky MDS/AML.

Ďalšie osobitné opatrenia

Účinky filgrastimu u pacientov s výrazne zníženými myeloidnými progenitorami sa neskúmali. Filgrastim účinkuje primárne na prekursorov neutrofilov, čím sa využíva jeho účinok na zvýšenie počtu neutrofilov. Preto u pacientov so zníženým počtom prekursorov môže byť odpoveď neutrofilov oslabená (u tých, ktorí sa liečia extenzívnou rádioterapiou alebo chemoterapiou, alebo u ktorých dochádza k infiltrácii nádoru do kostnej drene).

U pacientov, ktorí dostávali vysoké dávky chemoterapie pred transplantáciou, sa príležitostne hlásili poruchy ciev vrátane veno-okluzívneho ochorenia a porúch objemu telesných tekutín.

U pacientov, ktorí dostávali G-CSF po alogénnej transplantácii kostnej drene sú hlásenia reakcie štepú proti hostiteľovi (Graft versus Host Disease, GvHD) a úmrtia (pozri časti 4.8 a 5.1).

Zvýšená krvotvorná aktivita kostnej drene v odpovedi na liečbu rastovým faktorom sa spájala s prechodne abnormálnymi snímkami kostí. Toto sa má zohľadniť pri interpretácii výsledkov snímkov kostí.

Osobitné opatrenia u pacientov podstupujúcich mobilizáciu PBPC

Mobilizácia

V rámci rovnakej populácie nie sú žiadne prospektívne randomizované porovnávanie dvoch odporúčaných metód mobilizácie (samotným filgrastimom alebo v kombinácii s myelosupresívnou chemoterapiou). Stupeň rozdielov medzi jednotlivými pacientmi a medzi laboratórnymi vyšetreniami CD34⁺ buniek značí, že je priame porovnanie odlišných štúdií ťažké. Preto je ťažké odporučiť optimálnu metódu. Výber mobilizačnej metódy je potrebné zvážiť vo vzťahu k celkovým cieľom liečby každého pacienta.

Predchádzajúca expozícia cytotoxickými látkami

U pacientov, ktorí podstúpili veľmi extenzívnu predchádzajúcu myelosupresívnu terapiu, sa nemusí prejaviť dostatočná mobilizácia PBPC na dosiahnutie odporúčenej minimálnej výťažnosti ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ buniek/kg) alebo urýchlenie obnovenia počtu trombocytov na rovnakú úroveň.

Niektoré cytotoxické látky vykazujú špecifické toxicity voči zásobe krvotvorných progenitorov a môžu nepriaznivo ovplyvniť mobilizáciu progenitorov. Ak sa počas dlhého obdobia pred pokusmi o mobilizáciu progenitorov podávajú látky, ako je melfalan, karmustín (BCNU) a karboplatina, môžu znížiť výťažnosť progenitorov. Podávanie melfalanu, karboplatiny alebo karmustínu (BCNU) spolu s filgrastimom sa však pri mobilizácii progenitorov ukázalo ako účinné. V prípade, že sa predpokladá transplantácia PBPC, odporúča sa naplánovať mobilizáciu kmeňových buniek vo včasnej fáze liečby pacienta. Osobitná pozornosť sa má venovať počtu mobilizovaných progenitorov u takýchto pacientov pred podaním vysokých dávok chemoterapie. Ak sú výťažnosti neadekvátne vzhľadom na vyššie uvedené kritériá, majú sa zvážiť alternatívne formy liečby, ktoré si nevyžadujú podporu pomocou progenitorov.

Vyhodnotenie výťažnosti progenitorových buniek

Pri vyhodnocovaní počtu progenitorových buniek odobratých od pacientov liečených filgrastimom sa má venovať osobitná pozornosť metóde kvantifikácie. Výsledky prietokovej cytometrickej analýzy počtu CD34⁺ buniek sa líšia v závislosti od presnosti použitej metodológie a odporúčania týkajúce sa počtov získaných na základe štúdií v iných laboratóriách je potrebné interpretovať opatrne.

Štatistická analýza vzťahu medzi počtom opätovne infundovaných CD34⁺ buniek a rýchlosťou obnovenia počtu trombocytov po podaní vysokých dávok chemoterapie naznačuje zložitý, no kontinuálny vzťah.

Odporúčanie minimálnej výťažnosti $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ buniek/kg sa zakladá na publikovaných skúsenostiach vedúcich k primeranej hematologickej obnove. Zdá sa, že výťažnosti prevyšujúce túto hodnotu korelujú s rýchlejším zotavením a výťažnosti nižšie ako táto hodnota korelujú s pomalším zotavením.

Osobitné opatrenia u normálnych darcov podstupujúcich mobilizáciu PBPC

Mobilizácia PBPC nepredstavuje priamy klinický prínos pre zdravých darcov a prichádza do úvahy len na účely alogénnej transplantácie kmeňových buniek.

Nad mobilizáciou PBPC sa má uvažovať len u darcov, ktorí spĺňajú normálne klinické a laboratórne kritériá vhodnosti pre darovanie kmeňových buniek, pričom sa má osobitná pozornosť venovať hematologickým hodnotám a infekčným ochoreniam. Bezpečnosť a účinnosť filgrastimu nie sú stanovené u zdravých darcov mladších ako 16 rokov alebo starších ako 60 rokov.

Prechodná trombocytopénia (počet trombocytov $< 100 \times 10^9/l$) po podaní filgrastimu a po leukaferéze sa pozorovala u 35% hodnotených pacientov. V tejto skupine sa v dvoch prípadoch hlásil počet trombocytov $< 50 \times 10^9/l$ v dôsledku leukaferézy. Ak je potrebných viac ako jedna leukaferéza, osobitná pozornosť sa má pred leukaferézou venovať darcom s počtom trombocytov $< 100 \times 10^9/l$. Aferéza sa nemá vo všeobecnosti vykonať, ak je počet trombocytov $< 75 \times 10^9/l$.

Leukaferéza sa nemá vykonať u darcov, ktorí sa liečia antikoagulantami alebo u ktorých je známe, že majú poruchy hemostázy. Darcovia, ktorí na mobilizáciu PBPC dostávajú G-CSF, majú byť monitorovaní, až pokiaľ sa hematologické ukazovatele nevrátia na normálnu úroveň.

Osobitné opatrenia u príjemcov alogénnych PBPC mobilizovaných filgrastimom

Súčasný údaj naznačuje, že imunologické interakcie medzi alogénnym štepom PBPC a príjemcom sa môžu spájať so zvýšeným rizikom výskytu akútnej a chronickej GvHD v porovnaní s transplantáciou kostnej drene.

Osobitné opatrenia u pacientov s SCN

Filgrastim sa nemá podávať pacientom so závažnou kongenitálnou neutropéniou, u ktorých sa rozvinie leukémia alebo majú príznaky rozvoja leukémie.

Počty krvných buniek

Vyskytujú sa aj ďalšie zmeny počtu krvných buniek vrátane anémie a prechodného zvýšenia počtu myeloidných progenitorov, čo si vyžaduje dôkladné sledovanie počtu krvných buniek.

Transformácia na leukémiu alebo myelodysplastický syndróm

Osobitná pozornosť sa má venovať odlíšeniu diagnózy SCN od ostatných porúch krvotvorby, ako sú aplastická anémia, myelodysplázia a myeloidná leukémia. Pred začatím liečby sa má vyšetriť kompletný krvný obraz s diferenciálnym a absolútnym počtom trombocytov a má sa vyhodnotiť morfológia kostnej drene a karyotyp.

V klinickom skúšaní s pacientmi s SCN liečenými filgrastimom bol nízky výskyt (približne 3%) myelodysplastických syndrómov (MDS) alebo leukémie. Toto pozorovanie sa vykonalo len u pacientov s vrodenu neutropéniou. MDS a leukémia sú prirodzené komplikácie tohto ochorenia a ich súvislosť s liečbou filgrastimom nie je jasná. V podskupine približne 12% pacientov s normálnymi cytogenetickými výsledkami na začiatku liečby sa pri rutinnom opakovanom vyhodnotení postupne zistili anomálie vrátane monozómie 7. Ak sa objaví MDS alebo leukémia, liečba filgrastimom sa musí ukončiť. V súčasnosti nie je jasné, či dlhotrvajúca liečba pacientov s SCN predisponuje pacientov k cytogenetickým anomáliám, MDS alebo leukemickej transformácii. U pacientov sa odporúča v pravidelných intervaloch vykonávať morfológické a cytogenetické vyšetrenie kostnej drene (približne každých 12 mesiacov).

Ďalšie osobitné opatrenia

Musia sa vylúčiť príčiny prechodnej neutropénie, ako sú vírusové infekcie.

Hematúria bola častá a proteinúria sa vyskytla u malého počtu pacientov. Na sledovanie týchto stavov sa má pravidelne vyšetrovať moč.

Bezpečnosť a účinnosť u novorodencov a pacientov s autoimúnnou neutropéniou nie sú stanovené.

Osobitné opatrenia u pacientov s HIV infekciou

Počty krvných buniek

Má sa dôkladne monitorovať absolútny počet neutrofilov (ANC), najmä počas prvých niekoľkých týždňov liečby filgrastimom. Niektorí pacienti môžu veľmi rýchlo reagovať na prvú dávku filgrastimu

výrazným zvýšením počtu neutrofilov. Počas prvých 2 až 3 dní podávania filgrastimu sa odporúča denne monitorovať ANC. Následne sa odporúča monitorovať ANC aspoň dvakrát týždenne počas prvých dvoch týždňov liečby a potom raz týždenne alebo každé dva týždne počas udržiavacej liečby. Počas intermitentného dávkovania na úrovni 30 MU (300 µg)/deň filgrastimu sa môžu postupom času u pacientov objaviť veľké výkyvy hodnôt ANC. Na určenie dolnej alebo minimálnej hodnoty ANC u pacienta sa odporúča odobrať vzorky krvi na zistenie ANC bezprostredne pred každým plánovaným podaním filgrastimu.

Riziko spojené so zvýšenými dávkami myelosupresívnych liekov

Liečba samotným filgrastimom nevylučuje výskyt trombocytopénie a anémie v dôsledku podávania myelosupresívnych liekov. Následkom možného podania vyšších dávok alebo väčšieho množstva týchto liekov spolu s liečbou filgrastimom sa u pacienta môže vyskytnúť zvýšené riziko rozvoja trombocytopénie a anémie. Odporúča sa pravidelné monitorovanie krvného obrazu (pozri vyššie).

Infekcie a malígne ochorenia spôsobujúce myelosupresiu

Neutropénia môže byť spôsobená infiltráciou kostnej drene oportúnnymi infekciami, ako je komplex *Mycobacterium avium* alebo malígnymi ochoreniami, ako je lymfóm. U pacientov so známou infiltráciou kostnej drene infekciami alebo malígnym ochorením sa má okrem podávania filgrastimu na liečbu neutropénie zväžiť aj vhodná liečba základného ochorenia. Účinky filgrastimu na neutropéniu zapríčinenú infiltráciou kostnej drene infekciou alebo malígnym ochorením nie sú dobre preukázané.

Všetci pacienti

Accofil obsahuje sorbitol (E420). Pacienti s hereditárnou intoleranciou fruktózy (HFI, hereditary fructose intolerance) nesmú užiť tento liek, ak to nie je striktne nevyhnutné. Dojčatá a malé deti (menej ako 2 roky) ešte nemusia mať diagnostikovanú hereditárnu intoleranciu fruktózy (HFI). Lieky (obsahujúce sorbitol/fruktózu) podávané intravenózne môžu byť život ohrozujúce a musia byť kontraindikované v tejto populácii, okrem prípadov jednoznačnej klinickej indikácie a ak nie sú dostupné iné alternatívy.

Musí sa vykonať detailná anamnéza každého pacienta s ohľadom na symptómy HFI pred podaním tohto lieku.

Accofil obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Kryt ihly naplnenej injekčnej striekačky obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu), ktorá môže spôsobiť závažné alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Bezpečnosť a účinnosť filgrastimu, ktorý sa podáva v rovnaký deň ako myelosupresívna cytotoxická chemoterapia, sa definitívne nestanovili. Filgrastim sa neodporúča podávať v období od 24 hodín pred chemoterapiou až do 24 hodín po chemoterapii vzhľadom na citlivosť rýchlo sa deliacich myeloidných buniek na myelosupresívnu cytotoxickú chemoterapiu. Predbežné dôkazy pozorované v malej skupine pacientov liečených súbežne filgrastimom a 5-fluórouracilom naznačujú, že závažnosť neutropénie sa môže zhoršiť.

Možné interakcie s inými krvotvornými rastovými faktormi a cytokínmi sa doposiaľ neskúmali v klinických skúšaníach.

Keďže lítium podporuje uvoľňovanie neutrofilov, lítium môže pravdepodobne zvýšiť účinok filgrastimu. Aj keď sa táto interakcia formálne neskúmala, neexistuje dôkaz, že je takáto interakcia škodlivá.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití filgrastimu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu. U králikov bol pri vysokých násobkoch klinickej expozície a prítomnosti toxicity pre matku pozorovaný zvýšený výskyt potratov (pozri časť 5.3). V literatúre sú hlásenia, kde sa u tehotných žien potvrdil prestup filgrastimu placentou.

Používanie filgrastimu počas gravidity sa neodporúča.

Dojčenie

Nie je známe, či sa filgrastim/metabolity vylučujú do materského mlieka u ľudí. Nemožno vylúčiť riziko pre novorodencov/dojčatá. Na základe zváženia prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu treba rozhodnúť, či prestať dojčiť alebo prerušiť/vynechať liečbu filgrastimom.

Fertilita

Filgrastim neovplyvnil reprodukčnú schopnosť ani fertilitu samcov ani samíc potkanov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Accofil môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Po podaní lieku Accofil sa môžu vyskytnúť závraty (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

a. Súhrn profilu bezpečnosti

Medzi najzávažnejšie nežiaduce reakcie, ktoré sa môžu vyskytnúť počas liečby filgrastimom, patria: anafylaktická reakcia, závažné pľúcne nežiaduce účinky (vrátane intersticiálnej pneumónie a ARDS), syndróm kapilárneho presakovania, závažná splenomegália/ruptúra sleziny, transformácia na myelodysplastický syndróm alebo leukémiu u pacientov s SCN, GvHD u pacientov, ktorí dostali alogénne transplantáty kostnej drene alebo transplantáty progenitorových buniek periférnych krviniek, a kríza kosáčikovitej anémie u pacientov s kosáčikovitou anémiou.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami sú pyrexia, muskuloskeletálna bolesť (ktorá zahŕňa bolesť kostí, bolesť chrbta, artralgiu, myalgiu, bolesť v končatinách, bolesť svalov a kostí, muskuloskeletálnu bolesť na hrudníku, bolesť krku), anémiu, vracanie a nevoľnosť. V klinických štúdiách u pacientov s rakovinou bola muskuloskeletálna bolesť mierna alebo stredná u 10 % pacientov a závažná u 3 % pacientov.

b. Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov

Údaje v tabuľke nižšie opisujú nežiaduce účinky hlásené z klinických skúšaní a spontánne hlásenia. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánového systému MedDRA				
	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až <1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
Infekcie a nákazy		Sepsa, Bronchitída, infekcia horného dýchacieho traktu, infekcia močových ciest		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Trombocytopénia, anémia ^e	splenomegália ^a , znížená hladina hemoglobínu ^e	leukocytóza ^a	ruptúra sleziny ^a , kríza kosáčikovitej anémie, extramedulárna

Trieda orgánového systému MedDRA				
	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až <1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
				hematopoéza
Poruchy imunitného systému			precitlivenosť ^a , precitlivenosť na liek, reakcia štepu proti hostiteľovi ^b	anafylaktická reakcia
Poruchy metabolizmu a výživy		znížená chuť do jedla ^a , zvýšená hladina laktátdehydro- genázy v krvi	Hyperurikémia, zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi	znížená hladina glukózy v krvi, pseudodna ^b (chondrokalcinóza a pyrofosfát), poruchy objemu telesných tekutín
Psychiatrické poruchy		nespavosť		
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy ^a	Závrat, Hypoestézia, parestézia		
Poruchy ciev		Hypotenzia, hypertenzia	veno-okluzívne ochorenie ^d	syndróm kapilárneho presakovania ^a , aortitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Hemoptýza, dyspnoe, kašeľ ^a , orofaryngálna bolesť ^a , krvácanie z nosa (epistaxa)	syndróm akútnej respiračnej tiesne ^a , respiračné zlyhanie ^a , pľúcny edém ^a , intersticiálne ochorenie pľúc ^a , pľúcna	

Trieda orgánového systému MedDRA	Frekvencia			
	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až <1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
			infiltrácia ^a , krvácanie do pľúc, hypoxia	
Poruchy gastrointestin álneho traktu	hnačka ^{a,e} , vracanie ^{a,e} , nevoľnosť ^a	zápcha ^e , bolesť v ústach		
Poruchy pečene a žlčových ciest		zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi, hepatomegália	zvýšená hladina gama- glutamyltransfe- rázy, zvýšená hladina aspartát aminotransfe- rázy	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	alopécia ^a	vyrážka ^a , erytém	Makulopapulár- na vyrážka	Sweetsov syndróm (akútna febrilná neutrofilná dermatóza), dermálna vaskulitída ^a
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	muskuloskele- tálna bolesť ^c	svalové kŕče	osteoporóza	znížená hustota kostí, zhoršenie reumatoidnej artritídy
Poruchy obličiek a močových ciest		Dyzúria, hematúria	proteinúria	abnormalita moču, glomerulonefri- tída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únava ^a , zápal sliznice ^a , pyrexia	bolesť na hrudi ^a , asténia ^a , bolesť ^a , nevoľnosť ^e ,	reakcia v mieste vpichu	

Trieda orgánového systému MedDRA				
	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až <1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
		periférny edém ^e		
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		reakcia na transfúziu ^e		

^a Pozri časť c (Opis vybraných nežiaducich reakcií).

^b U pacientov po alogénnej transplantácii kostnej drene sa hlásili reakcie štepu proti hostiteľovi (GvHD) a úmrtia (pozri časť c).

^c Patrí sem bolesť kostí, bolesť chrbta, artralgia, myalgia, bolesť v končatinách, muskuloskeletálna bolesť, muskuloskeletálna bolesť na hrudi, bolesť krku.

^d Prípady pozorované po uvedení na trh u pacientov podstupujúcich transplantáciu kostnej drene alebo mobilizáciu PBPC.

^e Nežiaduce účinky s vyšším výskytom u pacientov liečených filgrastimom v porovnaní s placebom a spojené s následkami základnej malignity alebo cytotoxickej chemoterapie.

c. Opis vybraných nežiaducich reakcií

GvHD

U pacientov, ktorí dostávajú G-CSF po alogénnej transplantácii kostnej drene, sú hlásenia reakcie štepu proti hostiteľovi (GvHD) a úmrtia (pozri časti 4.4 a 5.1).

Syndróm kapilárneho presakovania

Pri používaní faktora stimulujúceho kolónie granulocytov sa hlásili prípady syndrómu kapilárneho presakovania. Zvyčajne sa vyskytovali u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením, sepsou, u pacientov liečených kombinovanou chemoterapiou alebo podstupujúcich aferézu (pozri časť 4.4).

Sweetsov syndróm

U pacientov liečených filgrastimom sa hlásili prípady Sweetsovho syndrómu (akútna febrilná neutrofilná dermatóza).

Pľúcne nežiaduce účinky

V klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh sa hlásili pľúcne nežiaduce účinky zahŕňajúce intersticiálnu chorobu pľúc, pľúcny edém a infiltrácia pľúc sa hlásila v niektorých prípadoch s následným rozvojom respiračného zlyhania alebo syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS), ktoré môže byť fatálne (pozri bod 4.4).

Splenomegália a ruptúra sleziny

Po podávaní filgrastimu boli hlásené prípady splenomegálie a ruptúry sleziny. Niektoré prípady ruptúry sleziny boli smrteľné (pozri časť 4.4).

Hypersenzitivita

V klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh na začiatku alebo pri následnej liečbe boli hlásené reakcie typov z precitlivenosti zahŕňajúce anafylaxiu, vyrážku, žihľavku, angioedém, dyspnoe a hypotenziu. Celkovo boli hlásenia častejšie po i.v. podaní. V niektorých prípadoch sa symptómy znovu vyskytli po opätovnom podaní lieku, čo naznačuje príčinnú súvislosť. Filgrastim sa má natrvalo vysadiť u pacientov, u ktorých sa vyskytla závažná alergická reakcia.

Kutánná vaskulitída

U pacientov liečených filgrastimom bola hlásená kutánná vaskulitída. Mechanizmus vaskulitídy u pacientov užívajúcich filgrastim nie je známy. Počas dlhodobého užívania boli hlásené prípady kutánnej vaskulitídy u 2 % pacientov s SCN.

Pseudodna (chondrokalcinóza pyrofosfát)

U pacientov s nádorovým ochorením liečených filgrastimom sa hlásila pseudodna (chondrokalcinóza pyrofosfát).

Leukocytóza

U 41 % normálnych darcov sa pozorovala po podaní filgrastimu leukocytóza (počet bielych krviniek $> 50 \times 10^9/l$) a prechodná trombocytopénia (počet trombocytov $< 100 \times 10^9/l$) a u 35% darcov sa pozorovala leukaferéza (pozri časť 4.4.).

d. Pediatrická populácia

Údaje z klinických štúdií s pediatrickými pacientmi poukazujú na to, že bezpečnosť a účinnosť filgrastimu je u dospelých a u detí liečených cytotoxickou chemoterapiou podobná, čo svedčí o tom, že neexistujú žiadne rozdiely vo farmakokinetike filgrastimu závislé od veku. Jedinou trvalo uvádzanou nežiaducou udalosťou bola muskuloskeletálna bolesť, ktorá sa nelíšila od skúseností v dospeléj populácii. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje na ďalšie vyhodnotenie použitia filgrastimu u pediatrických subjektov.

e. Iné špeciálne skupiny pacientov

Použitie u geriatrických pacientov

Žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti sa nepozorovali medzi jedincami nad 65

rokov v porovnaní s mladšími dospelými (vo veku > 18 rokov) jedincami liečenými cytotoxickou chemoterapiou a z klinických skúseností sa nezistili rozdiely v odpovediach medzi staršími a mladšími dospelými pacientmi. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje na vyhodnotenie použitia Accofil u geriatrických pacientov pre iné schválené indikácie Accofil u.

Pediatrickí pacienti s SCN

Prípady zníženej denzity kostí a osteoporózy sa hlásili u pediatrických pacientov s ťažkou chronickou neutropéniou, ktorí dostávali chronickú liečbu filgrastimom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Účinky predávkovania Accofil om nie sú stanovené. Vysadenie liečby filgrastimom má zvyčajne za následok 50 % pokles počtu cirkulujúcich neutrofilov v priebehu 1 až 2 dní, s obnovením normálnych hladín do 1 až 7 dní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytokíny, ATC kód: L03AA02

Accofil je biologicky podobný liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>

Ľudský G-CSF je glykoproteín, ktorý reguluje tvorbu a uvoľňovanie funkčných neutrofilov z kostnej drene. Accofil obsahujúci r-metHuG-CSF (filgrastim) spôsobuje výrazné zvýšenie počtu neutrofilov v periférnej krvi do 24 hodín s malým vzostupom počtu monocytov. U niektorých pacientov s SCN môže filgrastim indukovať aj mierne zvýšenie počtu eozinofilov a bazofilov v krvnom obehu oproti východiskovej hodnote. Niektorí z týchto pacientov môžu mať eozinofíliu alebo bazofíliu už pred liečbou. Pri odporúčaných dávkach sú zvýšenia počtu neutrofilov závislé od dávky. Neutrofily vytvorené ako odpoveď na liečbu filgrastimom vykazujú normálnu alebo zlepšenú funkciu, čo preukázali testy chemotaktickej a fagocytárnej aktivity. Po ukončení liečby filgrastimom klesá počet neutrofilov v krvnom obehu o 50 % v priebehu 1 až 2 dní a normálne hodnoty sa dosiahnu v priebehu 1 až 7 dní.

Použitie filgrastimu u pacientov podstupujúcich cytotoxickú chemoterapiu vedie k významnému

zníženiu výskytu, závažnosti a skráteniu trvania neutropénie a febrilnej neutropénie. Liečba filgrastimom významne skracuje trvanie febrilnej neutropénie, antibiotickej liečby a hospitalizácie po indukovanej chemoterapii pri akútnej myelogennej leukémii alebo myeloablatívnej liečbe s následnou transplantáciou kostnej drene. Miery výskytov horúčky a zaznamenaných infekcií neboli znížené v žiadnom z prípadov. U pacientov podstupujúcich myeloablatívnu terapiu s následnou transplantáciou kostnej drene nebolo trvanie horúčky kratšie.

Použitie filgrastimu, či už samotného alebo po chemoterapii, vedie k mobilizácii krvotvorných progenitorových buniek do periférnej krvi. Tieto autológne PBPC možno odobrať a podať vo forme transfúzie po cytotoxicknej terapii s vysokými dávkami, či už namiesto transplantácie kostnej drene alebo ako jej doplnok. Infúzne podanie PBPC urýchľuje obnovu krvotvorby pri súčasnom znížení rizika hemoragických komplikácií a potreby transfúzií trombocytov. U príjemcov alogénnych PBPC mobilizovaných filgrastimom došlo výrazne rýchlejšie k obnove hematologických parametrov, čo viedlo k významnému skráteniu času do obnovy počtu trombocytov bez podpornej liečby v porovnaní s alogénnou transplantáciou kostnej drene.

Jedna retrospektívna európska štúdia vyhodnocujúca použitie G-CSF po alogénnej transplantácii kostnej drene u pacientov s akútnou leukémiou naznačila zvýšené riziko GvHD, mortality spojennej s liečbou (treatment related mortality, TRM) a mortality v prípade podania G-CSF. V inej retrospektívnej medzinárodnej štúdii u pacientov s akútnou a chronickou myelogennou leukémiou sa nezistil žiadny vplyv na riziko GvHD, TRM a mortality. Metaanalýzou štúdií s alogénnou transplantáciou vrátane výsledkov z deviatich perspektívnych randomizovaných skúšaní, ôsmich retrospektívnych štúdií a jednej štúdie s kontrolovanými prípadmi sa nezistil vplyv na riziko akútnej GvHD, chronickej GvHD ani mortality spojennej so skorou liečbou.

Relatívne riziko (95% IS) GvHD a TRM po liečbe pomocou G-CSF po transplantácii kostnej drene					
Publikácia	Obdobie trvania štúdie	N	Akútna GvHD II. - IV. stupňa	Chronická GvHD	TRM
Metaanalýza (2003)	1986 – 2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Európska retrospektívna štúdia (2004)	1992 – 2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Medzinárodná retrospektívna štúdia (2006)	1995 – 2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^aAnalýza zahŕňa štúdie s pacientmi po transplantácii kostnej drene počas tohto obdobia; v niektorých štúdiách sa používal GM-CSF.

^bAnalýza zahŕňa pacientov, ktorí podstupujú transplantáciu kostnej drene počas tohto obdobia.

Použitie filgrastimu na mobilizáciu PBPC u zdravých darcov pred alogénou transplantáciou PBPC

U zdravých darcov dávka 10 µg/kg/deň podaná subkutánne v priebehu 4 - 5 po sebe nasledujúcich dní umožňuje odber $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ buniek/kg telesnej hmotnosti príjemcu u väčšiny darcov po dvoch leukaferézach.

Použitie filgrastimu u pacientov, detí alebo dospelých, s SCN (závažná vrodenná, cyklická a idiopatická neutropénia) vyvoláva pretrvávajúce zvýšenie absolútneho počtu neutrofilov v periférnej krvi a zníženie výskytu infekcií a s nimi súvisiacich príhod.

Použitie filgrastimu u pacientov s infekciou HIV vedie k udržaniu normálneho počtu neutrofilov, čo umožňuje plánované dávkovanie antivírusových a/alebo iných myelosupresívnych liekov. U pacientov s infekciou HIV liečených filgrastimom nebolo dokázané žiadne zvýšenie replikácie HIV.

G-CSF tak, ako aj iné hematopoetické rastové faktory, vykazuje *in vitro* stimulačné vlastnosti na ľudské endoteliálne bunky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po subkutánnom podaní odporúčaných dávok sa koncentrácie v sére udržiavali nad 10 ng/ml počas 8 - 16 hodín.

Distribúcia

Distribučný objem v krvi je približne 150 ml/kg.

Eliminácia

Pre klírens filgrastimu sa preukázalo, že sa mení v súlade s farmakokinetickými vlastnosťami prvého rádu po subkutánnom a intravenóznom podaní. Konečný polčas eliminácie filgrastimu zo séra je približne 3,5 hodiny, s rýchlosťou klírensu približne 0,6 ml/min/kg. Nepretržitá infúzia Accofilu u počas až 28 dní u pacientov zotavujúcich sa z autológnej transplantácie kostnej drene neposkytla žiadny dôkaz akumulácie liečiva a výsledkom boli porovnateľné polčasy eliminácie.

Linearita

Existuje pozitívna lineárna korelácia medzi dávkou a koncentráciou filgrastimu v sére, či už sa podáva intravenózne alebo subkutánne.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Filgrastim sa skúmal v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní v trvaní do 1 roka, ktoré ukázali zmeny pripísateľné očakávaným farmakologickým účinkom, vrátane zvýšeného počtu leukocytov, myeloidnej hyperplázie kostnej drene, extramedulárnej granulopoézy a zväčšenia sleziny. Všetky tieto zmeny boli po prerušení liečby reverzibilné.

Skúmali sa účinky filgrastimu na prenatálny vývin u potkanov a králikov. Intravenózne (80 µg/kg/deň) podávanie filgrastimu králikom v období organogenézy bolo pre matku toxické a spozoroval sa nárast spontánnych potratov, postimplantačných strát plodov, a znížená priemerná plodová hmotnosť a veľkosť živých narodených mláďat.

Na základe údajov hlásených pre iný produkt s filgrastimom, podobný ako Accofil, boli pozorované porovnateľné nálezy plus nárast malformácií plodu pri 100 µg/kg/deň, dávke toxickej pre matku, ktorá zodpovedala systémovej expozícii rovnajúcej sa približne 50 – 90-násobku expozície pozorovanej u pacientov liečených klinickou dávkou 5 µg/kg/day. Hladina bez pozorovaných nežiaducich účinkov na embryo-fetálnu toxicitu bola v tejto štúdii 10 µg/kg/deň, čo zodpovedalo systémovej expozícii rovnajúcej sa približne 3 – 5-násobku expozície pozorovanej u pacientov liečených klinickou dávkou.

U gravidných potkanov sa nepozorovala žiadna toxicita pre matku ani plod pri dávkach do 575 µg/kg/deň. Mláďatá potkanov, ktorým bol podávaný filgrastim počas perinatálneho a laktáčného obdobia, vykazovali oneskorenie vonkajšej diferenciácie a spomalenie rastu (≥ 20 µg/kg/deň) a mierne zníženú mieru prežitia (100 µg/kg/deň).

FILGRASTIM NEMAL ŽIADNY POZOROVATEĽNÝ ÚČINOK NA FERTILITU SAMCOV ANI SAMÍC POTKANOV.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Kyselina octová 98 %

Hydroxid sodný

Sorbitol (E420)

Polysorbát 80

Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Accofil sa nesmie riediť s roztokmi chloridu sodného.

Zriedený filgrastim sa môže adsorbovať na sklenené alebo plastové materiály.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke.

Náhodné jednorazové vystavenie teplotám pod bodom mrazu neovplyvní nežiaduco stabilitu Accofilu. Ak bolo vystavenie dlhšie než 48 hodín alebo ak došlo k viac než jednému zmrazeniu, potom sa Accofil NESMIE použiť.

V rámci času použiteľnosti a na účely ambulantného použitia, môže pacient vybrať liek z chladničky a uchovávať ho pri izbovej teplote (neprevyšujúcej 25 °C) na jednorazové použitie do 15 dní. Po tomto čase sa liek nesmie uložiť späť do chladničky, ale musí sa zlikvidovať.

Injekčnú striekačku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Chemická a fyzikálna stabilita zriedeného infúzneho roztoku pripraveného na použitie bola preukázaná počas 30 hodín pri teplote 25 °C ± 2 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávaní lieku po príprave na jeho použitie je zodpovedný používateľ a obvykle by sa nemalo presiahnuť 30 hodín pri teplote 25 °C ± 2 °C, pokiaľ zriedenie neprebehlo v kontrolovaných a schválených aseptických podmienkach.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Naplnená injekčná striekačka zo skla typu I s natrvalo pripojenou ihlou z nehrdzavejúcej ocele v špičke a na tele s ciachovaním od 0,1 ml do 1 ml s vytlačenými znakmi 1/40. Kryt ihly naplnenej injekčnej striekačky obsahuje suchú prírodnú gumu (pozri časť 4.4). Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 0,5 ml roztoku.

Každé balenie obsahuje jednu, tri, päť, sedem alebo desať naplnených injekčných striekačiek s ochranným krytom ihly a alkoholové tampóny. Balenia bez blistra sú určené na striekačky bez ochranného krytu ihly. Balenia s blistrom sú určené na samostatné striekačky, na ktoré je vopred prepojený ochranný kryt ihly.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Ak je to potrebné, Accofil sa môže zriediť v 5% roztoku glukózy. Zriedenie na konečnú koncentráciu nižšiu než 0,2 MU (2 µg) na ml sa v žiadnom prípade neodporúča.

Pred každým použitím sa má roztok vizuálne skontrolovať. Použiť sa môže iba číry roztok bez častíc. Netrepte.

U pacientov liečených filgrastimom zriedeným na koncentrácii nižšie než 1,5 MU (15 µg) na ml sa má ku konečnej koncentrácii 2 mg/ml pridať ľudský sérový albumín (HSA). Príklad: Do konečného objemu 20 ml injekčného roztoku sa má k celkovej dávke filgrastimu nižšej než 30 MU (300 µg) pridať 0,2 ml roztoku ľudského sérového albumínu s koncentráciou 200 mg/ml (20 %).

Accofil neobsahuje konzervačné látky. Z hľadiska možného rizika mikrobiálnej kontaminácie sú Accofil om naplnené injekčné striekačky len na jednorazové použitie.

Po zriedení v 5 % roztoku glukózy je Accofil kompatibilný so sklom a rôznymi plastmi vrátane PVC, polyolefínu (kopolymér polypropylénu a polyetylénu) a polypropylénu.

Použitie naplnenej striekačky s bezpečnostným krytom ihly

Bezpečnostný kryt ihly zakryje ihlu po injekčnom podaní, aby nedošlo k bodnému poraneniu. Nemá to vplyv na normálnu funkciu striekačky. Stláčajte piest a na konci podávania injekcie **pevne zatlačte**, aby ste sa uistili, že ste vyprázdnili celý obsah injekčnej striekačky. Kožu bezpečne držte, kým nie je ukončené podávanie injekcie. Injekčnú striekačku držte pevne a pomaly uvoľníte palec z hlavy piestu. Piest sa po uvoľnení palca posunie hore a pružina zatiahne injekčnú ihlu do bezpečnostného krytu injekčnej ihly.

Použitie naplnenej striekačky bez bezpečnostného krytu ihly

Dávku podajte podľa štandardného postupu.

Nepoužívajte naplnenú injekčnú striekačku, ak spadla na tvrdý povrch.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Španielsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/14/946/003

EU/1/14/946/004

EU/1/14/946/011

EU/1/14/946/012

EU/1/14/946/013

EU/1/14/946/014

EU/1/14/946/015

EU/1/14/946/016

EU/1/14/946/018

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. septembra 2014

Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. júna 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Accofil 12 MU/0,2 ml injekčný/infúzny roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje miliónov jednotiek (12 MU)/120 mikrogramom (µg) filgrastimu v 0,2 ml (0,6 mg/ml) injekčného alebo infúzneho roztoku.

Filgrastim je rekombinantný ľudský metionylový faktor stimulujúci kolónie granulocytov vyrobený technológiou rekombinantnej DNA v *Escherichia coli* (BL21).

Pomocná látka so známym účinkom:

Každý ml roztoku obsahuje 50 mg sorbitolu (E420).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Koncentrát na infúzny roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Číry, bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Accofil je indikovaný na skrátenie trvania neutropénie a zníženie výskytu febrilnej neutropénie u pacientov liečených nariadenou cytotoxickou chemoterapiou kvôli malígnemu nádorovému ochoreniu (s výnimkou chronickej myeloidnej leukémie a myelodysplastických syndrómov) a skrátenie trvania neutropénie u pacientov podstupujúcich myeloablatívnu terapiu pred transplantáciou kostnej drene, u ktorých sa predpokladá zvýšené riziko dlhotrvajúcej závažnej neutropénie. Bezpečnosť a účinnosť Accofilu je u dospelých a u detí liečených cytotoxickou

chemoterapiou podobná.

Accofil je indikovaný na mobilizáciu progenitorových buniek v periférnej krvi (peripheral blood progenitor cells, PBPC).

U pacientov, detí alebo dospelých so závažnou vrodennou, cyklickou alebo idiopatickou neutropéniou s absolútnym počtom neutrofilov (absolute neutrophil count, ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ a závažnými alebo opakujúcimi sa infekciami v anamnéze je dlhodobé podávanie Accofilu indikované na zvýšenie počtu neutrofilov a zníženie výskytu a skrátenie trvania prípadov súvisiacich s infekciou.

Accofil je indikovaný na liečbu pretrvávajúcej neutropénie (ANC menej než alebo rovný $1,0 \times 10^9/l$) u pacientov s pokročilou infekciou HIV na zníženie rizika bakteriálnych infekcií, keď iné možnosti liečby neutropénie nie sú vhodné.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Accofilom sa má podávať len v spolupráci s onkologickým centrom, ktoré má skúsenosti s liečbou faktorom stimulujúcim kolónie granulocytov (granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF) a hematológiou a má potrebné diagnostické vybavenie. Postupy mobilizácie a aferézy sa majú vykonávať v spolupráci s onkohematologickým centrom, ktoré má zodpovedajúce skúsenosti v tejto oblasti a kde je možné správne monitorovanie krvotvorných progenitorových buniek.

Naplnená injekčná striekačka Accofilu 12 MU/0,2 ml je špeciálne navrhnutá tak, aby u pediatrických pacientov umožňovala podanie dávok rovných alebo nižších ako 12 MU. Injekčná striekačka je opatrená objemovou stupnicou (delenou po 0,1 ml a po 0,025 ml až 1,0 ml), ktorá je potrebná na presné odmeranie dávok Accofilu rovných alebo nižších ako 12 MU, aby boli splnené individuálne požiadavky na dávkovanie u pediatrických pacientov.

Dávkovanie

Schválená cytotoxická chemoterapia

Odporúčaná dávka filgrastimu je 0,5 MU (5 µg)/kg/deň. Prvá dávka Accofilu sa má podávať najmenej 24 hodín po cytotoxickej chemoterapii. V randomizovaných klinických skúšaní sa použila subkutánna dávka 230 µg/m²/deň (4,0 až 8,4 µg/kg/deň).

Denné podávanie filgrastimu má pokračovať, až kým neodzníe očakávaný pokles počtu neutrofilov na minimum a ich počet sa nevráti na normálne hodnoty. Po nariadenej chemoterapii solídnych tumorov, lymfómov a lymfoidnej leukémie sa očakáva, že dĺžka liečby potrebná na splnenie týchto kritérií bude až 14 dní. Po indukčnej a konsolidačnej liečbe akútnej myeloidnej leukémie sa môže trvanie liečby podstatne predĺžiť (až do 38 dní) v závislosti od typu, dávky a režimu podávania použitej cytotoxickej chemoterapie.

U pacientov, ktorí dostávajú cytotoxickú chemoterapiu sa zvyčajne 1 až 2 dni po začatí liečby filgrastimom prejaví prechodné zvýšenie počtu neutrofilov. Z dôvodu dosiahnutia trvalej terapeutickú odpovede sa však liečba filgrastimom nemá prerušiť pred odznením očakávaného poklesu počtu neutrofilov na minimum a pokiaľ sa počet neutrofilov nevráti na normálne hodnoty. Predčasné ukončenie liečby filgrastimom pred odznením očakávaného poklesu počtu neutrofilov na minimum sa neodporúča.

U pacientov podstupujúcich myeloablatívnu terapiu s následnou transplantáciou kostnej drene

Odporúčaná začiatková dávka filgrastimu je 1,0 MU (10 µg)/kg/deň. Prvá dávka filgrastimu sa má podávať najmenej 24 hodín po cytotoxickú chemoterapii a aspoň 24 hodín po infúzii kostnej drene.

Keď sa prekročí minimum počtu neutrofilov, denná dávka filgrastimu sa má titrovať v závislosti od zmeny počtu neutrofilov nasledovne:

Počet neutrofilov	Úprava dávky filgrastimu
> $1,0 \times 10^9/l$ počas 3 po sebe nasledujúcich dní	zníženie na 0,5 MU (5 µg)/kg/deň
potom, ak ANC zostáva > $1,0 \times 10^9/l$ počas ďalších 3 po sebe nasledujúcich dní	prerušenie liečby filgrastimom
Ak ANC klesne počas liečby na < $1,0 \times 10^9/l$, dávka filgrastimu sa má postupne zvyšovať podľa vyššie uvedených krokov	

ANC = absolútny počet neutrofilov

Na mobilizáciu PBPC u pacientov podstupujúcich myelosupresívnu alebo myeloablatívnu terapiu, po ktorých nasleduje autológna transplantácia PBPC

Odporúčaná dávka filgrastimu na mobilizáciu PBPC pri monoterapii je 1,0 MU (10 µg)/kg/deň počas 5-7 po sebe nasledujúcich dní. Načasovanie leukaferézy: 1 alebo 2 leukaferézy na 5. a 6. deň sú často postačujúce. V ostatných prípadoch môžu byť potrebné ďalšie leukaferézy. Podávanie filgrastimu má pokračovať až do poslednej leukaferézy.

Odporúčaná dávka filgrastimu na mobilizáciu PBPC po myelosupresívnej chemoterapii je 0,5 MU (5 µg)/kg/deň od prvého dňa po skončení chemoterapie, až pokiaľ neodzní očakávaný pokles počtu neutrofilov na minimum a kým sa počet neutrofilov nevráti na normálne hodnoty. Leukaferéza sa má vykonať v období, keď ANC stúpa z < $0,5 \times 10^9/l$ na > $5,0 \times 10^9/l$. U pacientov, ktorí nemali extenzívnu chemoterapiu, je často postačujúca jedna leukaferéza. V ostatných prípadoch sa odporúčajú ďalšie leukaferézy.

Na mobilizáciu PBPC u normálnych darcov pred alogénnou transplantáciou PBPC

Pri mobilizácii PBPC u normálnych darcov sa má filgrastim podávať v dávke 1,0 MU (10 µg)/kg/deň počas 4 až 5 po sebe nasledujúcich dní. Leukaferéza sa má začať na 5. deň a ak je to potrebné, má pokračovať až do 6. dňa, aby sa odobralo 4×10^6 CD34⁺ buniek/kg telesnej hmotnosti príjemcu.

U pacientov so závažnou chronickou neutropéniou (SCN)

Vrodená neutropénia

Odporúčaná začiatková dávka je 1,2 MU (12 µg)/kg/deň ako jednorazová dávka alebo v rozdelených dávkach.

Idiopatická alebo cyklická neutropénia

Odporúčaná začiatková dávka je 0,5 MU (5 µg)/kg/deň ako jednorazová dávka alebo v rozdelených dávkach.

Úpravy dávkovania

Filgrastim sa má podávať denne subkutánne injekciou, až kým počet neutrofilov nedosiahne hodnotu $1,5 \times 10^9/l$ a kým sa neudrží na ešte vyššej hodnote. Keď sa dosiahne odpoveď, má sa stanoviť minimálna účinná dávka na udržanie tejto hodnoty. Na udržanie adekvátneho počtu neutrofilov je potrebné dlhodobé každodenné podávanie. Po jednom až dvoch týždňoch liečby sa môže počiatková dávka zdvojnásobiť alebo znížiť na polovicu v závislosti od odpovede pacienta. Potom sa môže dávka individuálne upravovať vždy po uplynutí 1 až 2 týždňov tak, aby sa udržiaval priemerný počet neutrofilov medzi $1,5 \times 10^9/l$ a $10 \times 10^9/l$. U pacientov so závažnými infekciami sa môže zvážiť rýchlejší režim zvyšovania dávky. V klinických skúšaniach bola u 97 % pacientov, u ktorých sa dostavila odpoveď, zaznamenaná úplná odpoveď pri dávkach $\leq 24 \mu\text{g/kg/deň}$. Dlhodobá bezpečnosť podávania filgrastimu v dávkach vyšších ako $24 \mu\text{g/kg/deň}$ u pacientov s SCN nie je stanovená.

U pacientov s infekciou HIV

Na zvrat neutropénie

Odporúčaná začiatková dávka filgrastimu je 0,1 MU (1 µg)/kg/deň, s titráciou až do maximálnej dávky 0,4 MU (4 µg)/kg/deň, kým sa nedosiahne normálny počet neutrofilov a kým sa neudrží na tejto hodnote ($\text{ANC} > 2,0 \times 10^9/l$). V klinických štúdiách, viac ako 90 % pacientov odpovedalo na tieto dávky, s dosiahnutím zvratu neutropénie s mediánom 2 dní.

U malého počtu pacientov (< 10 %), sa na dosiahnutie zvratu z neutropénie požadovali dávky až do 1,0 MU (10 µg)/kg/deň.

Na udržiavanie normálneho počtu neutrofilov

Po dosiahnutí zvratu neutropénie sa má stanoviť minimálna účinná dávka na udržiavanie normálneho počtu neutrofilov. Odporúča sa upraviť začiatočnú dávku tak, aby zodpovedala dennému dávkovaniu 30 MU (300 µg/deň. Ďalšia úprava dávkovania môže byť potrebná v závislosti od hodnôt ANC u pacienta na udržanie počtu neutrofilov na hodnotách $> 2,0 \times 10^9/l$. V klinických štúdiách bola potrebná dávka 30 MU (300 µg/deň počas 1 - 7 dní do týždňa na udržanie hodnoty $ANC > 2,0 \times 10^9/l$, s mediánom frekvencie podávania 3 dni do týždňa. Na udržiavanie hodnoty $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ môže byť nevyhnutné dlhodobé podávanie.

Osobitné populácie

Starší pacienti

Klinické skúšania s filgrastimom zahŕňali malý počet starších pacientov, no s touto skupinou sa však nevykonali žiadne špeciálne štúdie, a preto nemožno stanoviť špecifické odporúčania dávkovania.

Pacienti s poškodením funkcie obličiek

Štúdie filgrastimu s pacientmi s ťažkým poškodením funkcie obličiek alebo pečene preukázali, že filgrastim vykazuje podobný farmakokinetický a farmakodynamický profil ako u zdravých osôb. V týchto prípadoch nie je potrebná úprava dávkovania.

Použitie u detí s SCN a nádorovým ochorením

Šesťdesiatpäť percent pacientov skúmaných v klinickom programe s SCN bolo vo veku do 18 rokov. Účinnosť liečby pre túto vekovú skupinu, do ktorej patrila väčšina pacientov s vrodenu neutropéniou, bola jasná. Neboli zistené žiadne rozdiely v bezpečnostných profiloch u pediatrických pacientov liečených na SCN.

Údaje z klinických štúdií u pediatrických pacientov poukazujú na to, že bezpečnosť a účinnosť filgrastimu je u dospelých a u detí liečených cytotoxickou chemoterapiou podobná.

Odporúčané dávkovanie u pediatrických pacientov je rovnaké ako u dospelých liečených myelosupresívnou cytotoxickou chemoterapiou.

Spôsob podávania

Nariadená cytotoxická chemoterapia

Filgrastim sa môže podávať denne subkutánnou injekciou alebo denne intravenóznou infúziou riedený 5 % roztokom glukózy podávanou v priebehu 30 minút (pozri časť 6.6). Vo väčšine prípadov sa uprednostňuje subkutánne podanie. Zo štúdie s jednorazovým podávaním dávky sú nejaké

dôkazy, že intravenózne podávanie môže skrátiť trvanie účinku. Klinický význam tohto nálezu pre opakované podávanie dávky nie je jasný. Voľba cesty podania má závisieť od individuálnych klinických okolností.

U pacientov liečených myeloablatívnou liečbou s následnou transplantáciou kostnej drene

Filgrastim sa môže podávať ako intravenózna krátkodobá infúzia trvajúca 30 minút alebo 24-hodinová intravenózna infúzia alebo sa môže podávať ako 24-hodinová kontinuálna subkutánna infúzia. Filgrastim sa má rozpustiť v 20 ml 5 % roztoku glukózy (pozri časť 6.6).

Na mobilizáciu PBPC u pacientov podstupujúcich myelosupresívnu alebo myeloablačnú liečbu s následnou autológou transplantáciou PBPC

Filgrastim na mobilizáciu PBPC pri monoterapii:

Filgrastim sa môže podávať ako subkutánna kontinuálna infúzia počas 24 hodín alebo subkutánne injekciou. Na infúzie sa filgrastim musí nariediť v 20 ml 5 % roztoku glukózy (pozri časť 6.6).

Filgrastim na mobilizáciu PBPC po myelosupresívnej chemoterapii

Filgrastim sa podáva subkutánne injekciou.

Na mobilizáciu PBPC u normálnych darcov pred alogénou transplantáciou PBPC

Filgrastim sa podáva subkutánne injekciou.

U pacientov s ťažkou chronickou neutropéniou (SCN)

Vrodená, idiopatická alebo cyklická neutropénia: filgrastim sa podáva subkutánnou injekciou.

U pacientov s infekciou HIV

Zvrat neutropénie a udržiavanie normálneho počtu neutrofilov: filgrastim sa má podávať subkutánnou injekciou.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Monitorovanie

Má sa zaznamenať presný názov a číslo šarže podávaného lieku kvôli lepšiemu monitorovaniu biologických liekov.

Osobitné upozornenia a opatrenia pri rôznych indikáciách

Hypersenzitivita

U pacientov liečených filgrastimom bola na začiatku alebo pri následnej liečbe hlásená hypersenzitivita, vrátane anafylaktických reakcií. U pacientov s klinicky významnou hypersenzitivitou filgrastim natrvalo vysaďte. Nepodávajte filgrastim pacientom s hypersenzitivitou na filgrastim alebo pegfilgrastim v anamnéze.

Pľúcne nežiaduce účinky

Po podaní G-CSF sa hlásili pľúcne nežiaduce účinky, najmä intersticiálna choroba pľúc. Pacienti, ktorí mali v nedávnej minulosti pľúcne infiltráty alebo pneumóniu, môžu mať vyššie riziko. Nástup pľúcnych príznakov, ako je kašeľ, horúčka a dyspnoe, v spojení s rádiologickými príznakmi pľúcnych infiltrátov a so zhoršením funkcie pľúc môžu byť počiatočnými príznakmi syndrómu akútnej respiračnej tiesne (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS). Filgrastim sa má vysadiť a má sa podať vhodná liečba.

Glomerulonefritída

U pacientov liečených filgrastimom a pegfilgrastimom bola hlásená glomerulonefritída. Po znížení dávky alebo vysadení filgrastimu a pegfilgrastimu výskyt glomerulonefritídy vo všeobecnosti ustúpil. Odporúča sa sledovanie rozboru moču.

Syndróm kapilárneho presakovania

Po podaní faktora stimulujúceho kolónie granulocytov sa hlásil syndróm kapilárneho presakovania, ktorý môže byť život ohrozujúci, ak sa liečba oneskorí, a je charakterizovaný hypotenziou, hypoalbuminémiou, edémom a hemokoncentráciou. Pacienti, u ktorých sa vyvinú príznaky syndrómu kapilárneho presakovania, sa majú starostlivo sledovať a majú dostať štandardnú symptomatickú liečbu, ktorá môže zahŕňať potrebu intenzívnej starostlivosti (pozri časť 4.8).

Splenomegália a ruptúra sleziny

Po podávaní filgrastimu boli u pacientov a normálnych darcov hlásené zvyčajne asymptomatické prípady splenomegálie a prípady ruptúry sleziny. Niektoré prípady ruptúry sleziny boli smrteľné. Preto je potrebné starostlivo sledovať veľkosť sleziny (napr. klinické vyšetrenie, ultrazvuk). V prípade, že darca a/alebo pacient hlási bolesť v ľavej hornej časti brucha alebo v hornej časti ramena, sa má zvážiť diagnostika ruptúry sleziny. Zistilo sa, že zníženie dávky filgrastimu spomalilo alebo zastavilo zväčšovanie sleziny u pacientov so závažnou chronickou neutropéniou a u 3 % pacientov bola potrebná splenektómia.

Rast malígnych buniek

Faktor stimulujúci kolónie granulocytov môže podporovať rast myeloidných buniek *in vitro* a podobné účinky možno pozorovať u niektorých nemyeloidných buniek *in vitro*.

Myelodysplastický syndróm alebo chronická myelogénna leukémia

Bezpečnosť a účinnosť podávania filgrastimu u pacientov s myelodysplastickým syndrómom alebo chronickou myelogénnou leukémiou nie sú stanovené. Filgrastim nie je indikovaný na použitie za týchto podmienok. Osobitná opatrnosť je potrebná pri odlíšení diagnózy transformácie blastov pri chronickej myeloidnej leukémii od akútnej myeloidnej leukémie.

Akútna myelogénna leukémia

Vzhľadom na obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti u pacientov so sekundárnou AML sa má filgrastim podávať opatrne. Bezpečnosť a účinnosť podávania filgrastimu u pacientov s *de novo* AML vo veku < 55 rokov s dobrými cytogenetickými parametrami [t (8; 21), t (15; 17) a inv (16)] nie sú stanovené.

Trombocytopénia

U pacientov, ktorým bol podávaný filgrastim, bola hlásená trombocytopénia. Majú sa dôkladne monitorovať počty trombocytov, najmä počas prvých niekoľkých týždňov liečby filgrastimom. U pacientov so závažnou chronickou neutropéniou, u ktorých sa rozvinie trombocytopénia (pokles počtu trombocytov < $100 \times 10^9/l$), sa má zvážiť dočasné prerušenie liečby alebo zníženie dávky filgrastímu.

Leukocytóza

U menej ako 5 % onkologických pacientov liečených filgrastimom v dávkach nad 0,3 MIU/kg/deň ($3 \mu g/kg/deň$) sa pozoroval počet bielych krviniek $100 \times 10^9/l$ alebo vyšší. Nehlásili sa žiadne nežiaduce účinky, ktoré by bolo možné priamo pripísať tomuto stupňu leukocytózy. Vzhľadom na potenciálne riziká spojené so závažnou leukocytózou sa má však počas liečby filgrastimom v pravidelných intervaloch kontrolovať počet bielych krviniek. Ak počet leukocytov prekročí $50 \times 10^9/l$ po ich očakávanom poklese na minimum, filgrastim sa musí okamžite vysadiť. Keď sa filgrastim podáva z dôvodu mobilizácie PBPC, má sa vysadiť alebo sa má znížiť jeho dávkovanie, ak sa počet leukocytov zvýši na $> 70 \times 10^9/l$.

Imunogenicita

Rovnako ako pri všetkých terapeutických proteínoch tu existuje možnosť imunogenicity. Rýchlosť generovania protilátok proti filgrastimu je vo všeobecnosti nízka. Viazanie protilátok sa vyskytuje tak, ako sa predpokladá u všetkých biologických látok, V súčasnosti však nie je spojené s neutralizačnou aktivitou.

Aortitída

Po podaní G-CSF bola u zdravých pacientov a u pacientov s rakovinou hlásená aortitída. Medzi príznaky patrila horúčka, abdominálna bolesť, malátnosť, bolesť chrbta a zvýšená hladina zápalových markerov (napr. C-reaktívny proteín a počet bielych krviniek). Vo väčšine prípadov bola

aortitída diagnostikovaná pomocou snímky počítačovej tomografie (computed tomography, CT) a vo všeobecnosti ustúpila po vysadení G-CSF. Pozri tiež časť 4.8.

Osobitné upozornenia a opatrenia súvisiace s komorbiditami

Osobitné opatrenia u prenášačov kosáčikovitej anémie a pacientov s kosáčikovitou anémiou

U prenášačov kosáčikovitej anémie a pacientov s kosáčikovitou anémiou sa zaznamenala po použití filgrastimu kríza kosáčikovitej anémie, v niektorých prípadoch smrteľná. Lekári musia byť opatrní, keď predpisujú filgrastim prenášačom kosáčikovitej anémie alebo pacientom s kosáčikovitou anémiou.

Osteoporóza

Monitorovanie hustoty kostí môže byť indikované u pacientov s osteoporotickými ochoreniami kostí, ktorí podstupujú nepretržitú liečbu filgrastimom dlhšie ako 6 mesiacov.

Osobitné opatrenia pri pacientoch s rakovinou

Filgrastim sa nemá používať na zvýšenie dávky cytotoxickej liečby nad stanovené režimy dávkovania.

Riziká spojené so zvýšenými dávkami chemoterapie

Pri liečbe pacientov s vysokou dávkou chemoterapie je nutná osobitná opatrnosť, pretože sa nedokázalo zlepšenie stavu nádoru a zvýšené dávky chemoterapeutík môžu viesť k zvýšeným toxicitám vrátane srdcových, pľúcnych, neurologických a dermatologických účinkov (pozri, prosím, súhrn charakteristických vlastností použitých špecifických chemoterapeutík).

Účinok chemoterapie na erytrocyty a trombocyty

Liečba samotným filgrastimom nevyklučuje výskyt trombocytopenie a anémie v dôsledku myelosupresívnej chemoterapie. U pacienta môže byť vyššie riziko vzniku trombocytopenie a anémie z dôvodu možnej liečby vyššími dávkami chemoterapie (napr. plné dávky v predpísanom režime). Odporúča sa pravidelné monitorovanie počtu trombocytov a hematokritu. Počas podávania jediného chemoterapeutika alebo kombinácie chemoterapeutík, o ktorých je známe, že spôsobujú ťažkú trombocytopeniu, sa musí postupovať obzvlášť opatrne.

Preukázalo sa, že použitie filgrastimom mobilizovaných PBPC znižuje stupeň a trvanie trombocytopenie po myelosupresívnej alebo myeloablatívnej chemoterapii.

Myelodysplastický syndróm a akútna myeloidná leukémia u pacientov s rakovinou prsníka a pľúc

V postmarketingovej pozorovacej štúdii sa s použitím pegfilgrastímu, alternatívneho lieku G-CSF, v spojení s chemoterapiou a/alebo rádioterapiou spájal myelodysplastický syndróm (MDS) a akútna myeloidná leukémia (AML) u pacientov s rakovinou prsníka a pľúc. Podobná súvislosť medzi filgrastímom a MDS/AML nebola pozorovaná. U pacientov s rakovinou prsníka a pacientov s rakovinou pľúc sa rovnako majú sledovať prejavy a príznaky MDS/AML.

Ďalšie osobitné opatrenia

Účinky filgrastímu u pacientov s výrazne zníženými myeloidnými progenitormi sa neskúmali. Filgrastim účinkuje primárne na prekursorov neutrofilov, čím sa využíva jeho účinok na zvýšenie počtu neutrofilov. Preto u pacientov so zníženým počtom prekursorov môže byť odpoveď neutrofilov oslabená (u tých, ktorí sa liečia extenzívnou rádioterapiou alebo chemoterapiou, alebo u ktorých dochádza k infiltrácii nádoru do kostnej drene).

U pacientov, ktorí dostávali vysoké dávky chemoterapie pred transplantáciou, sa príležitostne hlásili poruchy ciev vrátane veno-okluzívneho ochorenia a porúch objemu telesných tekutín.

U pacientov, ktorí dostávali G-CSF po alogénnej transplantácii kostnej drene sú hlásené reakcie štepú proti hostiteľovi (Graft versus Host Disease, GvHD) a úmrtia (pozri časti 4.8 a 5.1).

Zvýšená krvotvorná aktivita kostnej drene v odpovedi na liečbu rastovým faktorom sa spájala s prechodne abnormálnymi snímkami kostí. Toto sa má zohľadniť pri interpretácii výsledkov snímkov kostí.

Osobitné opatrenia u pacientov podstupujúcich mobilizáciu PBPC

Mobilizácia

V rámci rovnakej populácie nie sú žiadne prospektívne randomizované porovnávanie dvoch odporúčaných metód mobilizácie (samotným filgrastímom alebo v kombinácii s myelosupresívnou chemoterapiou). Stupeň rozdielov medzi jednotlivými pacientmi a medzi laboratórnymi vyšetreniami CD34⁺ buniek značí, že je priame porovnanie odlišných štúdií ťažké. Preto je ťažké odporučiť optimálnu metódu. Výber mobilizačnej metódy je potrebné zvážiť vo vzťahu k celkovým cieľom liečby každého pacienta.

Predchádzajúca expozícia cytotoxickými látkami

U pacientov, ktorí podstúpili veľmi extenzívnu predchádzajúcu myelosupresívnu terapiu, sa nemusí prejavíť dostatočná mobilizácia PBPC na dosiahnutie odporúčenej minimálnej výťažnosti ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ buniek/kg) alebo urýchlenie obnovenia počtu trombocytov na rovnakú úroveň.

Niektoré cytotoxické látky vykazujú špecifické toxicity voči zásobe krvotvorných progenitorov a môžu nepriaznivo ovplyvniť mobilizáciu progenitorov. Ak sa počas dlhého obdobia pred pokusmi o

mobilizáciu progenitorov podávajú látky, ako je melfalan, karmustín (BCNU) a karboplatina, môžu znížiť výťažnosť progenitorov. Podávanie melfalanu, karboplatiny alebo karmustín (BCNU) spolu s filgrastimom sa však pri mobilizácii progenitorov ukázalo ako účinné. V prípade, že sa predpokladá transplantácia PBPC, odporúča sa naplánovať mobilizáciu kmeňových buniek vo včasnej fáze liečby pacienta. Osobitná pozornosť sa má venovať počtu mobilizovaných progenitorov u takýchto pacientov pred podaním vysokých dávok chemoterapie. Ak sú výťažnosti neadekvátne vzhľadom na vyššie uvedené kritériá, majú sa zvážiť alternatívne formy liečby, ktoré si nevyžadujú podporu pomocou progenitorov.

Vyhodnotenie výťažností progenitorových buniek

Pri vyhodnocovaní počtu progenitorových buniek odobratých od pacientov liečených filgrastimom sa má venovať osobitná pozornosť metóde kvantifikácie. Výsledky prietokovej cytometrickej analýzy počtu CD34⁺ buniek sa líšia v závislosti od presnosti použitej metodológie a odporúčania týkajúce sa počtov získaných na základe štúdií v iných laboratóriách je potrebné interpretovať opatrne.

Štatistická analýza vzťahu medzi počtom opätovne infundovaných CD34⁺ buniek a rýchlosťou obnovenia počtu trombocytov po podaní vysokých dávok chemoterapie naznačuje zložitý, no kontinuálny vzťah.

Odporúčanie minimálnej výťažnosti $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ buniek/kg sa zakladá na publikovaných skúsenostiach vedúcich k primeranej hematologickej obnove. Zdá sa, že výťažnosti prevyšujúce túto hodnotu korelujú s rýchlejšim zotavením a výťažnosti nižšie ako táto hodnota korelujú s pomalším zotavením.

Osobitné opatrenia u normálnych darcov podstupujúcich mobilizáciu PBPC

Mobilizácia PBPC nepredstavuje priamy klinický prínos pre zdravých darcov a prichádza do úvahy len na účely alogénnej transplantácie kmeňových buniek.

Nad mobilizáciou PBPC sa má uvažovať len u darcov, ktorí spĺňajú normálne klinické a laboratórne kritériá vhodnosti pre darovanie kmeňových buniek, pričom sa má osobitná pozornosť venovať hematologickým hodnotám a infekčným ochoreniam. Bezpečnosť a účinnosť filgrastimu nie sú stanovené u zdravých darcov mladších ako 16 rokov alebo starších ako 60 rokov.

Prechodná trombocytopénia (počet trombocytov $< 100 \times 10^9/l$) po podaní filgrastimu a po leukaferéze sa pozorovala u 35 % hodnotených pacientov. V tejto skupine sa v dvoch prípadoch hlásil počet trombocytov $< 50 \times 10^9/l$ v dôsledku leukaferézy. Ak je potrebných viac ako jedna leukaferéza, osobitná pozornosť sa má pred leukaferézou venovať darcom s počtom trombocytov $< 100 \times 10^9/l$. Aferéza sa nemá vo všeobecnosti vykonať, ak je počet trombocytov $< 75 \times 10^9/l$.

Leukaferéza sa nemá vykonať u darcov, ktorí sa liečia antikoagulanciami alebo u ktorých je známe,

že majú poruchy hemostázy. Darcovia, ktorí na mobilizáciu PBPC dostávajú G-CSF, majú byť monitorovaní, až pokiaľ sa hematologické ukazovatele nevrátia na normálnu úroveň.

Osobitné opatrenia u príjemcov alogénnych PBPC mobilizovaných filgrastimom

Súčasný údaj naznačuje, že imunologické interakcie medzi alogénnym štepom PBPC a príjemcom sa môžu spájať so zvýšeným rizikom výskytu akútnej a chronickej GvHD v porovnaní s transplantáciou kostnej drene.

Osobitné opatrenia u pacientov s SCN

Filgrastim sa nemá podávať pacientom so závažnou kongenitálnou neutropéniou, u ktorých sa rozvinie leukémia alebo majú príznaky rozvoja leukémie.

Počty krvných buniek

Vyskytujú sa aj ďalšie zmeny počtu krvných buniek vrátane anémie a prechodného zvýšenia počtu myeloidných progenitorov, čo si vyžaduje dôkladné sledovanie počtu krvných buniek.

Transformácia na leukémiu alebo myelodysplastický syndróm

Osobitná pozornosť sa má venovať odlišeniu diagnózy SCN od ostatných porúch krvotvorby, ako sú aplastická anémia, myelodysplázia a myeloidná leukémia. Pred začatím liečby sa má vyšetriť kompletný krvný obraz s diferenciálnym a absolútnym počtom trombocytov a má sa vyhodnotiť morfológia kostnej drene a karyotyp.

V klinickom skúšaní s pacientmi s SCN liečenými filgrastimom bol nízky výskyt (približne 3 %) myelodysplastických syndrómov (MDS) alebo leukémie. Toto pozorovanie sa vykonalo len u pacientov s vrodennou neutropéniou. MDS a leukémia sú prirodzené komplikácie tohto ochorenia a ich súvislosť s liečbou filgrastimom nie je jasná. V podskupine približne 12 % pacientov s normálnymi cytogenetickými výsledkami na začiatku liečby sa pri rutinnom opakovanom vyhodnotení postupne zistili anomálie vrátane monozómie 7. Ak sa objaví MDS alebo leukémia, liečba filgrastimom sa musí ukončiť. V súčasnosti nie je jasné, či dlhotrvajúca liečba pacientov s SCN predisponuje pacientov k cytogenetickým anomáliám, MDS alebo leukemickej transformácii. U pacientov sa odporúča v pravidelných intervaloch vykonávať morfológické a cytogenetické vyšetrenie kostnej drene (približne každých 12 mesiacov).

Ďalšie osobitné opatrenia

Musia sa vylúčiť príčiny prechodnej neutropénie, ako sú vírusové infekcie.

Hematúria bola častá a proteinúria sa vyskytla u malého počtu pacientov. Na sledovanie týchto stavov sa má pravidelne vyšetrovať moč.

Bezpečnosť a účinnosť u novorodencov a pacientov s autoimúnnou neutropéniou nie sú stanovené.

Osobitné opatrenia u pacientov s HIV infekciou

Počty krvných buniek

Má sa dôkladne monitorovať absolútny počet neutrofilov (ANC), najmä počas prvých niekoľkých týždňov liečby filgrastimom. Niektorí pacienti môžu veľmi rýchlo reagovať na prvú dávku filgrastimu výrazným zvýšením počtu neutrofilov. Počas prvých 2 až 3 dní podávania filgrastimu sa odporúča denne monitorovať ANC. Následne sa odporúča monitorovať ANC aspoň dvakrát týždenne počas prvých dvoch týždňov liečby a potom raz týždenne alebo každé dva týždne počas udržiavacej liečby. Počas intermitentného dávkovania na úrovni 30 MU (300 µg)/deň filgrastimu sa môžu postupom času u pacientov objaviť veľké výkyvy hodnôt ANC. Na určenie dolnej alebo minimálnej hodnoty ANC u pacienta sa odporúča odobrať vzorky krvi na zistenie ANC bezprostredne pred každým plánovaným podaním filgrastimu.

Riziko spojené so zvýšenými dávkami myelosupresívnych liekov

Liečba samotným filgrastimom nevylučuje výskyt trombocytopenie a anémie v dôsledku podávania myelosupresívnych liekov. Následkom možného podania vyšších dávok alebo väčšieho množstva týchto liekov spolu s liečbou filgrastimom sa u pacienta môže vyskytnúť zvýšené riziko rozvoja trombocytopenie a anémie. Odporúča sa pravidelné monitorovanie krvného obrazu (pozri vyššie).

Infekcie a malígne ochorenia spôsobujúce myelosupresiu

Neutropénia môže byť spôsobená infiltráciou kostnej drene oportúnnymi infekciami, ako je komplex *Mycobacterium avium* alebo malígnymi ochoreniami, ako je lymfóm. U pacientov so známou infiltráciou kostnej drene infekciami alebo malígnym ochorením sa má okrem podávania filgrastimu na liečbu neutropénie zväžiť aj vhodná liečba základného ochorenia. Účinky filgrastimu na neutropéniu zapríčinenú infiltráciou kostnej drene infekciou alebo malígnym ochorením nie sú dobre preukázané.

Všetci pacienti

Accofil obsahuje sorbitol (E420). Pacienti s hereditárnou intoleranciou fruktózy (HFI, hereditary fructose intolerance) nesmú užiť tento liek, ak to nie je striktne nevyhnutné. Dojčatá a malé deti (menej ako 2 roky) ešte nemusia mať diagnostikovanú hereditárnu intoleranciu fruktózy (HFI). Lieky (obsahujúce sorbitol/fruktózu) podávané intravenózne môžu byť život ohrozujúce a musia byť kontraindikované v tejto populácii, okrem prípadov jednoznačnej klinickej indikácie a ak nie sú dostupné iné alternatívy.

Musí sa vykonať detailná anamnéza každého pacienta s ohľadom na symptómy HFI pred podaním tohto lieku.

Accofil obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Kryt ihly naplnenej injekčnej striekačky obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu), ktorá môže spôsobiť závažné alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Bezpečnosť a účinnosť filgrastimu, ktorý sa podáva v rovnaký deň ako myelosupresívna cytotoxická chemoterapia, sa definitívne nestanovili. Filgrastim sa neodporúča podávať v období od 24 hodín pred chemoterapiou až do 24 hodín po chemoterapii vzhľadom na citlivosť rýchlo sa deliacich myeloidných buniek na myelosupresívnu cytotoxickú chemoterapiu. Predbežné dôkazy pozorované v malej skupine pacientov liečených súbežne filgrastimom a 5-fluórouracilom naznačujú, že závažnosť neutropénie sa môže zhoršiť.

Možné interakcie s inými krvotvornými rastovými faktormi a cytokínmi sa doposiaľ neskúmali v klinických skúšaníach.

Keďže lítium podporuje uvoľňovanie neutrofilov, lítium môže pravdepodobne zvýšiť účinok filgrastimu. Aj keď sa táto interakcia formálne neskúmala, neexistuje dôkaz, že je takáto interakcia škodlivá.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití filgrastimu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu. U králikov bol pri vysokých násobkoch klinickej expozície a prítomnosti toxicity pre matku pozorovaný zvýšený výskyt potratov (pozri časť 5.3). V literatúre sú hlásenia, kde sa u tehotných žien potvrdil prestup filgrastimu placentou.

Používanie filgrastimu počas gravidity sa neodporúča.

Dojčenie

Nie je známe, či sa filgrastim/metabolity vylučujú do materského mlieka u ľudí. Nemožno vylúčiť riziko pre novorodencov/dojčatá. Na základe zváženia prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu treba rozhodnúť, či prestať dojčiť alebo prerušiť/vynechať liečbu filgrastimom.

Fertilita

Filgrastim neovplyvnil reprodukčnú schopnosť ani fertilitu samcov ani samíc potkanov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Accofil môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Po podaní lieku Accofil sa môžu vyskytnúť závraty (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

a. Súhrn profilu bezpečnosti

Medzi najzávažnejšie nežiaduce reakcie, ktoré sa môžu vyskytnúť počas liečby filgrastimom, patria: anafylaktická reakcia, závažné pľúcne nežiaduce účinky (vrátane intersticiálnej pneumónie a ARDS), syndróm kapilárneho presakovania, závažná splenomegália/ruptúra sleziny, transformácia na myelodysplastický syndróm alebo leukémiu u pacientov s SCN, GvHD u pacientov, ktorí dostali alogénne transplantát kostnej drene alebo transplantát progenitorových buniek periférnych krví, a kríza kosáčikovitej anémie u pacientov s kosáčikovitou anémiou.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami sú pyrexia, muskuloskeletálna bolesť (ktorá zahŕňa bolesť kostí, bolesť chrbta, artralgiu, myalgiu, bolesť v končatinách, bolesť svalov a kostí, muskuloskeletálnu bolesť na hrudníku, bolesť krku), anémiu, vracanie a nevoľnosť. V klinických štúdiách u pacientov s rakovinou bola muskuloskeletálna bolesť mierna alebo stredná u 10 % pacientov a závažná u 3 % pacientov.

b. Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov

Údaje v tabuľke nižšie popisujú nežiaduce účinky hlásené z klinických skúšaní a spontánne hlásenia. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánového systému MedDRA	Frekvencia			
	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
Infekcie a nákazy		Sepsa, Bronchitída, infekcia horného dýchacieho traktu, infekcia močových		

Trieda orgánového systému MedDRA	Frekvencia			
	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
		ciest		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Trombocytopénia, anémia ^e	splenomegália ^a , znížená hladina hemoglobínu ^e	leukocytóza ^a	ruptúra sleziny ^a , kríza kosáčikovitej anémie, extramedulárna hematopoéza
Poruchy imunitného systému			precitlivenosť ^a , precitlivenosť na liek, reakcia štep proti hostiteľovi ^b	anafylaktická reakcia
Poruchy metabolizmu a výživy		znížená chuť do jedla ^a , zvýšená hladina laktátdehydrogená- zy v krvi	Hyperurikémia, zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi	znížená hladina glukózy v krvi, pseudodna ^b (chondrokalcinóz a pyrofosfát), poruchy objemu telesných tekutín
Psychické poruchy		nespavosť		
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy ^a	Závrat, Hypoestézia, parestézia		
Poruchy ciev		Hypotenzia, hypertenzia	veno-okluzívne ochorenie ^d	syndróm kapilárneho presakovania ^a , aortitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Hemoptýza, dyspnoe, kašeľ ^a , orofaryngeálna bolesť ^a , krvácanie z nosa	syndróm akútnej respiračnej tiesne ^a , respiračné zlyhanie ^a , pľúcny edém ^a , intersticiálne	

Trieda orgánového systému MedDRA				
	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
		(epistaxa)	ochorenie pľúc ^a , pľúcna infiltrácia ^a , krvácanie do pľúc, hypoxia	
Poruchy gastrointestinál neho traktu	hnačka ^{a,e} , vracanie ^{a,e} , nevoľnosť ^a	zápcha ^e , bolesť v ústach		
Poruchy pečene a žlčových ciest		zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi, hepatomegália	zvýšená hladina gama- glutamyltransfe- rázy, zvýšená hladina aspartát aminotransferázy	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	alopécia ^a	vyrážka ^a , erytém	makulopapulárna vyrážka	Sweetsov syndróm (akútna febrilná neutrofilná dermatóza), dermálna vaskulitída ^a
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	muskuloskele- tálna bolesť ^c	svalové kŕče	osteoporóza	znížená hustota kostí, zhoršenie reumatoidnej artritídy
Poruchy obličiek a močových ciest		Dyzúria, hematúria	proteinúria	abnormalita moču, glomerulonefri- tída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únava ^a , zápal sliznice ^a , pyrexia	bolesť na hrudi ^a , asténia ^a , bolesť ^a , nevoľnosť ^e ,	reakcia v mieste vpichu	

Trieda orgánového systému MedDRA				
	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
		periférny edém ^e		
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		reakcia na transfúziu ^e		

^a Pozri časť c (Opis vybraných nežiaducich reakcií).

^b U pacientov po alogénnej transplantácii kostnej drene sa hlásili reakcie štepu proti hostiteľovi (GvHD) a úmrtia (pozri časť c).

^c Patrí sem bolesť kostí, bolesť chrbta, artralgia, myalgia, bolesť v končatinách, muskuloskeletálna bolesť, muskuloskeletálna bolesť na hrudi, bolesť krku.

^d Prípady pozorované po uvedení na trh u pacientov podstupujúcich transplantáciu kostnej drene alebo mobilizáciu PBPC.

^e Nežiaduce účinky s vyšším výskytom u pacientov liečených filgrastimom v porovnaní s placebom a spojené s následkami základnej malignity alebo cytotoxickej chemoterapie.

c. Opis vybraných nežiaducich reakcií

GvHD

U pacientov, ktorí dostávajú G-CSF po alogénnej transplantácii kostnej drene, sú hlásené reakcie štepu proti hostiteľovi (GvHD) a úmrtia (pozri časti 4.4 a 5.1).

Syndróm kapilárneho presakovania

Pri používaní faktora stimulujúceho kolónie granulocytov sa hlásili prípady syndrómu kapilárneho presakovania. Zvyčajne sa vyskytovali u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením, sepsou, u pacientov liečených kombinovanou chemoterapiou alebo podstupujúcich aferézu (pozri časť 4.4).

Sweetsov syndróm

U pacientov liečených filgrastimom sa hlásili prípady Sweetsovho syndrómu (akútna febrilná neutrofilná dermatóza).

Pľúcne nežiaduce účinky

V klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh sa hlásili pľúcne nežiaduce účinky zahŕňajúce intersticiálnu chorobu pľúc, pľúcny edém a infiltrácia pľúc sa hlásila v niektorých prípadoch s následným rozvojom respiračného zlyhania alebo syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS), ktoré môže byť fatálne (pozri bod 4.4).

Splenomegália a ruptúra sleziny

Po podávaní filgrastimu boli hlásené prípady splenomegálie a ruptúry sleziny. Niektoré prípady ruptúry sleziny boli smrteľné (pozri časť 4.4).

Hypersenzitivita

V klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh na začiatku alebo pri následnej liečbe boli hlásené reakcie typov z precitlivenosti zahŕňajúce anafylaxiu, vyrážku, žihľavku, angioedém, dyspnoe a hypotenziu. Celkovo boli hlásenia častejšie po i.v. podaní. V niektorých prípadoch sa symptómy znovu vyskytli po opätovnom podaní lieku, čo naznačuje príčinnú súvislosť. Filgrastim sa má natrvalo vysadiť u pacientov, u ktorých sa vyskytla závažná alergická reakcia.

Kutánná vaskulitída

U pacientov liečených filgrastimom bola hlásená kutánná vaskulitída. Mechanizmus vaskulitídy u pacientov užívajúcich filgrastim nie je známy. Počas dlhodobého užívania boli hlásené prípady kutánnej vaskulitídy u 2 % pacientov s SCN.

Pseudodna (chondrokalcinóza pyrofosfát)

U pacientov s nádorovým ochorením liečených filgrastimom sa hlásila pseudodna (chondrokalcinóza pyrofosfát).

Leukocytóza

U 41 % normálnych darcov sa pozorovala po podaní filgrastimu leukocytóza (počet bielych krviniek $> 50 \times 10^9/l$) a prechodná trombocytopénia (počet trombocytov $< 100 \times 10^9/l$) a u 35 % darcov sa pozorovala leukaferéza (pozri časť 4.4.).

d. Pediatrická populácia

Údaje z klinických štúdií s pediatrickými pacientmi poukazujú na to, že bezpečnosť a účinnosť filgrastimu je u dospelých a u detí liečených cytotoxickou chemoterapiou podobná, čo svedčí o tom, že neexistujú žiadne rozdiely vo farmakokinetike filgrastimu závislé od veku. Jedinou trvalo uvádzanou nežiaducou udalosťou bola muskuloskeletálna bolesť, ktorá sa nelíšila od skúseností v dospelšej populácii.

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje na ďalšie vyhodnotenie použitia filgrastimu u pediatrických pacientov.

e. Iné špeciálne skupiny pacientov

Použitie u geriatrických pacientov

Žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti sa nepozorovali medzi pacientmi nad 65 rokov v porovnaní s mladšími dospelými (vo veku > 18 rokov) pacientmi liečenými cytotoxickou chemoterapiou a z klinických skúseností sa nezistili rozdiely v odpovediach medzi staršími a mladšími dospelými pacientmi. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje na vyhodnotenie použitia Accofilu u geriatrických pacientov pre iné schválené indikácie Accofilu.

Pediatrickí pacienti s SCN

Prípady zníženej denzity kostí a osteoporózy sa hlásili u pediatrických pacientov s ťažkou chronickou neutropéniou, ktorí dostávali chronickú liečbu filgrastimom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Účinky predávkovania Accofilom nie sú stanovené. Vysadenie liečby filgrastimom má zvyčajne za následok 50 % pokles počtu cirkulujúcich neutrofilov v priebehu 1 až 2 dní, s obnovením normálnych hladín do 1 až 7 dní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytokíny, ATC kód: L03AA02

Accofil je biologicky podobný liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>

Ľudský G-CSF je glykoproteín, ktorý reguluje tvorbu a uvoľňovanie funkčných neutrofilov z kostnej drene. Accofil obsahujúci r-metHuG-CSF (filgrastim) spôsobuje výrazné zvýšenie počtu neutrofilov v periférnej krvi do 24 hodín s malým vzostupom počtu monocytov. U niektorých pacientov s SCN môže filgrastim indukovať aj mierne zvýšenie počtu eozinofilov a bazofilov v krvnom obehu oproti východiskovej hodnote. Niektorí z týchto pacientov môžu mať eozinofíliu alebo bazofíliu už pred liečbou. Pri odporúčaných dávkach sú zvýšenia počtu neutrofilov závislé od dávky. Neutrofily vytvorené ako odpoveď na liečbu filgrastimom vykazujú normálnu alebo zlepšenú funkciu, čo preukázali testy chemotaktickej a fagocytárnej aktivity. Po ukončení liečby filgrastimom klesá počet neutrofilov v krvnom obehu o 50 % v priebehu 1 až 2 dní a normálne hodnoty sa dosiahnu v priebehu 1 až 7 dní.

Použitie filgrastimu u pacientov podstupujúcich cytotoxickú chemoterapiu vedie k významnému zníženiu výskytu, závažnosti a skráteniu trvania neutropénie a febrilnej neutropénie. Liečba filgrastimom významne skracuje trvanie febrilnej neutropénie, antibiotickej liečby a hospitalizácie po indukovanej chemoterapii pri akútnej myelogennej leukémii alebo myeloablatívnej liečbe s následnou transplantáciou kostnej drene. Miery výskytov horúčky a zaznamenaných infekcií neboli znížené v žiadnom z prípadov. U pacientov podstupujúcich myeloablatívnu terapiu s následnou transplantáciou kostnej drene nebolo trvanie horúčky kratšie.

Použitie filgrastimu, či už samotného alebo po chemoterapii, vedie k mobilizácii krvotvorných progenitorových buniek do periférnej krvi. Tieto autológne PBPC možno odobrať a podať vo forme transfúzie po cytotoxickú terapiu s vysokými dávkami, či už namiesto transplantácie kostnej drene alebo ako jej doplnok. Infúzne podanie PBPC urýchľuje obnovu krvotvorby pri súčasnom znížení rizika hemoragických komplikácií a potreby transfúzií trombocytov. U príjemcov alogénnych PBPC mobilizovaných filgrastimom došlo výrazne rýchlejšie k obnove hematologických parametrov, čo viedlo k významnému skráteniu času do obnovy počtu trombocytov bez podpornej liečby v porovnaní s alogénnou transplantáciou kostnej drene.

Jedna retrospektívna európska štúdia vyhodnocujúca použitie G-CSF po alogénnej transplantácii kostnej drene u pacientov s akútnou leukémiou naznačila zvýšené riziko GvHD, mortality spojené s liečbou (treatment related mortality, TRM) a mortality v prípade podania G-CSF. V inej retrospektívnej medzinárodnej štúdii u pacientov s akútnou a chronickou myelogennou leukémiou sa nezistil žiadny vplyv na riziko GvHD, TRM a mortality. Metaanalýzou štúdií s alogénnou transplantáciou vrátane výsledkov z deviatich perspektívnych randomizovaných skúšaní, ôsmich retrospektívnych štúdií a jednej štúdie s kontrolovanými prípadmi sa nezistil vplyv na riziko akútnej GvHD, chronickej GvHD ani mortality spojené so skorou liečbou.

Relatívne riziko (95% IS) GvHD a TRM po liečbe pomocou G-CSF po transplantácii kostnej drene					
Publikácia	Obdobie trvania štúdie	N	Akútna GvHD II. - IV. stupňa	Chronická GvHD	TRM
Metaanalýza (2003)	1986 - 2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Európska retrospektívna štúdia (2004)	1992 - 2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Medzinárodná retrospektívna štúdia (2006)	1995 - 2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^aAnalýza zahŕňa štúdie s pacientmi po transplantácii kostnej drene počas tohto obdobia; v niektorých štúdiách sa používal GM-CSF.

^bAnalýza zahŕňa pacientov, ktorí podstupujú transplantáciu kostnej drene počas tohto obdobia.

Použitie filgrastimu na mobilizáciu PBPC u zdravých darcov pred alogénou transplantáciou PBPC

U zdravých darcov dávka 10 µg/kg/deň podaná subkutánne v priebehu 4 - 5 po sebe nasledujúcich dní umožňuje odber $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ buniek/kg telesnej hmotnosti príjemcu u väčšiny darcov po dvoch leukaferézach.

Použitie filgrastimu u pacientov, detí alebo dospelých, s SCN (závažná vrodená, cyklická a idiopatická neutropénia) vyvoláva pretrvávajúce zvýšenie absolútneho počtu neutrofilov v periférnej krvi a zníženie výskytu infekcií a s nimi súvisiacich príhod.

Použitie filgrastimu u pacientov s infekciou HIV vedie k udržaniu normálneho počtu neutrofilov, čo umožňuje plánované dávkovanie antivírusových a/alebo iných myelosupresívnych liekov. U pacientov s infekciou HIV liečených filgrastimom nebolo dokázané žiadne zvýšenie replikácie HIV.

G-CSF tak, ako aj iné hematopoetické rastové faktory, vykazuje *in vitro* stimulačné vlastnosti na ľudské endoteliálne bunky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po subkutánnom podaní odporúčaných dávok sa koncentrácie v sére udržiavali nad 10 ng/ml počas 8 -16 hodín.

Distribúcia

Distribučný objem v krvi je približne 150 ml/kg.

Eliminácia

Pre klírens filgrastimu sa preukázalo, že sa mení v súlade s farmakokinetickými vlastnosťami prvého rádu po subkutánnom a intravenóznom podaní. Konečný polčas eliminácie filgrastimu zo séra je približne 3,5 hodiny, s rýchlosťou klírensu približne 0,6 ml/min/kg. Nepretržitá infúzia Accofilu počas až 28 dní u pacientov zotavujúcich sa z autológnej transplantácie kostnej drene neposkytla žiadny dôkaz akumulácie liečiva a výsledkom boli porovnateľné polčasy eliminácie.

Linearita

Existuje pozitívna lineárna korelácia medzi dávkou a koncentráciou filgrastimu v sére, či už sa podáva intravenózne alebo subkutánne.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Filgrastim sa skúmal v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní v trvaní do 1 roka, ktoré ukázali zmeny pripísateľné očakávaným farmakologickým účinkom, vrátane zvýšeného počtu leukocytov, myeloidnej hyperplázie kostnej drene, extramedulárnej granulopoézy a zväčšenia sleziny. Všetky tieto zmeny boli po prerušení liečby reverzibilné.

Skúmali sa účinky filgrastimu na prenatálny vývin u potkanov a králikov. Intravenózne (80 µg/kg/deň) podávanie filgrastimu králikom v období organogenézy bolo pre matku toxické a spozoroval sa nárast spontánnych potratov, postimplantačných strát plodov a znížená priemerná plodová hmotnosť a veľkosť živých narodených mláďat.

Na základe údajov hlásených pre iný produkt s filgrastimom, podobný ako Accofil, boli pozorované porovnateľné nálezy plus nárast malformácií plodu pri 100 µg/kg/deň, dávke toxickej pre matku, ktorá zodpovedala systémovej expozícii rovnajúcej sa približne 50 – 90-násobku expozície pozorovanej u pacientov liečených klinickou dávkou 5 µg/kg/deň. Hladina bez pozorovaných nežiaducich účinkov na embryo-fetálnu toxicitu bola v tejto štúdii 10 µg/kg/deň, čo zodpovedalo systémovej expozícii rovnajúcej sa približne 3 – 5-násobku expozície pozorovanej u pacientov liečených klinickou dávkou.

U gravidných potkanov sa nepozorovala žiadna toxicita pre matku ani plod pri dávkach do 575 µg/kg/deň. Mláďatá potkanov, ktorým bol podávaný filgrastim počas perinatálneho a laktáčného obdobia, vykazovali oneskorenie vonkajšej diferenciácie a spomalenie rastu (≥ 20 µg/kg/deň) a mierne zníženie mieru prežitia (100 µg/kg/deň).

FILGRASTIM NEMAL ŽIADNY POZOROVATEĽNÝ ÚČINOK NA FERTILITU SAMCOV ANI SAMÍC POTKANOV.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

kyselina octová

hydroxid sodný

sorbitol (E420)

polysorbát 80

voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Accofil sa nesmie riediť s roztokmi chloridu sodného.

Zriedený filgrastim sa môže adsorbovať na sklenené alebo plastové materiály.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke.

Náhodné jednorazové vystavenie teplotám pod bodom mrazu neovplyvní nežiaduco stabilitu Accofilu. Ak bolo vystavenie dlhšie než 48 hodín alebo ak došlo k viac než jednému zmrazeniu, potom sa Accofil NESMIE použiť.

V rámci času použiteľnosti a na účely ambulantného použitia, môže pacient vybrať liek z chladničky a uchovávať ho pri izbovej teplote (neprevyšujúcej 25 °C) na jednorazové použitie do 15 dní. Po tomto čase sa liek nesmie uložiť späť do chladničky, ale musí sa zlikvidovať.

Injekčnú striekačku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Chemická a fyzikálna stabilita zriedeného infúzneho roztoku pripraveného na použitie bola preukázaná počas 30 hodín pri teplote 25 °C ± 2 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania lieku po príprave na jeho použitie je zodpovedný používateľ a obvykle by sa nemalo presiahnuť 30 hodín pri teplote 25 °C ± 2 °C, pokiaľ zriedenie neprebehlo v kontrolovaných a schválených aseptických podmienkach.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Naplnená injekčná striekačka zo skla typu I s natrvalo pripojenou ihlou z nehrdzavejúcej ocele v špičke a na tele s ciachovaním od 0,1 ml do 1 ml s vytlačenými znakmi 1/40. Kryt ihly naplnenej injekčnej striekačky obsahuje suchú prírodnú gumu (pozri časť 4.4). Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 0,2 ml roztoku.

Každé balenie obsahuje jednu, tri, päť, sedem alebo desať naplnených injekčných striekačiek s ochranným krytom ihly a alkoholové tampóny. Balenia bez blistra sú určené na striekačky bez ochranného krytu ihly. Balenia s blistrom sú určené na samostatné striekačky, na ktoré je vopred prepojený ochranný kryt ihly.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Ak je to potrebné, Accofil sa môže zriediť v 5% roztoku glukózy. Zriedenie na konečnú koncentráciu nižšiu než 0,2 MU (2 µg) na ml sa v žiadnom prípade neodporúča.

Pred každým použitím sa má roztok vizuálne skontrolovať. Použiť sa môže iba číry roztok bez častíc. Netrepte.

U pacientov liečených filgrastimom zriedeným na koncentrácie nižšie než 1,5 MU (15 µg) na ml sa má ku konečnej koncentrácii 2 mg/ml pridať ľudský sérový albumín (HSA). Príklad: Do konečného objemu 20 ml injekčného roztoku sa má k celkovej dávke filgrastimu nižšej než 30 MU (300 µg) pridať 0,2 ml roztoku ľudského sérového albumínu s koncentráciou 200 mg/ml (20 %).

Accofil neobsahuje konzervačné látky. Z hľadiska možného rizika mikrobiálnej kontaminácie sú Accofil om naplnené injekčné striekačky len na jednorazové použitie.

Po zriedení v 5 % roztoku glukózy je Accofil kompatibilný so sklom a rôznymi plastmi vrátane PVC, polyolefínu (kopolymér polypropylénu a polyetylénu) a polypropylénu.

Použitie naplnenej striekačky s bezpečnostným krytom ihly

Bezpečnostný kryt ihly zakryje ihlu po injekčnom podaní, aby nedošlo k bodnému poraneniu. Nemá to vplyv na normálnu funkciu striekačky. Stláčajte piest a na konci podávania injekcie **pevne zatlačte**, aby ste sa uistili, že ste vyprázdнили celý obsah injekčnej striekačky. Kožu bezpečne držte, kým nie je ukončené podávanie injekcie. Injekčnú striekačku držte pevne a pomaly uvoľnite palec z hlavy piestu. Piest sa po uvoľnení palca posunie hore a pružina zatiahne injekčnú ihlu do bezpečnostného krytu injekčnej ihly.

Použitie naplnenej striekačky bez bezpečnostného krytu ihly

Dávku podajte podľa štandardného postupu.

Nepoužívajte naplnenú injekčnú striekačku, ak spadla na tvrdý povrch.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Španielsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. septembra 2014

Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. júna 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>

1. NÁZOV LIEKU

Accofil 70 MU/0,73 ml injekčný/infúzny roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 70 miliónov jednotiek (MU)/700 mikrogramom (µg) filgrastimu v 0,73 ml (0,96 mg/ml) injekčného alebo infúzneho roztoku.

Filgrastim je rekombinantný ľudský metionylový faktor stimulujúci kolónie granulocytov vyrobený technológiou rekombinantnej DNA v *Escherichia coli* (BL21).

Pomocná látka so známym účinkom:

Každý ml roztoku obsahuje 50 mg sorbitolu (E420).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Koncentrát na infúzny roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Číry, bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Accofil je indikovaný na skrátenie trvania neutropénie a zníženie výskytu febrilnej neutropénie u pacientov liečených nariadenou cytotoxickou chemoterapiou kvôli malígnemu nádorovému ochoreniu (s výnimkou chronickej myeloidnej leukémie a myelodysplastických syndrómov) a skrátenie trvania neutropénie u pacientov podstupujúcich myeloablatívnu terapiu pred transplantáciou kostnej drene, u ktorých sa predpokladá zvýšené riziko dlhotrvajúcej závažnej neutropénie. Bezpečnosť a účinnosť Accofilu je u dospelých a u detí liečených cytotoxickou

chemoterapiou podobná.

Accofil je indikovaný na mobilizáciu progenitorových buniek v periférnej krvi (peripheral blood progenitor cells, PBPC).

U pacientov, detí alebo dospelých so závažnou vrodenou, cyklickou alebo idiopatickou neutropéniou s absolútnym počtom neutrofilov (absolute neutrophil count, ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ a závažnými alebo opakujúcimi sa infekciami v anamnéze je dlhodobé podávanie Accofilu indikované na zvýšenie počtu neutrofilov a zníženie výskytu a skrátenie trvania prípadov súvisiacich s infekciou.

Accofil je indikovaný na liečbu pretrvávajúcej neutropénie (ANC menej než alebo rovný $1,0 \times 10^9/l$) u pacientov s pokročilou infekciou HIV na zníženie rizika bakteriálnych infekcií, keď iné možnosti liečby neutropénie nie sú vhodné.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Accofilom sa má podávať len v spolupráci s onkologickým centrom, ktoré má skúsenosti s liečbou faktorom stimulujúcim kolónie granulocytov (granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF) a hematológiou a má potrebné diagnostické vybavenie. Postupy mobilizácie a aferézy sa majú vykonávať v spolupráci s onkohematologickým centrom, ktoré má zodpovedajúce skúsenosti v tejto oblasti a kde je možné správne monitorovanie krvotvorných progenitorových buniek.

Naplnená injekčná striekačka s Accofilom 70 MU / 0,73 ml je špeciálne navrhnutá tak, aby u dospelých pacientov umožňovala podanie filgrastimu v dávke 10 µg/kg/deň, čo minimalizuje počet podaní potrebných pri použití viacerých naplnených injekčných striekačiek o objemu 30 MU/0,5 ml a 48 MU/0,5 ml na nižšie uvedené účely:

- mobilizácia progenitorových buniek v periférnej krvi (PBPC) nesúvisiaca s chemoterapiou na použitie pri autológnej transplantácii PBPC,
- na mobilizáciu PBPC po myelosupresívnej chemoterapii,
- na mobilizáciu PBPC u zdravých dobrovoľníkov na použitie pri alogénnej transplantácii PBPC,
- na skrátenie doby trvania neutropénie u pacientov podstupujúcich myeloablatívnu terapiu po transplantácii kostnej drene.

Dávkovanie

Schválená cytotoxická chemoterapia

Odporúčaná dávka filgrastimu je 0,5 MU (5 µg)/kg/deň. Prvá dávka Accofilu sa má podávať najmenej 24 hodín po cytotoxickej chemoterapii. V randomizovaných klinických skúškach sa

použila subkutánnu dávku 230 µg/m²/deň (4,0 až 8,4 µg/kg/deň).

Denné podávanie filgrastimu má pokračovať, až kým neodzní očkávaný pokles počtu neutrofilov na minimum a ich počet sa nevráti na normálne hodnoty. Po nariadenej chemoterapii solídnych tumorov, lymfómov a lymfoidnej leukémie sa očakáva, že dĺžka liečby potrebná na splnenie týchto kritérií bude až 14 dní. Po indukčnej a konsolidačnej liečbe akútnej myeloidnej leukémie sa môže trvanie liečby podstatne predĺžiť (až do 38 dní) v závislosti od typu, dávky a režimu podávania použitej cytotoxickej chemoterapie.

U pacientov, ktorí dostávajú cytotoxickú chemoterapiu sa zvyčajne 1 až 2 dni po začatí liečby filgrastimom prejaví prechodné zvýšenie počtu neutrofilov. Z dôvodu dosiahnutia trvalej terapeutickej odpovede sa však liečba filgrastimom nemá prerušiť pred odznením očkávaného poklesu počtu neutrofilov na minimum a pokiaľ sa počet neutrofilov nevráti na normálne hodnoty. Predčasné ukončenie liečby filgrastimom pred odznením očkávaného poklesu počtu neutrofilov na minimum sa neodporúča.

U pacientov podstupujúcich myeloablatívnu terapiu s následnou transplantáciou kostnej drene

Odporúčaná začiatková dávka filgrastimu je 1,0 MU (10 µg)/kg/deň. Prvá dávka filgrastimu sa má podávať najmenej 24 hodín po cytotoxickej chemoterapii a aspoň 24 hodín po infúzii kostnej drene.

Keď sa prekročí minimum počtu neutrofilov, denná dávka filgrastimu sa má titrovať v závislosti od zmeny počtu neutrofilov nasledovne:

Počet neutrofilov	Úprava dávky filgrastimu
ANC > 1,0 x 10 ⁹ /l počas 3 po sebe nasledujúcich dní	zníženie na 0,5 MU (5 µg) /kg/deň
potom, ak ANC zostáva > 1,0 x 10 ⁹ /l počas ďalších 3 po sebe nasledujúcich dní	prerušenie liečby filgrastimom
Ak ANC klesne počas liečby na < 1,0 x 10 ⁹ /l, dávka filgrastimu sa má postupne zvyšovať podľa vyššie uvedených krokov	

ANC = absolútny počet neutrofilov

Na PBPC u pacientov podstupujúcich myelosupresívnu alebo myeloablatívnu terapiu, po ktorých nasleduje autológna transplantácia PBPC

Odporúčaná dávka filgrastimu na mobilizáciu PBPC pri monoterapii je 1,0 MU (10 µg) /kg/deň počas 5-7 po sebe nasledujúcich dní. Načasovanie leukaferézy: 1 alebo 2 leukaferézy na 5. a 6. deň sú často postačujúce. V ostatných prípadoch môžu byť potrebné ďalšie leukaferézy. Podávanie

filgrastimu má pokračovať až do poslednej leukaferézy.

Odporúčaná dávka filgrastimu na mobilizáciu PBPC po myelosupresívnej chemoterapii je 0,5 MU (5 µg) /kg/deň od prvého dňa po skončení chemoterapie, až pokiaľ neodzní očkávaný pokles počtu neutrofilov na minimum a kým sa počet neutrofilov nevráti na normálne hodnoty. Leukaferéza sa má vykonať v období, keď ANC stúpa z $< 0,5 \times 10^9/l$ na $> 5,0 \times 10^9/l$. U pacientov, ktorí nemali extenzívnu chemoterapiu, je často postačujúca jedna leukaferéza. V ostatných prípadoch sa odporúčajú ďalšie leukaferézy.

Na mobilizáciu PBPC u normálnych darcov pred alogénnou transplantáciou PBPC

Pri mobilizácii PBPC u normálnych darcov sa má filgrastim podávať v dávke 1,0 MU (10 µg) /kg/deň počas 4 až 5 po sebe nasledujúcich dní. Leukaferéza sa má začať na 5. deň a ak je to potrebné, má pokračovať až do 6. dňa, aby sa odobralo 4×10^6 CD34⁺ buniek/kg telesnej hmotnosti príjemcu.

U pacientov so závažnou chronickou neutropéniou (Severe Chronic Neutropenia, SCN)

Vrodená neutropénia

Odporúčaná začiatková dávka je 1,2 MU (12 µg) /kg/deň ako jednorazová dávka alebo v rozdelených dávkach.

Idiopatická alebo cyklická neutropénia

Odporúčaná začiatková dávka je 0,5 MU (5 µg) /kg/deň ako jednorazová dávka alebo v rozdelených dávkach.

Úpravy dávkovania

Filgrastim sa má podávať denne subkutánne injekciou, až kým počet neutrofilov nedosiahne hodnotu $1,5 \times 10^9/l$ a kým sa neudrží na ešte vyššej hodnote. Keď sa dosiahne odpoveď, má sa stanoviť minimálna účinná dávka na udržanie tejto hodnoty. Na udržanie adekvátneho počtu neutrofilov je potrebné dlhodobé každodenné podávanie. Po jednom až dvoch týždňoch liečby sa môže počiatková dávka zdvojnásobiť alebo znížiť na polovicu v závislosti od odpovede pacienta. Potom sa môže dávka individuálne upravovať vždy po uplynutí 1 až 2 týždňov tak, aby sa udržiaval priemerný počet neutrofilov medzi $1,5 \times 10^9/l$ a $10 \times 10^9/l$. U pacientov so závažnými infekciami sa môže zvážiť rýchlejší režim zvyšovania dávky. V klinických skúšaní bola u 97 % pacientov, u ktorých sa dostavila odpoveď, zaznamenaná úplná odpoveď pri dávkach ≤ 24 µg /kg/deň. Dlhodobá bezpečnosť podávania filgrastimu v dávkach vyšších ako 2,4 24 µg /kg/deň u pacientov s SCN nie je stanovená.

U pacientov s infekciou HIV

Na zvrat neutropénie

Odporúčaná začiatková dávka filgrastimu je 0,1 MU (1 µg) /kg/deň, podáva sa denne s titráciou až do maximálnej dávky 0,4 (4 µg) /kg/deň, kým sa nedosiahne normálny počet neutrofilov a kým sa neudrží na tejto hodnote ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). V klinických štúdiách, viac ako 90 % pacientov odpovedalo na tieto dávky, s dosiahnutím zvratu neutropénie s mediánom 2 dní.

U malého počtu pacientov (< 10 %), sa na dosiahnutie zvratu z neutropénie požadovali dávky až do 1,0 MU (10 µg) /kg/deň.

Na udržiavanie normálneho počtu neutrofilov

Po dosiahnutí zvratu neutropénie sa má stanoviť minimálna účinná dávka na udržiavanie normálneho počtu neutrofilov. Odporúča sa upraviť začiatkovú dávku tak, aby zodpovedala dennému dávkovaniu 30 MU (300 µg) / deň. Ďalšia úprava dávkovania môže byť potrebná v závislosti od hodnôt ANC u pacienta na udržanie počtu neutrofilov na hodnotách $> 2,0 \times 10^9/l$. V klinických štúdiách bola potrebná dávka 30 MU (300 µg) /deň počas 1 - 7 dní do týždňa na udržanie hodnoty $ANC > 2,0 \times 10^9/l$, s mediánom frekvencie podávania 3 dni do týždňa. Na udržiavanie hodnoty $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ môže byť nevyhnutné dlhodobé podávanie.

Osobitné populácie

Starší pacienti

Klinické skúšania s filgrastimom zahŕňali malý počet starších pacientov, no s touto skupinou sa však nevykonali žiadne špeciálne štúdie, a preto nemožno stanoviť špecifické odporúčania dávkovania.

Pacienti s poškodením funkcie obličiek

Štúdie filgrastimu s pacientmi s ťažkým poškodením funkcie obličiek alebo pečene preukázali, že filgrastim vykazuje podobný farmakokinetický a farmakodynamický profil ako u zdravých osôb. V týchto prípadoch nie je potrebná úprava dávkovania.

Použitie u detí s SCN a nádorovým ochorením

Šesťdesiatpäť percent pacientov skúmaných v klinickom programe s SCN bolo vo veku do 18 rokov. Účinnosť liečby pre túto vekovú skupinu, do ktorej patrila väčšina pacientov s vrodenou neutropéniou, bola jasná. Neboli zistené žiadne rozdiely v bezpečnostných profiloch u pediatrických pacientov liečených na SCN.

Údaje z klinických štúdií u pediatrických pacientov poukazujú na to, že bezpečnosť a účinnosť filgrastimu je u dospelých a u detí liečených cytotoxickou chemoterapiou podobná.

Odporúčané dávkovanie u pediatrických pacientov je rovnaké ako u dospelých liečených myelosupresívnou cytotoxickou chemoterapiou.

Spôsob podávania

Nariadená cytotoxická chemoterapia

Filgrastim sa môže podávať denne subkutánnou injekciou alebo denne intravenóznou infúziou riedený 5 % roztokom glukózy podávanou v priebehu 30 minút (pozri časť 6.6). Vo väčšine prípadov sa uprednostňuje subkutánne podanie. Zo štúdie s jednorazovým podávaním dávky sú nejaké dôkazy, že intravenózne podávanie môže skrátiť trvanie účinku. Klinický význam tohto nálezu pre opakované podávanie dávky nie je jasný. Voľba cesty podania má závisieť od individuálnych klinických okolností.

U pacientov liečených myeloablatívnou liečbou s následnou transplantáciou kostnej drene

Filgrastim sa môže podávať ako intravenózna krátkodobá infúzia trvajúca 30 minút alebo 24-hodinová intravenózna infúzia alebo sa môže podávať ako 24-hodinová kontinuálna subkutánná infúzia. Filgrastim sa má rozpustiť v 20 ml 5 % roztoku glukózy (pozri časť 6.6).

Na mobilizáciu PBPC u pacientov podstupujúcich myelosupresívnu alebo myeloablačnú liečbu s následnou autológou transplantáciou PBPC

Filgrastim na mobilizáciu PBPC pri monoterapii:

Filgrastim sa môže podávať ako subkutánná kontinuálna infúzia počas 24 hodín alebo subkutánne injekciou. Na infúzie sa filgrastim musí nariediť v 20 ml 5% roztoku glukózy (pozri časť 6.6).

Filgrastim na mobilizáciu PBPC po myelosupresívnej chemoterapii

Filgrastim sa podáva subkutánne injekciou.

Na mobilizáciu PBPC u normálnych darcov pred alogénou transplantáciou PBPC

Filgrastim sa podáva subkutánne injekciou.

U pacientov s ťažkou chronickou neutropéniou (SCN)

Vrodená, idiopatická alebo cyklická neutropénia: filgrastim sa podáva subkutánnou injekciou.

U pacientov s infekciou HIV

Zvrat neutropénie a udržiavanie normálneho počtu neutrofilov: filgrastim sa má podávať subkutánnou injekciou.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Monitorovanie

Má sa zaznamenať presný názov a číslo šarže podávaného lieku kvôli lepšiemu monitorovaniu biologických liekov.

Osobitné upozornenia a opatrenia pri rôznych indikáciách

Hypersenzitivita

U pacientov liečených filgrastimom bola na začiatku alebo pri následnej liečbe hlásená hypersenzitivita, vrátane anafylaktických reakcií. U pacientov s klinicky významnou hypersenzitivitou filgrastim natrvalo vysadíte. Nepodávajte filgrastim pacientom s hypersenzitivitou na filgrastim alebo pegfilgrastim v anamnéze.

Pľúcne nežiaduce účinky

Po podaní G-CSF sa hlásili pľúcne nežiaduce účinky, najmä intersticiálna choroba pľúc. Pacienti, ktorí mali v nedávnej minulosti pľúcne infiltráty alebo pneumóniu, môžu mať vyššie riziko. Nástup pľúcnych príznakov, ako je kašeľ, horúčka a dyspnoe, v spojení s rádiologickými príznakmi pľúcnych infiltrátov a so zhoršením funkcie pľúc môžu byť počiatočnými príznakmi syndrómu akútnej respiračnej tiesne (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS). Filgrastim sa má vysadiť a má sa podať vhodná liečba.

Glomerulonefritída

U pacientov liečených filgrastimom a pegfilgrastimom bola hlásená glomerulonefritída. Po znížení dávky alebo vysadení filgrastimu a pegfilgrastimu výskyt glomerulonefritídy vo všeobecnosti ustúpil. Odporúča sa sledovanie rozboru moču.

Syndróm kapilárneho presakovania

Po podaní faktora stimulujúceho kolónie granulocytov sa hlásil syndróm kapilárneho presakovania, ktorý môže byť život ohrozujúci, ak sa liečba oneskorí, a je charakterizovaný hypotenziou, hypoalbuminémiou, edémom a hemokoncentráciou. Pacienti, u ktorých sa vyvinú príznaky

syndrómu kapilárneho presakovania, sa majú starostlivo sledovať a majú dostať štandardnú symptomatickú liečbu, ktorá môže zahŕňať potrebu intenzívnej starostlivosti (pozri časť 4.8).

Splenomegália a ruptúra sleziny

Po podávaní filgrastimu boli u pacientov a normálnych darcov hlásené zvyčajne asymptomatické prípady splenomegálie a prípady ruptúry sleziny. Niektoré prípady ruptúry sleziny boli smrteľné. Preto je potrebné starostlivo sledovať veľkosť sleziny (napr. klinické vyšetrenie, ultrazvuk). V prípade, že darca a/alebo pacient hlási bolesť v ľavej hornej časti brucha alebo v hornej časti ramena, sa má zvážiť diagnostika ruptúry sleziny. Zistilo sa, že zníženie dávky filgrastimu spomalilo alebo zastavilo zväčšovanie sleziny u pacientov so závažnou chronickou neutropéniou a u 3 % pacientov bola potrebná splenektómia.

Rast malígnych buniek

Faktor stimulujúci kolónie granulocytov môže podporovať rast myeloidných buniek *in vitro* a podobné účinky možno pozorovať u niektorých nemyeloidných buniek *in vitro*.

Myelodysplastický syndróm alebo chronická myelogénna leukémia

Bezpečnosť a účinnosť podávania filgrastimu u pacientov s myelodysplastickým syndrómom alebo chronickou myelogénnou leukémiou nie sú stanovené. Filgrastim nie je indikovaný na použitie za týchto podmienok. Osobitná opatrnosť je potrebná pri odlíšení diagnózy transformácie blastov pri chronickej myeloidnej leukémii od akútnej myeloidnej leukémie.

Akútna myelogénna leukémia

Vzhľadom na obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti u pacientov so sekundárnou AML sa má filgrastim podávať opatrne. Bezpečnosť a účinnosť podávania filgrastimu u pacientov s *de novo* AML vo veku < 55 rokov s dobrými cytogenetickými parametrami [t (8; 21), t (15; 17) a inv (16)] nie sú stanovené.

Trombocytopénia

U pacientov, ktorým bol podávaný filgrastim, bola hlásená trombocytopénia. Majú sa dôkladne monitorovať počty trombocytov, najmä počas prvých niekoľkých týždňov liečby filgrastimom. U pacientov so závažnou chronickou neutropéniou, u ktorých sa rozvinie trombocytopénia (pokles počtu trombocytov < $100 \times 10^9/l$), sa má zvážiť dočasné prerušenie liečby alebo zníženie dávky filgrastimu.

Leukocytóza

U menej ako 5 % onkologických pacientov liečených filgrastimom v dávkach nad 0,3 MU/kg/deň (3 $\mu g/kg/deň$) sa pozoroval počet bielych krviniek $100 \times 10^9/l$ alebo vyšší. Nehlásili sa žiadne nežiaduce účinky, ktoré by bolo možné priamo pripísať tomuto stupňu leukocytózy. Vzhľadom na potenciálne riziká spojené so závažnou leukocytózou sa má však počas liečby filgrastimom v pravidelných intervaloch kontrolovať počet bielych krviniek. Ak počet leukocytov prekročí $50 \times 10^9/l$ po ich očakávanom poklese na minimum, filgrastim sa musí okamžite vysadiť. Keď sa filgrastim podáva z

dôvodu mobilizácie PBPC, má sa vysadiť alebo sa má znížiť jeho dávkovanie, ak sa počet leukocytov zvýši na $> 70 \times 10^9/l$.

Imunogenicitá

Rovnako ako pri všetkých terapeutických proteínoch tu existuje možnosť imunogenecity. Rýchlosť generovania protilátok proti filgrastimu je vo všeobecnosti nízka. Vyskytuje sa viazanie protilátok tak, ako sa predpokladá u všetkých biológik, v súčasnosti však nie je spojené s neutralizačnou aktivitou.

Aortitída

Po podaní G-CSF bola u zdravých pacientov a u pacientov s rakovinou hlásená aortitída. Medzi príznaky patrila horúčka, abdominálna bolesť, malátnosť, bolesť chrbta a zvýšená hladina zápalových markerov (napr. C-reaktívny proteín a počet bielych krviniek). Vo väčšine prípadov bola aortitída diagnostikovaná pomocou snímky počítačovej tomografie (computed tomography, CT) a vo všeobecnosti ustúpila po vysadení G-CSF. Pozri tiež časť 4.8.

Osobitné upozornenia a opatrenia súvisiace s komorbiditami

Osobitné opatrenia u prenášačov kosáčikovitej anémie a pacientov s kosáčikovitou anémiou

U prenášačov kosáčikovitej anémie a pacientov s kosáčikovitou anémiou sa zaznamenala po použití filgrastimu kríza kosáčikovitej anémie, v niektorých prípadoch smrteľná. Lekári musia byť opatrní, keď predpisujú filgrastim prenášačom kosáčikovitej anémie alebo pacientom s kosáčikovitou anémiou.

Osteoporóza

Monitorovanie hustoty kostí môže byť indikované u pacientov s osteoporotickými ochoreniami kostí, ktorí podstupujú nepretržitú liečbu filgrastimom dlhšie ako 6 mesiacov.

Osobitné opatrenia pri pacientoch s rakovinou

Filgrastim sa nemá používať na zvýšenie dávky cytotoxickej liečby nad stanovené režimy dávkovania.

Riziká spojené so zvýšenými dávkami chemoterapie

Pri liečbe pacientov s vysokou dávkou chemoterapie je nutná osobitná opatrnosť, pretože sa nedokázalo zlepšenie stavu nádoru a zvýšené dávky chemoterapeutík môžu viesť k zvýšeným toxicitám vrátane srdcových, pľúcnych, neurologických a dermatologických účinkov (pozri, prosím, súhrn charakteristických vlastností použitých špecifických chemoterapeutík).

Účinok chemoterapie na erytrocyty a trombocyty

Liečba samotným filgrastimom nevyklučuje výskyt trombocytopenie a anémie v dôsledku myelosupresívnej chemoterapie. U pacienta môže byť vyššie riziko vzniku trombocytopenie a anémie z dôvodu možnej liečby vyššími dávkami chemoterapie (napr. plné dávky v predpísanom režime). Odporúča sa pravidelné monitorovanie počtu trombocytov a hematokritu. Počas podávania jediného chemoterapeutika alebo kombinácie chemoterapeutík, o ktorých je známe, že spôsobujú ťažkú trombocytopeniu, sa musí postupovať obzvlášť opatrne.

Preukázalo sa, že použitie filgrastimom mobilizovaných PBPC znižuje stupeň a trvanie trombocytopenie po myelosupresívnej alebo myeloablatívnej chemoterapii.

Myelodysplastický syndróm a akútna myeloidná leukémia u pacientov s rakovinou prsníka a pľúc

V postmarketingovej pozorovacej štúdii sa s použitím pegfilgrastímu, alternatívneho lieku G-CSF, v spojení s chemoterapiou a/alebo rádioterapiou spájal myelodysplastický syndróm (MDS) a akútna myeloidná leukémia (AML) u pacientov s rakovinou prsníka a pľúc. Podobná súvislosť medzi filgrastimom a MDS/AML nebola pozorovaná. U pacientov s rakovinou prsníka a pacientov s rakovinou pľúc sa rovnako majú sledovať prejavy a príznaky MDS/AML.

Ďalšie osobitné opatrenia

Účinky filgrastímu u pacientov s výrazne zníženými myeloidnými progenitormi sa neskúmali. Filgrastim účinkuje primárne na prekursorov neutrofilov, čím sa využíva jeho účinok na zvýšenie počtu neutrofilov. Preto u pacientov so zníženým počtom prekursorov môže byť odpoveď neutrofilov oslabená (u tých, ktorí sa liečia extenzívnou rádioterapiou alebo chemoterapiou, alebo u ktorých dochádza k infiltrácii nádoru do kostnej drene).

U pacientov, ktorí dostávali vysoké dávky chemoterapie pred transplantáciou, sa príležitostne hlásili poruchy ciev vrátane veno-okluzívneho ochorenia a porúch objemu telesných tekutín.

U pacientov, ktorí dostávali G-CSF po alogénnej transplantácii kostnej drene sú hlásenia reakcie štepu proti hostiteľovi (Graft versus Host Disease, GvHD) a úmrtia (pozri časti 4.8 a 5.1).

Zvýšená krvotvorná aktivita kostnej drene v odpovedi na liečbu rastovým faktorom sa spájala s prechodne abnormálnymi snímkami kostí. Toto sa má zohľadniť pri interpretácii výsledkov snímkov kostí.

Osobitné opatrenia u pacientov podstupujúcich mobilizáciu PBPC

Mobilizácia

V rámci rovnakej populácie nie sú žiadne prospektívne randomizované porovnávania dvoch odporúčaných metód mobilizácie (samotným filgrastimom alebo v kombinácii s myelosupresívnou

chemoterapiou). Stupeň rozdielov medzi jednotlivými pacientmi a medzi laboratórnymi vyšetreniami CD34⁺ buniek značí, že je priame porovnanie odlišných štúdií ťažké. Preto je ťažké odporučiť optimálnu metódu. Výber mobilizačnej metódy je potrebné zvážiť vo vzťahu k celkovým cieľom liečby každého pacienta.

Predchádzajúca expozícia cytotoxickými látkami

U pacientov, ktorí podstúpili veľmi extenzívnu predchádzajúcu myelosupresívnu terapiu, sa nemusí prejavíť dostatočná mobilizácia PBPC na dosiahnutie odporúčenej minimálnej výťažnosti ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ buniek/kg) alebo urýchlenie obnovenia počtu trombocytov na rovnakú úroveň.

Niektoré cytotoxické látky vykazujú špecifické toxicity voči zásobe krvotvorných progenitorov a môžu nepriaznivo ovplyvniť mobilizáciu progenitorov. Ak sa počas dlhého obdobia pred pokusmi o mobilizáciu progenitorov podávajú látky, ako je melfalan, karmustín (BCNU) a karboplatina, môžu znížiť výťažnosť progenitorov. Podávanie melfalanu, karboplatiny alebo karmustín (BCNU) spolu s filgrastimom sa však pri mobilizácii progenitorov ukázalo ako účinné. V prípade, že sa predpokladá transplantácia PBPC, odporúča sa naplánovať mobilizáciu kmeňových buniek vo včasnej fáze liečby pacienta. Osobitná pozornosť sa má venovať počtu mobilizovaných progenitorov u takýchto pacientov pred podaním vysokých dávok chemoterapie. Ak sú výťažnosti neadekvátne vzhľadom na vyššie uvedené kritériá, majú sa zvážiť alternatívne formy liečby, ktoré si nevyžadujú podporu pomocou progenitorov.

Vyhodnotenie výťažností progenitorových buniek

Pri vyhodnocovaní počtu progenitorových buniek odobratých od pacientov liečených filgrastimom sa má venovať osobitná pozornosť metóde kvantifikácie. Výsledky prietokovej cytometrickej analýzy počtu CD34⁺ buniek sa líšia v závislosti od presnosti použitej metodológie a odporúčania týkajúce sa počtov získaných na základe štúdií v iných laboratóriách je potrebné interpretovať opatrne.

Štatistická analýza vzťahu medzi počtom opätovne infundovaných CD34⁺ buniek a rýchlosťou obnovenia počtu trombocytov po podaní vysokých dávok chemoterapie naznačuje zložitý, no kontinuálny vzťah.

Odporúčanie minimálnej výťažnosti $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ buniek/kg sa zakladá na publikovaných skúsenostiach vedúcich k primeranej hematologickej obnove. Zdá sa, že výťažnosti prevyšujúce túto hodnotu korelujú s rýchlejšim zotavením a výťažnosti nižšie ako táto hodnota korelujú s pomalším zotavením.

Osobitné opatrenia u normálnych darcov podstupujúcich mobilizáciu PBPC

Mobilizácia PBPC nepredstavuje priamy klinický prínos pre zdravých darcov a prichádza do úvahy len na účely alogénnej transplantácie kmeňových buniek.

Nad mobilizáciou PBPC sa má uvažovať len u darcov, ktorí spĺňajú normálne klinické a laboratórne

kritériá vhodnosti pre darovanie kmeňových buniek, pričom sa má osobitná pozornosť venovať hematologickým hodnotám a infekčným ochoreniam. Bezpečnosť a účinnosť filgrastimu nie sú stanovené u zdravých darcov mladších ako 16 rokov alebo starších ako 60 rokov.

Prechodná trombocytopenia (počet trombocytov $< 100 \times 10^9/l$) po podaní filgrastimu a po leukaferéze sa pozorovala u 35% hodnotených pacientov. V tejto skupine sa v dvoch prípadoch hlásil počet trombocytov $< 50 \times 10^9/l$ v dôsledku leukaferézy. Ak je potrebných viac ako jedna leukaferéza, osobitná pozornosť sa má pred leukaferézou venovať darcom s počtom trombocytov $< 100 \times 10^9/l$. Aferéza sa nemá vo všeobecnosti vykonať, ak je počet trombocytov $< 75 \times 10^9/l$.

Leukaferéza sa nemá vykonať u darcov, ktorí sa liečia antikoagulanciami alebo u ktorých je známe, že majú poruchy hemostázy. Darcovia, ktorí na mobilizáciu PBPC dostávajú G-CSF, majú byť monitorovaní, až pokiaľ sa hematologické ukazovatele nevrátia na normálnu úroveň.

Osobitné opatrenia u príjemcov alogénnych PBPC mobilizovaných filgrastimom

Súčasný údaj naznačuje, že imunologické interakcie medzi alogénnym štepom PBPC a príjemcom sa môžu spájať so zvýšeným rizikom výskytu akútnej a chronickej GvHD v porovnaní s transplantáciou kostnej drene.

Osobitné opatrenia u pacientov s SCN

Filgrastim sa nemá podávať pacientom so závažnou kongenitálnou neutropéniou, u ktorých sa rozvinie leukémia alebo majú príznaky rozvoja leukémie.

Počty krvných buniek

Vyskytujú sa aj ďalšie zmeny počtu krvných buniek vrátane anémie a prechodného zvýšenia počtu myeloidných progenitorov, čo si vyžaduje dôkladné sledovanie počtu krvných buniek.

Transformácia na leukémiu alebo myelodysplastický syndróm

Osobitná pozornosť sa má venovať odlíšeniu diagnózy SCN od ostatných porúch krvotvorby, ako sú aplastická anémia, myelodysplázia a myeloidná leukémia. Pred začatím liečby sa má vyšetriť kompletný krvný obraz s diferenciálnym a absolútnym počtom trombocytov a má sa vyhodnotiť morfológia kostnej drene a karyotyp.

V klinickom skúšaní s pacientmi s SCN liečenými filgrastimom bol nízky výskyt (približne 3%) myelodysplastických syndrómov (MDS) alebo leukémie. Toto pozorovanie sa vykonalo len u pacientov s vrodennou neutropéniou. MDS a leukémia sú prirodzené komplikácie tohto ochorenia a ich súvislosť s liečbou filgrastimom nie je jasná. V podskupine približne 12% pacientov s normálnymi cytogenetickými výsledkami na začiatku liečby sa pri rutinnom opakovanom vyhodnotení postupne zistili anomálie vrátane monozómie 7. Ak sa objaví MDS alebo leukémia, liečba filgrastimom sa musí ukončiť. V súčasnosti nie je jasné, či dlhotrvajúca liečba pacientov s SCN predisponuje pacientov k

cytogenetickým anomáliám, MDS alebo leukemickej transformácii. U pacientov sa odporúča v pravidelných intervaloch vykonávať morfológické a cytogenetické vyšetrenie kostnej drene (približne každých 12 mesiacov).

Ďalšie osobitné opatrenia

Musia sa vylúčiť príčiny prechodnej neutropénie, ako sú vírusové infekcie.

Hematúria bola častá a proteinúria sa vyskytla u malého počtu pacientov. Na sledovanie týchto stavov sa má pravidelne vyšetřovať moč.

Bezpečnosť a účinnosť u novorodencov a pacientov s autoimúnnou neutropéniou nie sú stanovené.

Osobitné opatrenia u pacientov s HIV infekciou

Počty krvných buniek

Má sa dôkladne monitorovať absolútny počet neutrofilov (ANC), najmä počas prvých niekoľkých týždňov liečby filgrastimom. Niektorí pacienti môžu veľmi rýchlo reagovať na prvú dávku filgrastimu výrazným zvýšením počtu neutrofilov. Počas prvých 2 až 3 dní podávania filgrastimu sa odporúča denne monitorovať ANC. Následne sa odporúča monitorovať ANC aspoň dvakrát týždenne počas prvých dvoch týždňov liečby a potom raz týždenne alebo každé dva týždne počas udržiavacej liečby. Počas intermitentného dávkovania na úrovni 30 MU (300 µg)/deň filgrastimu sa môžu postupom času u pacientov objaviť veľké výkyvy hodnôt ANC. Na určenie dolnej alebo minimálnej hodnoty ANC u pacienta sa odporúča odobrať vzorky krvi na zistenie ANC bezprostredne pred každým plánovaným podaním filgrastimu.

Riziko spojené so zvýšenými dávkami myelosupresívnych liekov

Liečba samotným filgrastimom nevylučuje výskyt trombocytopénie a anémie v dôsledku podávania myelosupresívnych liekov. Následkom možného podania vyšších dávok alebo väčšieho množstva týchto liekov spolu s liečbou filgrastimom sa u pacienta môže vyskytnúť zvýšené riziko rozvoja trombocytopénie a anémie. Odporúča sa pravidelné monitorovanie krvného obrazu (pozri vyššie).

Infekcie a malígne ochorenia spôsobujúce myelosupresiu

Neutropénia môže byť spôsobená infiltráciou kostnej drene oportúnnymi infekciami, ako je komplex *Mycobacterium avium* alebo malígnymi ochoreniami, ako je lymfóm. U pacientov so známou infiltráciou kostnej drene infekciami alebo malígnym ochorením sa má okrem podávania filgrastimu na liečbu neutropénie zväžiť aj vhodná liečba základného ochorenia. Účinky filgrastimu na neutropéniu zapríčinenú infiltráciou kostnej drene infekciou alebo malígnym ochorením nie sú dobre preukázané.

Všetci pacienti

Accofil obsahuje ako pomocnú látku sorbitol (E420) s koncentráciou 50 mg/ml. Pacienti s hereditárnou intoleranciou fruktózy (HFI, hereditary fructose intolerance) nesmú užiť tento liek, ak to nie je striktne nevyhnutné. Dojčatá a malé deti (menej ako 2 roky) ešte nemusia mať diagnostikovanú hereditárnu intoleranciu fruktózy (HFI). Lieky (obsahujúce sorbitol/fruktózu) podávané intravenózne môžu byť život ohrozujúce a musia byť kontraindikované v tejto populácii, okrem prípadov jednoznačnej klinickej indikácie a ak nie sú dostupné iné alternatívy.

Musí sa vykonať detailná anamnéza každého pacienta s ohľadom na symptómy HFI pred podaním tohto lieku.

Accofil obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Kryt ihly naplnenej injekčnej striekačky obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu), ktorá môže spôsobiť závažné alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Bezpečnosť a účinnosť filgrastimu, ktorý sa podáva v rovnaký deň ako myelosupresívna cytotoxická chemoterapia, sa definitívne nestanovili. Filgrastim sa neodporúča podávať v období od 24 hodín pred chemoterapiou až do 24 hodín po chemoterapii vzhľadom na citlivosť rýchlo sa deliacich myeloidných buniek na myelosupresívnu cytotoxickú chemoterapiu. Predbežné dôkazy pozorované v malej skupine pacientov liečených súbežne filgrastimom a 5-fluórouracilom naznačujú, že závažnosť neutropénie sa môže zhoršiť.

Možné interakcie s inými krvotvornými rastovými faktormi a cytokínmi sa doposiaľ neskúmali v klinických skúšaníach.

Keďže lítium podporuje uvoľňovanie neutrofilov, lítium môže pravdepodobne zvýšiť účinok filgrastimu. Aj keď sa táto interakcia formálne neskúmala, neexistuje dôkaz, že je takáto interakcia škodlivá.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití filgrastimu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu. U králikov bol pri vysokých násobkoch klinickej expozície a prítomnosti toxicity pre matku pozorovaný zvýšený výskyt potratov (pozri časť 5.3). V literatúre sú hlásenia, kde sa u tehotných žien potvrdil prestup filgrastimu placentou.

Používanie filgrastimu počas gravidity sa neodporúča.

Dojčenie

Nie je známe, či sa filgrastim/metabolity vylučujú do materského mlieka u ľudí. Nemožno vylúčiť riziko pre novorodencov/dojčatá. Na základe zváženia prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu treba rozhodnúť, či prestať dojčiť alebo prerušiť/vynechať liečbu filgrastimom.

Fertilita

Filgrastim neovplyvnil reprodukčnú schopnosť ani fertilitu samcov ani samíc potkanov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Accofil môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Po podaní lieku Accofil sa môžu vyskytnúť závraty (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

a. Súhrn profilu bezpečnosti

Medzi najzávažnejšie nežiaduce reakcie, ktoré sa môžu vyskytnúť počas liečby filgrastimom, patria: anafylaktická reakcia, závažné pľúcne nežiaduce účinky (vrátane intersticiálnej pneumónie a ARDS), syndróm kapilárneho presakovania, závažná splenomegália/ruptúra sleziny, transformácia na myelodysplastický syndróm alebo leukémiu u pacientov s SCN, GvHD u pacientov, ktorí dostali alogénne transplantáty kostnej drene alebo transplantáty progenitorových buniek periférnych krví, a kríza kosáčikovitej anémie u pacientov s kosáčikovitou anémiou.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami sú pyrexia, muskuloskeletálna bolesť (ktorá zahŕňa bolesť kostí, bolesť chrbta, artralgiu, myalgiu, bolesť v končatinách, bolesť svalov a kostí, muskuloskeletálnu bolesť na hrudníku, bolesť krku), anémiu, vracanie a nevoľnosť. V klinických štúdiách u pacientov s rakovinou bola muskuloskeletálna bolesť mierna alebo stredná u 10 % pacientov a závažná u 3 % pacientov.

b. Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov

Údaje v tabuľke nižšie opisujú nežiaduce účinky hlásené z klinických skúšaní a spontánne hlásenia. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánového systému MedDRA				
	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
Infekcie a nákazy		Sepsa, Bronchitída, infekcia horného dýchacieho traktu, infekcia močových ciest		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Trombocytopénia, anémia ^e	splenomegália ^a , znížená hladina hemoglobínu ^e	leukocytóza ^a	ruptúra sleziny ^a , kríza kosáčikovitej anémie, extramedulárna hematopoéza
Poruchy imunitného systému			precitlivenosť ^a , precitlivenosť na liek, reakcia štepu proti hostiteľovi ^b	anafylaktická reakcia
Poruchy metabolizmu a výživy		znížená chuť do jedla ^a , zvýšená hladina laktátdehydro- genázy v krvi	Hyperurikémia, zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi	znížená hladina glukózy v krvi, pseudodna ^b (chondrokalcinóz a pyrofosfát), poruchy objemu telesných tekutín
Psychiatrické poruchy		nespavosť		
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy ^a	Závrat, Hypoestézia, parestézia		
Poruchy ciev		Hypotenzia, hypertenzia	veno-okluzívne ochorenie ^d	syndróm kapilárneho presakovania ^a , aortitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Hemoptýza, dyspnoe, kašeľ ^a	syndróm akútnej respiračnej tiesne ^a , respiračné zlyhanie ^a ,	

Trieda orgánového systému MedDRA				
	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
		orofaryngálna bolesť ^a , krvácanie z nosa (epistaxa)	pľúcny edém ^a , intersticiálne ochorenie pľúc ^a , pľúcna infiltrácia ^a , krvácanie do pľúc, hypoxia	
Poruchy gastrointestinál- neho traktu	hnačka ^{a,e} , vracanie ^{a,e} , nevoľnosť ^a	zápcha ^e , bolesť v ústach		
Poruchy pečene a žlčových ciest		zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi, hepatomegália	zvýšená hladina gama- glutamyltransfe- rázy, zvýšená hladina aspartát aminotransferázy	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	alopécia ^a	vyrážka ^a , erytém	makulopapulárna vyrážka	Sweetsov syndróm (akútna febrilná neutrofilná dermatóza), dermálna vaskulitída ^a
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	muskuloskele-tálna bolesť ^c	svalové kŕče	osteoporóza	znížená hustota kostí, zhoršenie reumatoidnej artritídy
Poruchy obličiek a močových ciest		Dyzúria, hematúria	proteinúria	abnormalita moču, glomerulonefri- tída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únava ^a , zápal sliznice ^a , pyrexia	bolesť na hrudi ^a , asténia ^a , bolesť ^a ,	reakcia v mieste vpichu	

Trieda orgánového systému MedDRA				
	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
		nevoľnosť ^e , periférny edém ^e		
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		reakcia na transfúziu ^e		

^a Pozri časť c (Opis vybraných nežiaducich reakcií).

^b U pacientov po alogénnej transplantácii kostnej drene sa hlásili reakcie štep proti hostiteľovi (GvHD) a úmrtia (pozri časť c).

^c Patrí sem bolesť kostí, bolesť chrbta, artralgia, myalgia, bolesť v končatinách, muskuloskeletálna bolesť, muskuloskeletálna bolesť na hrudi, bolesť krku.

^d Prípady pozorované po uvedení na trh u pacientov podstupujúcich transplantáciu kostnej drene alebo mobilizáciu PBPC.

^e Nežiaduce účinky s vyšším výskytom u pacientov liečených filgrastimom v porovnaní s placebom a spojené s následkami základnej malignity alebo cytotoxickej chemoterapie.

c. Opis vybraných nežiaducich reakcií

GvHD

U pacientov, ktorí dostávajú G-CSF po alogénnej transplantácii kostnej drene, sú hlásenia reakcie štep proti hostiteľovi (GvHD) a úmrtia (pozri časti 4.4 a 5.1).

Syndróm kapilárneho presakovania

Pri používaní faktora stimulujúceho kolónie granulocytov sa hlásili prípady syndrómu kapilárneho presakovania. Zvyčajne sa vyskytovali u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením, sepsou, u pacientov liečených kombinovanou chemoterapiou alebo podstupujúcich aferézu (pozri časť 4.4).

Sweetsov syndróm

U pacientov liečených filgrastimom sa hlásili prípady Sweetsovho syndrómu (akútna febrilná dermatóza).

Pľúcne nežiaduce účinky

V klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh sa hlásili pľúcne nežiaduce účinky zahŕňajúce intersticiálnu chorobu pľúc, pľúcny edém a infiltrácia pľúc sa hlásila v niektorých prípadoch s následným rozvojom respiračného zlyhania alebo syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS), ktoré

môže byť fatálne (pozri bod 4.4).

Splenomegália a ruptúra sleziny

Po podávaní filgrastimu boli hlásené prípady splenomegálie a ruptúry sleziny. Niektoré prípady ruptúry sleziny boli smrteľné (pozri časť 4.4).

Hypersenzitivita

V klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh na začiatku alebo pri následnej liečbe boli hlásené reakcie typov z precitlivenosti zahŕňajúce anafylaxiu, vyrážku, žihľavku, angioedém, dyspnoe a hypotenziu. Celkovo boli hlásenia častejšie po i.v. podaní. V niektorých prípadoch sa symptómy znovu vyskytli po opätovnom podaní lieku, čo naznačuje príčinnú súvislosť. Filgrastim sa má natrvalo vysadiť u pacientov, u ktorých sa vyskytla závažná alergická reakcia.

Kutánná vaskulitída

U pacientov liečených filgrastimom bola hlásená kutánná vaskulitída. Mechanizmus vaskulitídy u pacientov užívajúcich filgrastim nie je známy. Počas dlhodobého užívania boli hlásené prípady kutánnej vaskulitídy u 2 % pacientov s SCN.

Pseudodna (chondrokalcinóza pyrofosfát)

U pacientov s nádorovým ochorením liečených filgrastimom sa hlásila pseudodna (chondrokalcinóza pyrofosfát).

Leukocytóza

U 41 % normálnych darcov sa pozorovala po podaní filgrastimu leukocytóza (počet bielych krviniek $> 50 \times 10^9/l$) a prechodná trombocytopénia (počet trombocytov $< 100 \times 10^9/l$) a u 35% darcov sa pozorovala leukaferéza (pozri časť 4.4.).

d. Pediatrická populácia

Údaje z klinických štúdií s pediatrickými pacientmi poukazujú na to, že bezpečnosť a účinnosť filgrastimu je u dospelých a u detí liečených cytotoxickou chemoterapiou podobná, čo svedčí o tom, že neexistujú žiadne rozdiely vo farmakokinetike filgrastimu závislé od veku. Jedinou trvalo uvádzanou nežiaducou udalosťou bola muskuloskeletálna bolesť, ktorá sa nelíšila od skúseností v dospelšej populácii. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje na ďalšie vyhodnotenie použitia filgrastimu u pediatrických subjektov.

e. Iné špeciálne skupiny pacientov

Použitie u geriatrických pacientov

Žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti sa nepozorovali medzi jedincami nad 65 rokov v porovnaní s mladšími dospelými (vo veku > 18 rokov) jedincami liečenými cytotoxickou chemoterapiou a z klinických skúseností sa nezistili rozdiely v odpovediach medzi staršími a mladšími dospelými pacientmi. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje na vyhodnotenie použitia Accofil u geriatrických pacientov pre iné schválené indikácie Accofil u.

Pediatrickí pacienti s SCN

Prípady zníženej denzity kostí a osteoporózy sa hlásili u pediatrických pacientov s ťažkou chronickou neutropéniou, ktorí dostávali chronickú liečbu filgrastimom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Účinky predávkovania Accofil om nie sú stanovené. Vysadenie liečby filgrastimom má zvyčajne za následok 50 % pokles počtu cirkulujúcich neutrofilov v priebehu 1 až 2 dní, s obnovením normálnych hladín do 1 až 7 dní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytokíny, ATC kód: L03AA02

Accofil je biologicky podobný liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>

Ľudský G-CSF je glykoproteín, ktorý reguluje tvorbu a uvoľňovanie funkčných neutrofilov z kostnej drene. Accofil obsahujúci r-metHuG-CSF (filgrastim) spôsobuje výrazné zvýšenie počtu neutrofilov v periférnej krvi do 24 hodín s malým vzostupom počtu monocytov. U niektorých pacientov s SCN môže filgrastim indukovať aj mierne zvýšenie počtu eozinofilov a bazofilov v krvnom obehu oproti východiskovej hodnote. Niektorí z týchto pacientov môžu mať eozinofíliu alebo bazofíliu už pred liečbou. Pri odporúčaných dávkach sú zvýšenia počtu neutrofilov závislé od dávky. Neutrofily vytvorené ako odpoveď na liečbu filgrastimom vykazujú normálnu alebo zlepšenú funkciu, čo preukázali testy chemotaktickej a fagocytárnej aktivity. Po ukončení liečby filgrastimom klesá počet neutrofilov v krvnom obehu o 50 % v priebehu 1 až 2 dní a normálne hodnoty sa dosiahnu v

priebehu 1 až 7 dní.

Použitie filgrastimu u pacientov podstupujúcich cytotoxickú chemoterapiu vedie k významnému zníženiu výskytu, závažnosti a skráteniu trvania neutropénie a febrilnej neutropénie. Liečba filgrastimom významne skracuje trvanie febrilnej neutropénie, antibiotickej liečby a hospitalizácie po indukovanej chemoterapii pri akútnej myelogénnej leukémii alebo myeloablatívnej liečbe s následnou transplantáciou kostnej drene. Miery výskytov horúčky a zaznamenaných infekcií neboli znížené v žiadnom z prípadov. U pacientov podstupujúcich myeloablatívnu terapiu s následnou transplantáciou kostnej drene nebolo trvanie horúčky kratšie.

Použitie filgrastimu, či už samotného alebo po chemoterapii, vedie k mobilizácii krvotvorných progenitorových buniek do periférnej krvi. Tieto autológne PBPC možno odobrať a podať vo forme transfúzie po cytotoxickú terapiu s vysokými dávkami, či už namiesto transplantácie kostnej drene alebo ako jej doplnok. Infúzne podanie PBPC urýchľuje obnovu krvotvorby pri súčasnom znížení rizika hemoragických komplikácií a potreby transfúzií trombocytov. U príjemcov alogénnych PBPC mobilizovaných filgrastimom došlo výrazne rýchlejšie k obnove hematologických parametrov, čo viedlo k významnému skráteniu času do obnovy počtu trombocytov bez podpornej liečby v porovnaní s alogénnou transplantáciou kostnej drene.

Jedna retrospektívna európska štúdia vyhodnocujúca použitie G-CSF po alogénnej transplantácii kostnej drene u pacientov s akútnou leukémiou naznačila zvýšené riziko GvHD, mortality spojené s liečbou (treatment related mortality, TRM) a mortality v prípade podania G-CSF. V inej retrospektívnej medzinárodnej štúdii u pacientov s akútnou a chronickou myeloidnou leukémiou sa nezistil žiadny vplyv na riziko GvHD, TRM a mortality. Metaanalýzou štúdií s alogénnou transplantáciou vrátane výsledkov z deviatich perspektívnych randomizovaných skúšaní, ôsmich retrospektívnych štúdií a jednej štúdie s kontrolovanými prípadmi sa nezistil vplyv na riziko akútnej GvHD, chronickej GvHD ani mortality spojené so skorou liečbou.

Relatívne riziko (95% IS) GvHD a TRM					
po liečbe pomocou G-CSF po transplantácii kostnej drene					
Publikácia	Obdobie trvania štúdie	N	Akútna GvHD II. - IV. stupňa	Chronická GvHD	TRM
Metaanalýza (2003)	1986 – 2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Európska retrospektívna štúdia (2004)	1992 – 2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Medzinárodná retrospektívna štúdia (2006)	1995 – 2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^aAnalýza zahŕňa štúdie s pacientmi po transplantácii kostnej drene počas tohto obdobia; v niektorých štúdiách sa používal GM-CSF.

^bAnalýza zahŕňa pacientov, ktorí podstupujú transplantáciu kostnej drene počas tohto obdobia.

Použitie filgrastimu na mobilizáciu PBPC u zdravých darcov pred alogénnou transplantáciou PBPC

U zdravých darcov dávka 10 µg/kg/deň podaná subkutánne v priebehu 4 - 5 po sebe nasledujúcich dní umožňuje odber $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ buniek/kg telesnej hmotnosti príjemcu u väčšiny darcov po dvoch leukaferézach.

Použitie filgrastimu u pacientov, detí alebo dospelých, s SCN (závažná vrodená, cyklická a idiopatická neutropénia) vyvoláva pretrvávajúce zvýšenie absolútneho počtu neutrofilov v periférnej krvi a zníženie výskytu infekcií a s nimi súvisiacich príhod.

Použitie filgrastimu u pacientov s infekciou HIV vedie k udržaniu normálneho počtu neutrofilov, čo umožňuje plánované dávkovanie antivírusových a/alebo iných myelosupresívnych liekov. U pacientov s infekciou HIV liečených filgrastimom nebolo dokázané žiadne zvýšenie replikácie HIV.

G-CSF tak, ako aj iné hematopoetické rastové faktory, vykazuje *in vitro* stimulačné vlastnosti na ľudské endoteliálne bunky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po subkutánnom podaní odporúčaných dávok sa koncentrácie v sére udržiavali nad 10 ng/ml počas 8 - 16 hodín.

Distribúcia

Distribučný objem v krvi je približne 150 ml/kg.

Eliminácia

Pre klírens filgrastimu sa preukázalo, že sa mení v súlade s farmakokinetickými vlastnosťami prvého rádu po subkutánnom a intravenóznom podaní. Konečný polčas eliminácie filgrastimu zo séra je približne 3,5 hodiny, s rýchlosťou klírensu približne 0,6 ml/min/kg. Nepretržitá infúzia Accofil u

počas až 28 dní u pacientov zotavujúcich sa z autológnej transplantácie kostnej drene neposkytla žiadny dôkaz akumulácie liečiva a výsledkom boli porovnateľné polčasy eliminácie.

Linearita

Existuje pozitívna lineárna korelácia medzi dávkou a koncentráciou filgrastimu v sére, či už sa podáva intravenózne alebo subkutánne.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Filgrastim sa skúmal v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní v trvaní do 1 roka, ktoré ukázali zmeny pripísateľné očakávaným farmakologickým účinkom, vrátane zvýšeného počtu leukocytov, myeloidnej hyperplázie kostnej drene, extramedulárnej granulopoézy a zväčšenia sleziny. Všetky tieto zmeny boli po prerušení liečby reverzibilné.

Skúmali sa účinky filgrastimu na prenatalný vývin u potkanov a králikov. Intravenózne (80 µg/kg/deň) podávanie filgrastimu králikom v období organogenézy bolo pre matku toxické a spozoroval sa nárast spontánnych potratov, postimplantačných strát plodov, a znížená priemerná plodová hmotnosť a veľkosť živých narodených mláďat.

Na základe údajov hlásených pre iný produkt s filgrastimom, podobný ako Accofil, boli pozorované porovnateľné nálezy plus nárast malformácií plodu pri 100 µg/kg/deň, dávke toxickej pre matku, ktorá zodpovedala systémovej expozícii rovnajúcej sa približne 50 – 90-násobku expozície pozorovanej u pacientov liečených klinickou dávkou 5 µg/kg/day. Hladina bez pozorovaných nežiaducich účinkov na embryo-fetálnu toxicitu bola v tejto štúdii 10 µg/kg/deň, čo zodpovedalo systémovej expozícii rovnajúcej sa približne 3 – 5-násobku expozície pozorovanej u pacientov liečených klinickou dávkou.

U gravidných potkanov sa nepozorovala žiadna toxicita pre matku ani plod pri dávkach do 575 µg/kg/deň. Mláďatá potkanov, ktorým bol podávaný filgrastim počas perinatálneho a laktačného obdobia, vykazovali oneskorenie vonkajšej diferenciácie a spomalenie rastu (≥ 20 µg/kg/deň) a mierne zníženú mieru prežitia (100 µg/kg/deň).

FILGRASTIM NEMAL ŽIADNY POZOROVATEĽNÝ ÚČINOK NA FERTILITU SAMCOV ANI SAMÍC POTKANOV.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Kyselina octová 98 %

Hydroxid sodný

Sorbitol (E420)

Polysorbát 80

Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Accofil sa nesmie riediť s roztokmi chloridu sodného.

Zriedený filgrastim sa môže adsorbovať na sklenené alebo plastové materiály.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajúte v mrazničke.

Náhodné jednorazové vystavenie teplotám pod bodom mrazu neovplyvní nežiaduco stabilitu Accofilu. Ak bolo vystavenie dlhšie než 48 hodín alebo ak došlo k viac než jednému zmrazeniu, potom sa Accofil NESMIE použiť.

V rámci času použiteľnosti a na účely ambulantného použitia, môže pacient vybrať liek z chladničky a uchovávať ho pri izbovej teplote (neprevyšujúcej 25 °C) na jednorazové použitie do 15 dní. Po tomto čase sa liek nesmie uložiť späť do chladničky, ale musí sa zlikvidovať.

Injekčnú striekačku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Chemická a fyzikálna stabilita zriedeného infúzneho roztoku pripraveného na použitie bola preukázaná počas 30 hodín pri teplote 25 °C ± 2 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania lieku po príprave na jeho použitie je zodpovedný používateľ a obvykle by sa nemalo presiahnuť 30 hodín pri teplote 25 °C ± 2 °C, pokiaľ zriedenie neprebehlo v kontrolovaných a schválených aseptických podmienkach.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Naplnená injekčná striekačka zo skla typu I s natrvalo pripojenou ihlou z nehrdzavejúcej ocele v špičke a na tele s ciachovaním od 0,1 ml do 1 ml s vytlačenými znakmi 1/40. Kryt ihly naplnenej injekčnej striekačky obsahuje suchú prírodnú gumu (pozri časť 4.4). Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 0,73 ml roztoku.

Každé balenie obsahuje jednu, tri, päť, sedem alebo desať naplnených injekčných striekačiek s ochranným krytom ihly a alkoholové tampóny. Balenia bez blistra sú určené na striekačky bez ochranného krytu ihly. Balenia s blistrom sú určené na samostatné striekačky, na ktoré je vopred prepojený ochranný kryt ihly.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Ak je to potrebné, Accofil sa môže zriediť v 5% roztoku glukózy. Zriedenie na konečnú koncentráciu nižšiu než 0,2 MU (2 µg) na ml sa v žiadnom prípade neodporúča.

Pred každým použitím sa má roztok vizuálne skontrolovať. Použiť sa môže iba číry roztok bez častíc. Netrepte.

U pacientov liečených filgrastimom zriedeným na koncentrácii nižšie než 1,5 MU (15 µg) na ml sa má ku konečnej koncentrácii 2 mg/ml pridať ľudský sérový albumín (HSA). Príklad: Do konečného objemu 20 ml injekčného roztoku sa má k celkovej dávke filgrastimu nižšej než 30 MU (300 µg) pridať 0,2 ml roztoku ľudského sérového albumínu s koncentráciou 200 mg/ml (20 %).

Accofil neobsahuje konzervačné látky. Z hľadiska možného rizika mikrobiálnej kontaminácie sú Accofil om naplnené injekčné striekačky len na jednorazové použitie.

Po zriedení v 5 % roztoku glukózy je Accofil kompatibilný so sklom a rôznymi plastmi vrátane PVC, polyolefínu (kopolymér polypropylénu a polyetylénu) a polypropylénu.

Použitie naplnenej striekačky s bezpečnostným krytom ihly

Bezpečnostný kryt ihly zakryje ihlu po injekčnom podaní, aby nedošlo k bodnému poraneniu. Nemá to vplyv na normálnu funkciu striekačky. Stláčajte piest a na konci podávania injekcie **pevne zatlačte**, aby ste sa uistili, že ste vyprázdnili celý obsah injekčnej striekačky. Kožu bezpečne držte, kým nie je ukončené podávanie injekcie. Injekčnú striekačku držte pevne a pomaly uvoľníte palec z hlavy piestu. Piest sa po uvoľnení palca posunie hore a pružina zatiahne injekčnú ihlu do bezpečnostného krytu injekčnej ihly.

Použitie naplnenej striekačky bez bezpečnostného krytu ihly

Dávku podajte podľa štandardného postupu.

Nepoužívajte naplnenú injekčnú striekačku, ak spadla na tvrdý povrch.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Španielsko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. septembra 2014

Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. júna 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA
(BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA)
ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A
POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A
ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A DRŽITEĽ (DRŽITELIA) POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva (biologických liečiv)

Intas Pharmaceuticals Ltd.

Plot no: 423/P/A

Sarkhej Bavla Highway

Village Moraiya; Taluka Sanand,

Ahmedabad – 382213 Gujarat

India

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Poľsko

Accord Healthcare Single Member S.A.,

64th Km National Road Athens Lamia, Schimatari,

32009, Grécko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

*D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO
POUŽÍVANIA LIEKU*

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 žiadosti o registráciu a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodickej aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia škatuľka

1. NÁZOV LIEKU

Accofil 30 MU/0,5 ml injekčný/infúzny roztok

filgrastim

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná striekačka 0,5 ml obsahuje 30 MU filgrastimu (0,6 mg/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Kyselina octová, hydroxid sodný, sorbitol (E420), polysorbát 80 a voda na injekciu. **Ďalšie informácie** pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 naplnená injekčná striekačka (0,5 ml) + 1 alkoholový tampón

“5 naplnených injekčných striekačiek (0,5 ml) + 5 alkoholových tampónov”

“3 naplnené injekčné striekačky (0,5 ml) + 3 alkoholové tampóny”

“10 naplnených injekčných striekačiek (0,5 ml) + 10 alkoholových tampónov”

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Iba na jednorazové použitie.

Na subkutánne alebo intravenózne použitie.

Nepretrepávajújte

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajújte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajújte v chladničke. Neuchovávajújte v mrazničke.

Injekčnú striekačku uchovávajújte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,
Španielsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/14/946/001 – 1 naplnená injekčná striekačka

EU/1/14/946/002 – 5 naplnených injekčných striekačiek

EU/1/14/946/006 – 3 naplnené injekčné striekačky

EU/1/14/946/009 – 10 naplnených injekčných striekačiek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Accofil 30 MU/0,5 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC:

SN:

NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia škatuľka – Naplnená striekačka s bezpečnostným krytom ihly v blistri

1. NÁZOV LIEKU

Accofil 30 MU/0,5 ml injekčný/infúzny roztok

filgrastim

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná striekačka 0,5 ml obsahuje 30 MU filgrastimu (0,6 mg/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Kyselina octová, hydroxid sodný, sorbitol (E420), polysorbát 80 a voda na injekciu. **Ďalšie informácie** pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 naplnená injekčná striekačka (0,5 ml) + 1 alkoholový tampón

“3 naplnené injekčné striekačky (0,5 ml) + 3 alkoholové tampóny”

“5 naplnených injekčných striekačiek (0,5 ml) + 5 alkoholových tampónov”

“10 naplnených injekčných striekačiek (0,5 ml) + 10 alkoholových tampónov”

“7 naplnených injekčných striekačiek (0,5 ml) + 7 alkoholových tampónov”

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Len na jednorazové použitie.

Na subkutánne alebo intravenózne použitie.

Nepretrepávajte

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

Injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Španielsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/14/946/005 – 1 naplnená injekčná striekačka s krytom ihly

EU/1/14/946/008 – 5 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly

EU/1/14/946/007 – 3 naplnené injekčné striekačky s krytom ihly

EU/1/14/946/010 – 10 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly

EU/1/14/946/017 – 7 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Accofil 30 MU/0,5 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Accofil 30 MU/0,5 ml injekčný alebo infúzny roztok

filgrastim

s.c./i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,5 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia škatuľka

1. NÁZOV LIEKU

Accofil 48 MU/0,5 ml injekčný/infúzny roztok

filgrastim

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná striekačka 0,5 ml obsahuje 48 MU filgrastimu (0,96 mg/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Kyselina octová, hydroxid sodný, sorbitol (E420), polysorbát 80 a voda na injekciu. **Ďalšie informácie** pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 naplnená injekčná striekačka (0,5 ml) + 1 alkoholový tampón

“5 naplnených injekčných striekačiek (0,5 ml) + 5 alkoholových tampónov”

“3 naplnené injekčné striekačky (0,5 ml) + 3 alkoholové tampóny”

“10 naplnených injekčných striekačiek (0,5 ml) + 10 alkoholových tampónov”

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Len na jednorazové použitie.

Na subkutánne alebo intravenózne použitie.

Nepretrepávajte.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

Injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,
Španielsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/14/946/003 – 1 naplnená injekčná striekačka

EU/1/14/946/004 – 5 naplnených injekčných striekačiek

EU/1/14/946/012 – 3 naplnené injekčné striekačky

EU/1/14/946/015 – 10 naplnených injekčných striekačiek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Accofil 48 MU/0,5 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC:

SN:

NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia škatuľka – Naplnená striekačka s bezpečnostným krytom ihly v blistri

1. NÁZOV LIEKU

Accofil 48 MU/0,5 ml injekčný/infúzny roztok

filgrastim

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná striekačka 0,5 ml obsahuje 48 MU filgrastimu (0,96 mg/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Kyselina octová, hydroxid sodný, sorbitol (E420), polysorbát 80 a voda na injekciu. **Ďalšie informácie** pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 naplnená injekčná striekačka (0,5 ml) + 1 alkoholový tampón

“3 naplnené injekčné striekačky (0,5 ml) + 3 alkoholové tampóny”

“5 naplnených injekčných striekačiek (0,5 ml) + 5 alkoholových tampónov”

“10 naplnených injekčných striekačiek (0,5 ml) + 10 alkoholových tampónov”

“7 naplnených injekčných striekačiek (0,5 ml) + 7 alkoholových tampónov”

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Len na jednorazové použitie.

Na subkutánne alebo intravenózne použitie.

Nepretrepávajte.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

Injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španielsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/14/946/011 – 1 naplnená injekčná striekačka s krytom ihly

EU/1/14/946/014 – 5 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly

EU/1/14/946/013 – 3 naplnené injekčné striekačky s krytom ihly

EU/1/14/946/016 – 10 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly

EU/1/14/946/018 – 7 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Accofil 48 MU/0,5 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC:

SN:

NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Accofil 48 MU/0,5 ml injekčný alebo infúzny roztok

filgrastim

s.c./i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,5 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia škatuľka

1. NÁZOV LIEKU

Accofil 12 MU/0,2 ml injekčný/infúzny roztok

filgrastim

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná striekačka 0,2 ml obsahuje 12 MU filgrastimu (0,6 mg/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Kyselina octová, hydroxid sodný, sorbitol (E420), polysorbát 80 a voda na injekciu. **Ďalšie informácie** pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 naplnená injekčná striekačka (0,2 ml) + 1 alkoholový tampón

„5 naplnených injekčných striekačiek (0,2 ml) + 5 alkoholových tampónov“

„3 naplnené injekčné striekačky (0,2 ml) + 3 alkoholové tampóny“

„10 naplnených injekčných striekačiek (0,2 ml) + 10 alkoholových tampónov“

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Iba na jednorazové použitie.

Na subkutánne alebo intravenózne použitie.

Nepretrepávajújte.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajújte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajújte v chladničke. Neuchovávajújte v mrazničke.

Injekčnú striekačku uchovávajújte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,
Španielsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/14/946/019 – 1 naplnená injekčná striekačka
EU/1/14/946/020 – 3 naplnené injekčné striekačky
EU/1/14/946/021 – 5 naplnených injekčných striekačiek
EU/1/14/946/022 – 10 naplnených injekčných striekačiek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Accofil 12 MU/0,2 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC:

SN:

NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia škatuľka – Naplnená striekačka s bezpečnostným krytom ihly v blistri

1. NÁZOV LIEKU

Accofil 12 MU/0,2 ml injekčný/infúzny roztok

filgrastim

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná striekačka 0,2 ml obsahuje 12 MU filgrastimu (0,6 mg/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Kyselina octová, hydroxid sodný, sorbitol (E420), polysorbát 80 a voda na injekciu. **Ďalšie informácie** pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 naplnená injekčná striekačka (0,2 ml) + 1 alkoholový tampón

„3 naplnené injekčné striekačky (0,2 ml) + 3 alkoholové tampóny“

„5 naplnených injekčných striekačiek (0,2 ml) + 5 alkoholových tampónov“

„10 naplnených injekčných striekačiek (0,2 ml) + 10 alkoholových tampónov“

„7 naplnených injekčných striekačiek (0,2 ml) + 7 alkoholových tampónov“

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Len na jednorazové použitie.

Na subkutánne alebo intravenózne použitie.

Nepretrepávajújte.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajújte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajújte v chladničke. Neuchovávajújte v mrazničke.

Injekčnú striekačku uchovávajújte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,
Španielsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/14/946/023 – 1 naplnená injekčná striekačka s krytom ihly

EU/1/14/946/024 – 3 naplnené injekčné striekačky s krytom ihly

EU/1/14/946/025 – 5 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly

EU/1/14/946/026 – 7 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly

EU/1/14/946/027 – 10 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Accofil 12 MU/0,2 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Accofil 12 MU/0,2 ml injekčný alebo infúzny roztok

filgrastim

s.c./i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,2 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia škatuľka

1. NÁZOV LIEKU

Accofil 70 MU/0,73 ml injekčný/infúzny roztok

filgrastim

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná striekačka 0,73 ml obsahuje 70 MU filgrastimu (0,96 mg/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Kyselina octová, hydroxid sodný, sorbitol (E420), polysorbát 80 a voda na injekciu. **Ďalšie informácie** pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 naplnená injekčná striekačka (0,73 ml) + 1 alkoholový tampón

„5 naplnených injekčných striekačiek (0,73 ml) + 5 alkoholových tampónov“

„3 naplnené injekčné striekačky (0,73 ml) + 3 alkoholové tampóny“

„10 naplnených injekčných striekačiek (0,73 ml) + 10 alkoholových tampónov“

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Len na jednorazové použitie.

Na subkutánne alebo intravenózne použitie.

Nepretrepávajújte.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajújte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajújte v chladničke. Neuchovávajújte v mrazničke.

Injekčnú striekačku uchovávajújte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,
Španielsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/14/946/028 – 1 naplnená injekčná striekačka

EU/1/14/946/029 – 3 naplnené injekčné striekačky

EU/1/14/946/030 – 5 naplnených injekčných striekačiek

EU/1/14/946/031 – 10 naplnených injekčných striekačiek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Accofil 70 MU/0,73 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC:

SN:

NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia škatuľka – Naplnená striekačka s bezpečnostným krytom ihly v blistri

1. NÁZOV LIEKU

Accofil 70 MU/0,73 ml injekčný/infúzny roztok

filgrastim

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná striekačka 0,73 ml obsahuje 70 MU filgrastimu (0,96 mg/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Kyselina octová, hydroxid sodný, sorbitol (E420), polysorbát 80 a voda na injekciu. **Ďalšie informácie** pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 naplnená injekčná striekačka (0,73 ml) + 1 alkoholový tampón

„3 naplnené injekčné striekačky (0,73 ml) + 3 alkoholové tampóny“

„5 naplnených injekčných striekačiek (0,73 ml) + 5 alkoholových tampónov“

„10 naplnených injekčných striekačiek (0,73 ml) + 10 alkoholových tampónov“

„7 naplnených injekčných striekačiek (0,73 ml) + 7 alkoholových tampónov“

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Len na jednorazové použitie.

Na subkutánne alebo intravenózne použitie.

Nepretrepávajte.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ
--

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE
--

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

Injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ
--

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španielsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/14/946/032 – 1 naplnená injekčná striekačka s krytom ihly
EU/1/14/946/033 – 3 naplnené injekčné striekačky s krytom ihly
EU/1/14/946/034 – 5 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly
EU/1/14/946/035 – 7 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly
EU/1/14/946/036 – 10 naplnených injekčných striekačiek s krytom ihly

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Accofil 70 MU/0,73 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC:

SN:

NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Accofil 70 MU/0,73 ml injekčný alebo infúzny roztok

filgrastim

s.c./i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,73 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Accofil 30 MU/0,5 ml (0,6 mg/ml) injekčný/infúzny roztok v naplnenej injekčnej striekačke filgrastim

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Accofil a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Accofil
3. Ako používať Accofil
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Accofil
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Accofil a na čo sa používa

Čo je Accofil

Accofil je rastový faktor bielych krviniek (faktor stimulujúci kolónie granulocytov) a patrí do skupiny liekov nazývaných cytokíny. Rastové faktory sú bielkoviny, ktoré sa prirodzene vytvárajú v tele, ale na liečebné účely je ich tiež možné vyrobiť biotechnologickým spôsobom. Accofil účinkuje podporovaním kostnej drene, aby tvorila viac bielych krviniek.

Zníženie počtu bielych krviniek (neutropénia) môže nastať z viacerých dôvodov a spôsobí, že sa vaše

telo stane menej schopné bojovať s infekciami. Accofil stimuluje kostnú dreň, aby rýchlo tvorila nové biele krvinky.

Accofil možno použiť:

- na zvýšenie počtu bielych krviniek po chemoterapii na predchádzanie infekciám,
- na zvýšenie počtu bielych krviniek po transplantácii kostnej drene na predchádzanie infekciám,
- pred vysokodávkovou chemoterapiou na podporu kostnej drene, aby tvorila viac kmeňových buniek, ktoré možno zozbierať a podať vám po liečbe. Možno ich odobať vám alebo darcovi. Kmeňové bunky potom pôjdu späť do kostnej drene a budú tvoriť krvinky.
- na zvýšenie počtu bielych krviniek, ak trpíte závažnou chronickou neutropéniou, aby sa predišlo infekciám,
- u pacientov s pokročilou infekciou HIV, ktorým pomôže znížiť riziko infekcií.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Accofil

Nepoužívajte Accofil

- Ak ste alergický na filgrastim alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Accofil, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

Pred začatím liečby informujte svojho lekára, **ak máte**:

- kosáčikovitú anémiu, Accofil môže spôsobiť krízu kosáčikovitej anémie,
- osteoporózu (ochorenie kostí).

Počas liečby Accofilom informujte okamžite svojho lekára, ak:

- začnete pociťovať bolesť v ľavej hornej časti brucha, bolesť pod ľavým hrudným rebrom alebo bolesť v hornej časti ľavého ramena (môžu to byť príznaky zväčšenej sleziny [splenomegálie] alebo možného prasknutia sleziny),
- si všimnete nezvyčajné krvácanie alebo modriny (môžu byť príznakmi zníženého počtu krvných doštičiek [trombocytopénie], so znížením zrážavej schopnosti krvi),

- sa u vás vyskytnú náhle príznaky alergie, ako napríklad kožná vyrážka, svrbenie alebo žihľavka na koži, opuch tváre, pier, jazyka alebo iných častí tela, dýchavičnosť, sipot alebo ťažkosti s dýchaním, keďže to môžu byť príznaky vážnej alergickej reakcie (precitlivenosť).
- máte opuchnutú tvár alebo členky, krv v moči alebo moč sfarbený dohnedá alebo si všimnete, že močíte menej ako obvykle (glomerulonefritída).
- Máte zápal aorty (veľkej krvnej cievy, ktorou prúdi krv zo srdca do tela), to bolo v zriedkavých prípadoch zaznamenané u pacientov s rakovinou a zdravých darcov. Medzi príznaky patrí horúčka, bolesť brucha, nevoľnosť, bolesť chrbta a zvýšená hladina zápalových markerov. Ak sa u vás vyskytnú tieto príznaky, obráťte sa na svojho lekára.

Strata odpovede na filgrastím

Ak u vás dôjde k strate alebo neschopnosti udržať odpoveď na liečbu filgrastímom, váš lekár vyšetrí dôvody, ako aj možnú tvorbu protilátok, ktoré neutralizujú aktivitu filgrastímu.

Váš lekár vás môže chcieť dôkladne sledovať, pozri časť 4 v písomnej informácii pre používateľa.

Ak ste pacient so závažnou chronickou neutropéniou, môže u vás existovať riziko vzniku rakoviny krvi (leukémie, myelodysplastického syndrómu [MDS]). Porozprávajte sa so svojím lekárom o rizikách vzniku rakoviny krvi a o tom, aké vyšetrenia sú potrebné vykonať. Ak u vás dôjde k vzniku rakoviny krvi, alebo je pravdepodobné, že k nemu dôjde, nepoužívajte Accofil, pokiaľ neobdržíte od svojho lekára iné pokyny.

Ak ste darcom kmeňových buniek, musíte byť vo veku od 16 do 60 rokov.

Buďte zvlášť opatrný pri používaní iných liekov stimulujúcich biele krvinky.

Accofil patrí do skupiny liekov stimulujúcich tvorbu bielych krviniek. Váš ošetrojúci lekár musí vždy zaznamenať presný názov lieku, ktorý užívate.

Iné lieky a Accofil

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Accofil sa neskúmal u tehotných alebo u dojčiacich žien.

Accofil sa neodporúča počas tehotenstva.

Je dôležité, aby ste povedali svojmu lekárovi, ak:

- ste tehotná alebo dojčíte,
- si myslíte, že môžete byť tehotná, alebo
- plánujete otehotnieť.

Ak otehotníete počas liečby Accofilom, informujte o tom svojho lekára.

Ak vám lekár nepovedal inak, musíte prestať dojčiť, ak používate Accofil.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Accofil môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Tento liek môže spôsobovať závraty. Odporúča sa pred vedením vozidiel a obsluhovaním strojov počkať, aby ste zistili, ako sa po podaní Accofilu budete cítiť.

Accofil obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v naplnenej injekčnej striekačke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Accofil obsahuje sorbitol

Tento liek obsahuje 50 mg sorbitolu v každom ml. Sorbitol je zdrojom fruktózy. Ak vy (alebo vaše dieťa) máte dedičnú neznášanlivosť fruktózy (skratka HFI, z anglického hereditary fructose intolerance), zriedkavé genetické ochorenie, vy (alebo vaše dieťa) nesmiete dostať tento liek. Pacienti s HFI nevedia rozložiť (spracovať) fruktózu, čo môže spôsobiť závažné vedľajšie účinky.

Ak vy (alebo vaše) dieťa máte HFI alebo vaše dieťa už viac nemôže prijímať sladké jedlá alebo nápoje, pretože pociťuje nevoľnosť, vracia, alebo má nepríjemné pocity ako napríklad nafukovanie, žalúdočné kŕče, alebo hnačku, musíte to oznámiť svojmu lekárovi predtým, ako dostanete tento liek.

Alergia na prírodnú gumu (latex). Kryt ihly naplnenej injekčnej striekačky obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu), ktorá môže vyvolať závažnú alergickú reakciu.

3. Ako používať Accofil

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika.

Ako sa Accofil podáva a koľko ho mám použiť?

Accofil sa väčšinou podáva denne ako injekcia do tkaniva tesne pod kožu (známe ako subkutánna injekcia). Môže sa tiež podávať denne ako pomalá injekcia do žily (známe ako intravenózna injekcia). Obvyklá dávka závisí od vášho ochorenia a telesnej hmotnosti. Váš lekár vám povie, koľko Accofilu máte použiť.

Pacienti podstupujúci transplantáciu kostnej drene po chemoterapii:

Normálne dostanete prvú dávku Accofilu aspoň 24 hodín po chemoterapii a aspoň 24 hodín po transplantácii kostnej drene.

Vy, alebo osoby, ktoré sa o vás starajú, sa môžete naučiť, ako podávať subkutánnu injekciu, takže môžete s liečbou pokračovať doma. Nemali by ste sa o to ale pokúšať, kým nebudete najprv zaškolený/zaškolená vaším poskytovateľom zdravotnej starostlivosti.

Ako dlho budem musieť používať Accofil?

Accofil budete musieť používať, kým nebude váš počet bielych krviniek normálny. Budú sa vykonávať bežné krvné testy na monitorovanie počtu bielych krviniek v tele. Váš lekár vám povie, ako dlho máte Accofil používať.

Použitie u detí

Accofil sa používa na liečbu detí, ktoré sú liečené chemoterapiou alebo ktoré trpia závažne nízkym počtom bielych krviniek (neutropénia). Dávkovanie u detí, ktoré dostávajú chemoterapiu, je rovnaké ako u dospelých.

Pokyny na samopodanie injekcie

Táto časť obsahuje informácie o tom, ako si máte sám/sama podať injekciu Accofilu. Je dôležité, aby ste sa nepokúšali podať si injekciu sám/sama bez predošlej inštrukcie od vášho lekára alebo zdravotnej sestry. Ak si nie ste istý podaním injekcie alebo máte akékoľvek otázky, poraďte sa, prosím, so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Ako si podám injekciu Accofilu sám/sama?

Injekciu budete podávať do tkaniva kúsok pod kožou. Nazýva sa to podkožná injekcia. Injekcie si budete musieť podávať každý deň približne v rovnakú dobu.

Potrebné vybavenie

Na samopodanie podkožnej injekcie budete potrebovať:

- novú naplnenú injekčnú striekačku Accofil,
- alkoholový tampón alebo niečo podobné.

Čo mám urobiť pred samopodaním podkožnej injekcie Accofilu?

Kryt ihly musí zostať na striekačke, až kým nebudete pripravený/á.

- a. Naplnenú injekčnú striekačku Accofil vyberte z chladničky.
- b. Skontrolujte dátum spotreby na štítku naplnenej striekačky (EXP). Nepoužívajte, ak uplynul posledný deň uvádzaného mesiaca alebo ak bol prípravok skladovaný mimo chladničky dlhšie ako 15 dní či došlo k expirácii iným spôsobom.
- c. Skontrolujte vzhľad Accofilu. Musí to byť číra a bezfarebná tekutina. Ak v ňom nájdete čiastočky, nepoužívajte ho.
- d. Naplnenú injekčnú striekačku nechajte približne 30 minút voľne ohriať na izbovú teplotu alebo jemne podržte naplnenú injekčnú striekačku niekoľko minút v ruke. To umožní pohodlnejšie podanie injekcie. Nezohrievajte Accofil žiadnym iným spôsobom (**nezohrievajte** ho napríklad v mikrovlnnej rúre ani v teplej vode).
- e. **Dôkladne si umyte ruky.**
- f. Nájdite si pohodlný, dobre osvetlený, čistý povrch a umiestnite všetky potrebné pomôcky (naplnenú injekčnú striekačku Accofil a alkoholový tampón) na dosah.

Ako si pripravím Accofil na injekčné podanie?

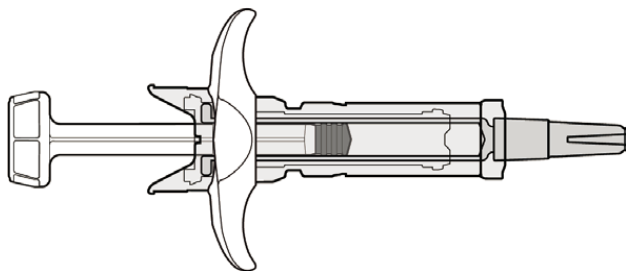
Pred injekčným podaním Accofilu musíte postupovať nasledovne:

Nepoužívajte naplnenú injekčnú striekačku, ak spadla na tvrdý povrch.

1. krok : Skontrolujte integritu injekčnej striekačky

Uistite sa, že injekčná striekačka nie je porušená/poškodená. Nepoužívajte výrobok, ak spozorujete akékoľvek známky poškodenia (poškodenie injekčnej striekačky alebo bezpečnostného krytu injekčnej ihly) alebo uvoľnené časti a, ak je bezpečnostný kryt injekčnej ihly pred použitím v bezpečnostnej polohe, ako je znázornené na obrázku 9, pretože to znamená, že injekčná striekačka už bola použitá. Injekčnú striekačku nepoužívajte, ak vzhľadovo neodpovedá injekčnej striekačke na obrázku 1. V takomto prípade injekčnú striekačku vložte do nádoby na biologický odpad (na ostré predmety).

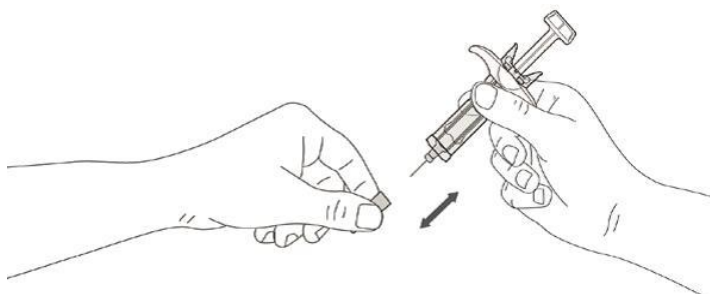
Obrázok 1



2. krok : Odstráňte kryt injekčnej ihly

- a. Odstráňte ochranný kryt injekčnej ihly, ako je znázornené na obrázku 2. Jednou rukou uchopte telo bezpečnostného krytu injekčnej ihly tak, aby injekčná ihla smerovala od vášho tela a aby ste sa nedotkli piestu. Druhou rukou rovno stiahnite kryt injekčnej ihly. Po odstránení uložte kryt injekčnej ihly do nádoby na biologický odpad (na ostré predmety).
- b. V naplnenej injekčnej striekačke môžete spozorovať malú vzduchovú bublinku. Túto vzduchovú bublinku netreba pred podaním injekcie odstrániť. Podanie roztoku so vzduchovou bublinkou je neškodné.
- c. Striekačka môže obsahovať viac roztoku, ako potrebujete. Podľa stupnice na striekačke odmerajte správnu dávku Accofilu, ktorú vám predpísal lekár. Vystriekajte nadbytočné množstvo roztoku stlačením piestu po číslo (uvedené v ml) na striekačke, ktoré zodpovedá predpísanej dávke.
- d. Ešte raz sa uistite, či je v striekačke správna dávka Accofilu.
- e. Teraz je naplnená injekčná striekačka pripravená na použitie.

Obrázok 2



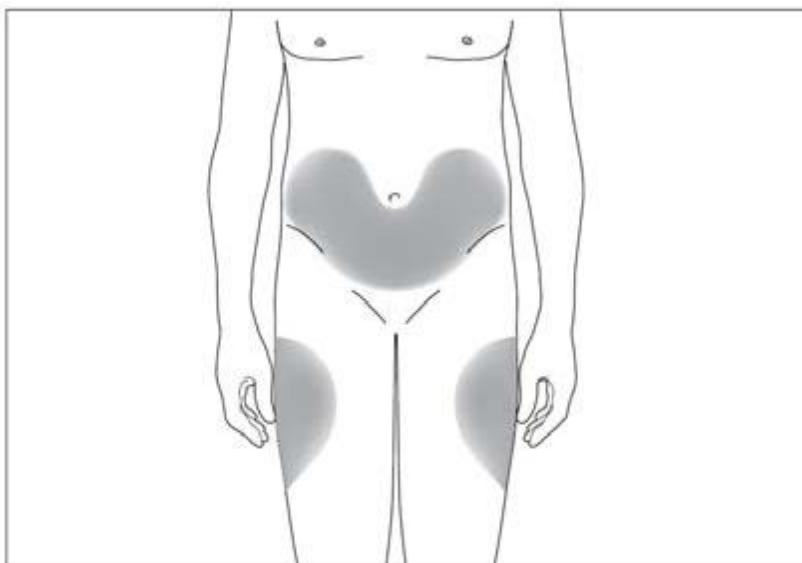
Kam si mám podať injekciu?

Najlepšími miestami na podanie injekcie sú:

- horné časti stehien a

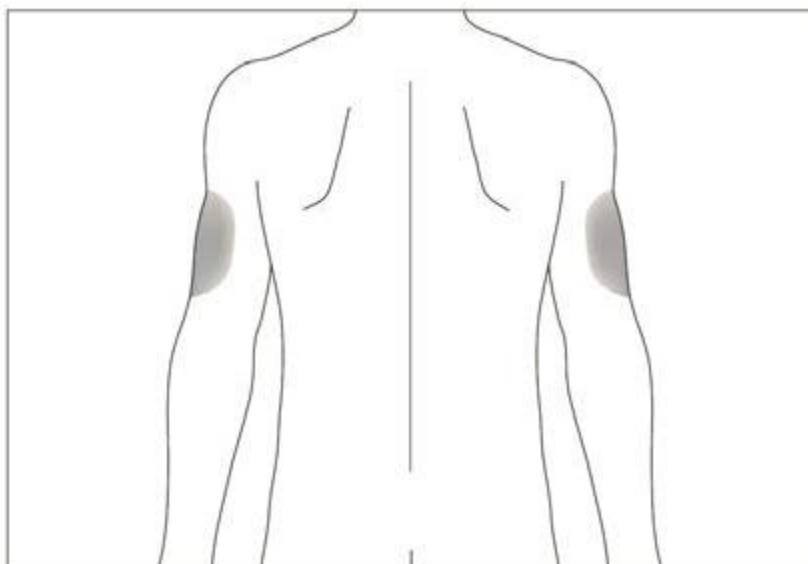
- brucho, okrem oblasti okolo pupku (pozri obrázok 3),

Obrázok 3



Ak vám injekciu podáva niekto iný, môže takisto použiť zadnú stranu vašich ramien (pozri obrázok 4).

Obrázok 4



Odporúčame meniť miesto injekčného podania každý deň, aby vás miesto podávania nezačalo bolieť.

3. krok : Zasuňte injekčnú ihlu

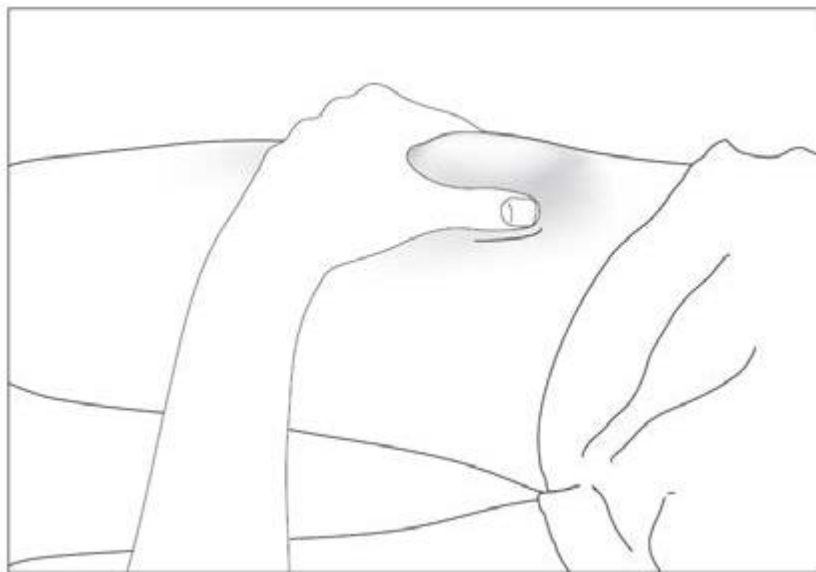
- Jednou rukou jemne zhrňte kožnú riasu v mieste podania injekcie.

- Druhou rukou zasuňte injekčnú ihlu do miesta podania injekcie bez toho, aby ste sa dotkli piestu (pod uhlom 45–90 stupňov) (pozri obrázok 6 a 7).

Ako si mám podať injekciu?

Vydezinfikujte si kožu pomocou alkoholového tampónu a zovrite kožu (bez toho, aby ste ju stláčali) medzi palec a ukazovák (pozri obrázok 5).

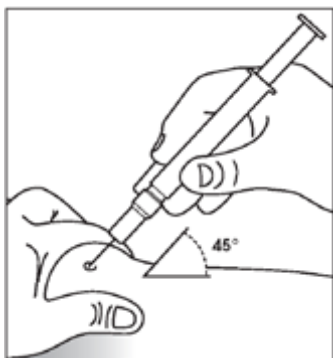
Obrázok 5



Naplnená striekačka bez bezpečnostného krytu ihly

- Ihlu zavedte celú do kože, ako vám predtým ukázala vaša zdravotná sestra alebo lekár (pozri obrázok 6)
- Zľahka potiahnite piest a uistite sa, že ste ihlu nezaviedli do krvnej cievy. Ak sa v striekačke objaví krv, ihlu vytiahnite a opäť zavedte na inom mieste.
- Kožu držte stále zovretú a pomaly a s konštantným tlakom stláčajte piest, až kým si nepodáte celú dávku a piest sa už nebude dať viac stlačiť. Neprestávajte stláčať piest.
- Podajte iba dávku, ktorú vám predpísal váš lekár.
- Po vstreknutí roztoku vytiahnite ihlu a zároveň stále tlačte na piest a potom uvoľnite stlačenú kožu.
- Striekačku vyhodte do odpadného kontajneru. Každá injekčná striekačka je určená len na jedno použitie.

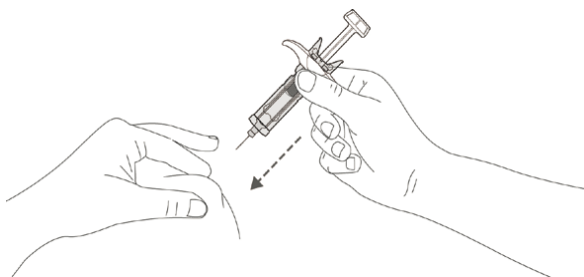
Obrázok 6



Naplnená striekačka s bezpečnostným krytom ihly

1. Vpichnete ihlu úplne do kože, ako vám to ukázala vaša zdravotná sestra alebo lekár.
2. Zľahka potiahnite piest, aby ste skontrolovali, či ste neprepichli krvnú cievu. Ak uvidíte krv v injekčnej striekačke, vytiahnite ihlu z miesta podania a znova ju vpichnete na iné miesto. Podajte iba dávku, ktorú vám predpísal váš lekár, podľa nižšie uvedených pokynov.

Obrázok 7

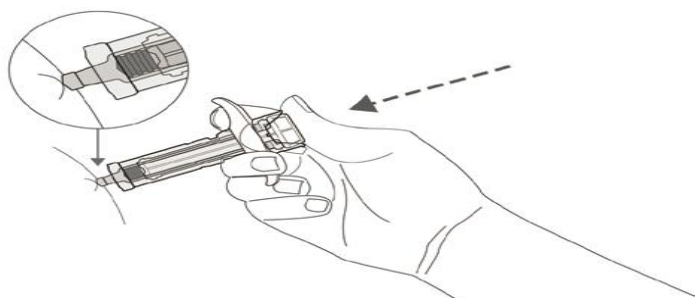


3.

4. krok: Podanie injekcie

Položte palec na hlavu piestu. Stláčajte piest a na konci podávania injekcie **pevne zatlačte**, aby ste sa uistili, že ste vyprázdнили celý obsah injekčnej striekačky (pozri obrázok 8). Kožu bezpečne držte, kým nie je ukončené podávanie injekcie.

Obrázok 8

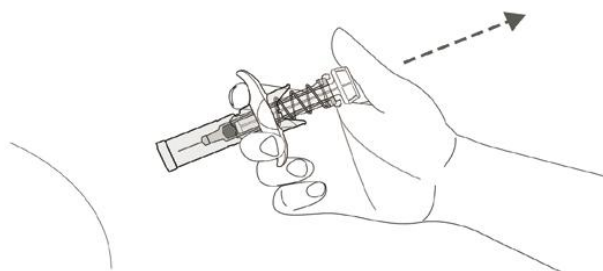


5. krok: Ochrana pred poranením injekčnou ihlou

Keď je piest úplne stlačený, aktivuje sa bezpečnostný systém:

- Injekčnú striekačku držte pevne a pomaly uvoľnite palec z hlavy piestu.
- Piest sa po uvoľnení palca posunie hore a pružina zatiahne injekčnú ihlu do bezpečnostného krytu injekčnej ihly (pozri obrázok 9).

Obrázok 9



Nezabudnite

Ak máte akékoľvek problémy, bez obáv požiadajte svojho lekára alebo zdravotnú sestru o pomoc alebo radu.

Likvidácia použitých striekačiek

Bezpečnostný kryt ihly bráni poraneniu hrotom ihly po použití, preto nie sú nutné žiadne špeciálne bezpečnostné opatrenia. Striekačku zlikvidujte podľa pokynov vášho lekára, sestry alebo lekárnika.

Ak použijete viac Accofilu, ako máte

Nezvyšujte dávku, ktorú vám váš lekár predpísal. Ak si myslíte, že si podali viac, ako máte, obráťte sa na svojho lekára, len čo je to možné.

Ak zabudnete použiť Accofil

Ak ste vynechali injekciu alebo ste si podali príliš málo, obráťte sa čo najskôr na svojho lekára. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili akúkoľvek vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Počas liečby **povedzte ihneď svojmu lekárovi:**

- ak máte alergickú reakciu vrátane slabosti, poklesu krvného tlaku, sťaženého dýchania, opuchu tváre (anafylaxia), kožnej vyrážky, svrbivej vyrážky (urtikária), opuchu tváre, pier, úst, jazyka alebo hrdla (angioedém) a dýchavičnosti (dyspnoe).
- ak máte kašeľ, horúčku a sťažené dýchanie (dyspnoe), pretože to môže byť znak syndrómu akútnej respiračnej tiesne (ARDS).
- ak u vás dôjde k poškodeniu obličiek (glomerulonefritíde). Poškodenie obličiek sa pozorovalo u pacientov, ktorí dostávali filgrastim. Ak máte opuchnutú tvár alebo členky, krv v moči alebo moč sfarbený dohnedá alebo si všimnete, že močíte menej ako zvyčajne, ihneď kontaktujte svojho lekára.
- ak máte bolesť v ľavej hornej časti brucha, bolesť pod ľavým hrudným rebrom alebo bolesť v hornej časti ramena, pretože môže nastať problém so slezinou (zväčšená slezina [splenomegália] alebo natrhnutie sleziny).
- ak sa liečite na závažnú chronickú neutropéniu a máte krv v moči (hematúria). Ak sa u vás vyskytne tento vedľajší účinok alebo ak máte v moči bielkoviny (proteinúria), váš lekár môže pravidelne vyšetrovať váš moč.
- ak máte ktorýkoľvek z nasledovných vedľajších účinkov alebo kombináciu nasledovných vedľajších účinkov: opuch alebo zdurenie, ktoré môžu súvisieť s menej častým močením, dýchacie ťažkosti, opuch brucha a pocit plnosti a celkový pocit únavy. Tieto príznaky sa zvyčajne vyvíjajú v rýchлом tempe.

Môžu to byť príznaky vyskytujúceho sa ochorenia nazývaného „syndróm kapilárneho presakovania“, ktorý spôsobuje vytekanie krvi z malých krvných ciev do tela a vyžaduje si bezodkladnú lekársku pomoc.

- Ak máte kombináciu niektorého z nasledujúcich príznakov:

- horúčka, triaška alebo pocit veľkého chladu, vysoká srdcová frekvencia, zmätenosť alebo dezorientácia, dýchavičnosť, extrémna bolesť alebo nepríjemné pocity a lepkavá alebo spenená koža.

Mohli by to byť príznaky stavu nazývaného „sepsa“ (tiež nazvaný „otrava krvi“), čo je závažná infekcia so zápalovou odpoveďou celého tela, ktorá môže byť život ohrozujúca a vyžaduje naliehavú lekársku pomoc.

Častým vedľajším účinkom používania Accofilu je bolesť svalov alebo kostí (muskuloskeletálna bolesť), ktorú možno utíšiť užívaním štandardných liekov na úľavu bolesti (analgetiká). U pacientov podstupujúcich transplantáciu kmeňových buniek alebo kostnej drene sa môže vyskytnúť reakcia štepu proti hostiteľovi (GvHD) – toto je reakcia buniek darcu voči pacientovi, ktorý dostal transplantát; znaky a príznaky zahŕňajú vyrážky na dlaniach rúk alebo chodidlách nôh a vredy a ranky v ústach, črevách, pečeni, pokožke alebo očiach, pľúcach, pošve a kĺboch.

U zdravých darcov kmeňových buniek možno pozorovať zvýšený počet bielych krviniek (leukocytóza) a pokles počtu trombocytov, čo znižuje schopnosť zrážania krvi (trombocytopenia) a váš lekár to bude sledovať.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť viac než 1 z 10 ľudí):

- vracanie
- nevoľnosť
- neobvyklé vypadávanie alebo rednutie vlasov (alopécia)
- únava (vyčerpanosť)
- bolestivosť a opuch slizníc zažívacieho traktu od úst po konečník (zápal slizníc)
- pokles počtu trombocytov, čo znižuje schopnosť zrážania krvi (trombocytopenia)
- nízky počet červených krviniek (anémia)
- horúčka (pyrexia)
- bolesť hlavy
- hnačka

Časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí):

- zápal pľúc (bronchitída)
- infekcia horných dýchacích ciest
- infekcia močových ciest
- znížená chuť do jedla
- problémy so spánkom (nespavosť)
- závrat
- znížený pocit citlivosti, najmä v koži (hypoestézia)
- mravčenie alebo znecitlivenie rúk alebo nôh (parestézia)
- nízky krvný tlak (hypotenzia)

- vysoký krvný tlak (hypertenzia)
- kašeľ
- vykašliavanie krvi (hemoptýza)
- bolesť v ústach a hrdle (orofaryngálna bolesť)
- krvácanie z nosa (epistaxia)
- zápcha
- bolesť v ústach
- zväčšenie pečene (hepatomegália)
- vyrážka
- začervenanie kože (erytém)
- svalový kŕč
- bolesť pri močení (dysúria)
- bolesť na hrudi
- bolesť
- celková slabosť (asténia)
- celkový pocit nepohody (nevoľnosť)
- opuch rúk a nôh (periférny edém)
- zvýšenie hladiny určitých enzýmov v krvi
- zmeny chemického zloženia krvi
- reakcia na transfúziu

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí):

- zvýšenie počtu bielych krviniek (leukocytóza)
- alergická reakcia (hypersenzitivita)
- odmietnutie transplantovanej kostnej drene (reakcia štep proti hostiteľovi)
- vysoké hladiny kyseliny močovej v krvi, ktoré môžu spôsobiť dnu (hyperurikémia) (zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi)
- poškodenie pečene spôsobené upchatím malých žíl v pečeni (veno-okluzívna choroba)
- pľúca nefungujú tak, ako by mali, čo spôsobuje dýchavičnosť (respiračné zlyhanie)
- opuch a/alebo tekutina v pľúcach (pľúcny edém)
- zápal pľúc (intersticiálne ochorenie pľúc)
- nezvyčajná röntgenová snímka pľúc (pľúcna infiltrácia)
- krvácanie z pľúc (pľúcne krvácanie)
- nedostatočná absorpcia kyslíka v pľúcach (hypoxia)
- hrboľatá kožná vyrážka (makulopapulárna vyrážka)
- ochorenie spôsobujúce rednutie kostí, čo ich oslabuje, zvyšuje krehkosť a pravdepodobnosť zlomenia (osteoporóza)
- reakcia v mieste vpichu

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí):

- zápal aorty (veľkej krvnej cievy, ktorou prúdi krv zo srdca do tela), pozri časť 2
- silná bolesť v kostiach, na hrudi, v bruchu (kríza kosáčikovitej anémie)
- náhla alergická reakcia ohrozujúca život (anafylaktická reakcia)
- bolesť a opuch kĺbov, podobné dne (pseudodna)
- zmena v tom, ako telo reguluje tekutiny v tele a môže mať za následok opuchy (porucha objemu)

telesných tekutín)

- zápal krvných ciev v koži (dermálna vaskulitída)
- modrofialovo sfarbené, vystúpené, bolestivé rany na končatinách a niekedy aj na tvári a krku spojené s horúčkou (Sweetsov syndróm)
- zhoršenie reumatoidnej artritídy
- neobvyklá zmena moču
- znížená hustota kostí
- tvorba krvných buniek mimo kostnej drene (extramedulárna hematopoéza)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. AKO UCHOVÁVAŤ ACCOFIL

TENTO LIEK UCHOVÁVAJTE MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ.

NEPOUŽÍVAJTE TENTO LIEK PO DÁTUME EXSPIRÁCIE, KTORÝ JE UVEDENÝ NA ŠKATULKE A NA NAPLNENEJ INJEKČNEJ STRIEKAČKE PO EXP. DÁTUM EXSPIRÁCIE SA VZŤAHUJE NA POSLEDNÝ DEŇ V DANOM MESIACI.

UCHOVÁVAJTE V CHLADNIČKE (2 °C - 8 °C). NEUCHOVÁVAJTE V MRAZNIČKE.

Na jednorazové použitie sa môže naplnená injekčná striekačka vybrať z chladničky a nechať pri izbovej teplote (neprevyšujúcej 25 °C), v rámci času použiteľnosti, maximálne do 15 dní. Po tomto čase sa liek nesmie uložiť späť do chladničky, ale musí sa zlikvidovať.

NAPLNENÚ INJEKČNÚ STRIEKAČKU UCHOVÁVAJTE V ŠKATULKE NA OCHRANU PRED SVETLOM.

NEPOUŽÍVAJTE ACCOFIL AK SI VŠIMNETE, ŽE JE ROZTOK ZAKALENÝ ALEBO JE SFARBENÝ ALEBO AK OBSAHUJE ČASTICE.

NENASADZUJTE KRYT IHLY SPÄŤ NA POUŽITÉ IHLY, PRETOŽE SA MÔŽETE NEČAKANE PICHNÚŤ. NELIKVIDUJTE LIEKY ODPADOVOU VODOU ALEBO DOMOVÝM ODPADOM. NEPOUŽITÝ LIEK VRÁŤTE DO LEKÁRNE. TIETO OPATRENIA POMÔŽU CHRÁNIŤ ŽIVOTNÉ PROSTREDIE.

6. OBSAH BALENIA A ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo obsahuje Accofil

- Liečivo je filgrastim. Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 30 MU (300 mikrogramov) filgrastimu v 0,5 ml, čo zodpovedá 0,6 mg/ml.
- Ďalšie zložky sú kyselina octová, hydroxid sodný, sorbitol (E420), polysorbát 80 a voda na injekciu.

Čo Accofil vyzerá a obsah balenia

Accofil je číry bezfarebný injekčný alebo infúzny roztok v naplnenej injekčnej striekačke, na tele injekčnej striekačky je ciachovanie od 0,1 ml do 1 ml s vytlačenými znakmi 1/40 s injekčnou ihlou. Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 0,5 ml roztoku.

Accofil je dostupný v baleniach obsahujúcich 1, 3, 5, 7 a 10 naplnených injekčných striekačiek, s vopred pripojeným bezpečnostným krytom ihly alebo bez nebo a alkoholové tampóny.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Španielsko

Výrobca

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Poľsko

Accord Healthcare Single Member S.A.,

64th Km National Road Athens Lamia, Schimatari,

32009, Grécko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PT /
PL / RO / SE / SI / SK / ES

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica A.E.

Tel: +30 210 7488 821

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v:

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Accofil neobsahuje žiadne konzervačné látky. S ohľadom na možnú mikrobiologickú kontamináciu sú injekčné striekačky Accofil určené len na jednorazové použitie.

Náhodné vystavenie teplotám pod bodom mrazu v rozmedzí do 48 hodín neovplyvní stabilitu Accofilu. Ak vystavenie takýmto teplotám bude trvať dlhšie ako 48 hodín alebo sa tak stane opakovane, Accofil NESMIE byť použitý.

Do karty pacienta sa má zaznamenať názov podaného lieku (Accofil) a číslo šarže na zlepšenie monitorovania faktorov stimulujúcich kolónie granulocytov.

Accofil sa nesmie riediť s roztokmi chloridu sodného. Tento liek sa nesmie miešať s inými liečivami okrem tých, ktoré sú uvedené nižšie. Nariedený filgrastim je možné adsorbovať na sklo a plastové materiály, okrem nariedenej formy, ako je uvedené nižšie.

Ak je to potrebné, Accofil sa môže zriediť v 5% roztoku glukózy. Zriedenie na konečnú koncentráciu nižšiu než 0,2 MU (2 µg) na ml sa v žiadnom prípade neodporúča.

Pred každým použitím sa má roztok vizuálne skontrolovať. Použiť sa môže iba číry roztok bez častíc.

U pacientov liečených filgrastimom zriedeným na koncentrácie nižšie než 1,5 MU (15 µg) na ml sa má ku konečnej koncentrácii 2 mg/ml pridať ľudský sérový albumín (HSA). Príklad: Do konečného objemu 20 ml injekčného roztoku sa má k celkovej dávke filgrastimu nižšej než 30 MU (300 µg) pridať 0,2 ml roztoku ľudského sérového albumínu s koncentráciou 200 mg/ml (20%).

Po zriedení v 5% roztoku glukózy je Accofil kompatibilný so sklom a rôznymi plastmi vrátane PVC, polyolefínu (kopolymér polypropylénu a polyetylénu) a polypropylénu.

Po nariadení

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní zriedeného roztoku na infúziu bola preukázaná počas 30 hodín pri teplote $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávaní pred použitím je zodpovedný používateľ a obvykle sa nemá presiahnuť 24 hodín pri teplote $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$, pokiaľ zriedenie neprebehlo za kontrolovaných a schválených aseptických podmienok.

Použitie naplnenej striekačky s bezpečnostným krytom ihly.

Bezpečnostný kryt ihly zakrýva ihlu po podaní injekcie a bráni tak poraneniu. Nemá to vplyv na normálnu funkciu striekačky. Stláčajte piest a na konci podávania injekcie **pevne zatlačte**, aby ste sa uistili, že ste vyprázdнили celý obsah injekčnej striekačky. Kožu bezpečne držte, kým nie je ukončené podávanie injekcie. Injekčnú striekačku držte pevne a pomaly uvoľníte palec z hlavy piestu. Piest sa po uvoľnení palca posunie hore a pružina zatiahne injekčnú ihlu do bezpečnostného krytu ihly.

Použitie naplnenej striekačky bez bezpečnostného krytu ihly

Dávku podajte podľa štandardného protokolu.

Nepoužívajte naplnenú injekčnú striekačku, ak spadla na tvrdý povrch.

Likvidácia

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Písomná informácia pre používateľa

Accofil 48 MU/0,5 ml (0,96 mg/ml) injekčný/infúzny roztok v naplnenej injekčnej striekačke

filgrastim

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Accofil a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Accofil
3. Ako používať Accofil
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Accofil
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Accofil a na čo sa používa

Čo je Accofil

Accofil je rastový faktor bielych krviniek (faktor stimulujúci kolónie granulocytov) a patrí do skupiny liekov nazývaných cytokíny. Rastové faktory sú bielkoviny, ktoré sa prirodzene vytvárajú v tele, ale na liečebné účely je ich tiež možné vyrobiť biotechnologickým spôsobom. Accofil účinkuje podporovaním kostnej drene, aby tvorila viac bielych krviniek.

Zníženie počtu bielych krviniek (neutropénia) môže nastať z niekoľkých dôvodov a spôsobuje, že telo je menej schopné bojovať s infekciou. Accofil stimuluje kostnú dreň (tkanivo, v ktorom sa tvoria nové krvinky) na produkovanie väčšieho počtu bielych krviniek, ktoré pomáhajú bojovať proti infekciám.

Accofil možno použiť:

- na zvýšenie počtu bielych krviniek po chemoterapii na predchádzanie infekciám,
- na zvýšenie počtu bielych krviniek po transplantácii kostnej drene na predchádzanie infekciám,
- pred vysokodávkovou chemoterapiou na podporu kostnej drene, aby tvorila viac kmeňových buniek, ktoré možno zozbierať a podať vám po liečbe. Možno ich odobať vám alebo darcovi. Kmeňové bunky potom pôjdu späť do kostnej drene a budú tvoriť krvinky.
- na zvýšenie počtu bielych krviniek, ak trpíte závažnou chronickou neutropéniou, aby sa predišlo infekciám,
- u pacientov s pokročilou infekciou HIV, ktorým pomôže znížiť riziko infekcií.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Accofil

Nepoužívajte Accofil

- Ak ste alergický na filgrastim alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Accofil, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

Pred začatím liečby informujte svojho lekára, ak máte:

- kosáčikovitú anémiu, Accofil môže spôsobiť krízu kosáčikovitej anémie,
- osteoporózu (ochorenie kostí).

Počas liečby Accofilom informujte okamžite svojho lekára, ak:

- začnete pociťovať bolesť v ľavej hornej časti brucha, bolesť pod ľavým hrudným rebrom alebo bolesť v hornej časti ľavého ramena (môžu to byť príznaky zväčšenej sleziny [splenomegálie] alebo možného prasknutia sleziny),

- si všimnete nezvyčajné krvácanie alebo modriny (môžu byť príznakmi zníženého počtu krvných doštičiek [trombocytopenie], so znížením zrážavej schopnosti krvi),
- sa u vás vyskytnú náhle príznaky alergie, ako napríklad kožná vyrážka, svrbenie alebo žihľavka na koži, opuch tváre, pier, jazyka alebo iných častí tela, dýchavičnosť, sipot alebo ťažkosti s dýchaním, keďže to môžu byť príznaky vážnej alergickej reakcie (precitlivenosť).
- máte opuchnutú tvár alebo členky, krv v moči alebo moč sfarbený dohnedá alebo si všimnete, že močíte menej ako obvykle (glomerulonefritída).

Máte zápal aorty (veľkej krvnej cievy, ktorou prúdi krv zo srdca do tela), to bolo v zriedkavých prípadoch zaznamenané u pacientov s rakovinou a zdravých darcov. Medzi príznaky patrí horúčka, bolesť brucha, nevoľnosť, bolesť chrbta a zvýšená hladina zápalových markerov. Ak sa u vás vyskytnú tieto príznaky, obráťte sa na svojho lekára.

Strata odpovede na filgrastím

Ak u vás dôjde k strate alebo neschopnosti udržať odpoveď na liečbu filgrastímom, váš lekár vyšetrí dôvody, ako aj možnú tvorbu protilátok, ktoré neutralizujú aktivitu filgrastímu.

Váš lekár vás môže chcieť dôkladne sledovať, pozri časť 4 v písomnej informácii pre používateľa.

Ak ste pacient so závažnou chronickou neutropéniou, môže u vás existovať riziko vzniku rakoviny krvi (leukémie, myelodysplastického syndrómu [MDS]). Porozprávajte sa so svojím lekárom o rizikách vzniku rakoviny krvi a o tom, aké vyšetrenia sú potrebné vykonať. Ak u vás dôjde k vzniku rakoviny krvi, alebo je pravdepodobné, že k nemu dôjde, nepoužívajte Accofil, pokiaľ neobdržíte od svojho lekára iné pokyny.

Ak ste darcom kmeňových buniek, musíte byť vo veku od 16 do 60 rokov.

Buďte zvlášť opatrný pri používaní iných liekov stimulujúcich biele krvinky.

Accofil patrí do skupiny liekov stimulujúcich tvorbu bielych krviniek. Váš ošetrojúci lekár musí vždy zaznamenať presný názov lieku, ktorý užívate.

Iné lieky a Accofil

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Accofil sa neskúmal u tehotných alebo u dojčiacich žien.

Accofil sa neodporúča počas tehotenstva.

Je dôležité, aby ste povedali svojmu lekárovi, ak:

- ste tehotná alebo dojčíte,
- si myslíte, že môžete byť tehotná, alebo
- plánujete otehotnieť.

Ak otehotníte počas liečby Accofilom, informujte o tom svojho lekára.

Ak vám lekár nepovedal inak, musíte prestať dojčiť, ak používate Accofil.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Accofil môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Tento liek môže spôsobovať závraty. Odporúča sa pred vedením vozidiel

a obsluhovaním strojov počkať, aby ste zistili, ako sa po podaní Accofilu budete cítiť.

Accofil obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v naplnenej injekčnej striekačke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Accofil obsahuje sorbitol

Tento liek obsahuje 50 mg sorbitolu v každom ml. Sorbitol je zdrojom fruktózy. Ak vy (alebo vaše dieťa) máte dedičnú neznášanlivosť fruktózy (skratka HFI, z anglického hereditary fructose intolerance), zriedkavé genetické ochorenie, vy (alebo vaše dieťa) nesmiete dostať tento liek. Pacienti s HFI nevedia rozložiť (spracovať) fruktózu, čo môže spôsobiť závažné vedľajšie účinky.

Ak vy (alebo vaše) dieťa máte HFI alebo vaše dieťa už viac nemôže prijímať sladké jedlá alebo nápoje, pretože pociťuje nevoľnosť, vracia, alebo má nepríjemné pocity ako napríklad nafukovanie, žalúdočné kŕče, alebo hnačku, musíte to oznámiť svojmu lekárovi predtým, ako dostanete tento liek.

Alergia na prírodnú gumu (latex). Kryt ihly naplnenej injekčnej striekačky obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu), ktorá môže vyvolať závažnú alergickú reakciu.

3. Ako používať Accofil

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ako sa Accofil podáva a koľko ho mám použiť?

Accofil sa väčšinou podáva denne ako injekcia do tkaniva tesne pod kožu (známe ako subkutánna injekcia). Môže sa tiež podávať denne ako pomalá injekcia do žily (známe ako intravenózna injekcia). Obvyklá dávka závisí od vášho ochorenia a telesnej hmotnosti. Váš lekár vám povie, koľko Accofilu máte použiť.

Pacienti podstupujúci transplantáciu kostnej drene po chemoterapii:

Normálne dostanete prvú dávku Accofilu aspoň 24 hodín po chemoterapii a aspoň 24 hodín po transplantácii kostnej drene.

Vy, alebo osoby, ktoré sa o vás starajú, sa môžete naučiť, ako podávať subkutánnu injekciu, takže môžete s liečbou pokračovať doma. Nemali by ste sa o to ale pokúšať, kým nebudete najprv zaškolený/zaškolená vaším poskytovateľom zdravotnej starostlivosti.

Ako dlho budem musieť používať Accofil?

Accofil budete musieť používať, kým nebude váš počet bielych krviniek normálny. Budú sa vykonávať bežné krvné testy na monitorovanie počtu bielych krviniek v tele. Váš lekár vám povie, ako dlho máte Accofil používať.

Použitie u detí

Accofil sa používa na liečbu detí, ktoré sú liečené chemoterapiou alebo ktoré trpia závažne nízkym počtom bielych krviniek (neutropénia). Dávkovanie u detí, ktoré dostávajú chemoterapiu, je rovnaké ako u dospelých.

Pokyny na samo podanie injekcie

Táto časť obsahuje informácie o tom, ako si máte sám/sama podať Accofil u. Je dôležité, aby ste sa nepokúšali podať si injekciu sám/sama bez predošlej inštrukcie od vášho lekára alebo zdravotnej sestry. Ak si nie ste istý podaním injekcie alebo máte akékoľvek otázky, poraďte sa, prosím, so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Ako si podám injekciu Accofilu sám/sama?

Injekciu budete podávať do tkaniva kúsok pod kožou. Nazýva sa to podkožná injekcia. Injekcie si budete musieť podávať každý deň približne v rovnakú dobu.

Potrebné vybavenie

Na samopodanie podkožnej injekcie budete potrebovať:

- novú naplnenú injekčnú striekačku Accofil,
- alkoholový tampón alebo niečo podobné.

Čo mám urobiť pred samopodaním podkožnej injekcie Accofilu?

Kryt ihly musí zostať na striekačke, až kým nebudete pripravený/á.

- a. Naplnenú injekčnú striekačku Accofil vyberte z chladničky.
- b. Skontrolujte dátum spotreby na štítku naplnenej striekačky (EXP). Nepoužívajte, ak uplynul posledný deň uvádzaného mesiaca alebo ak bol prípravok skladovaný mimo chladničky dlhšie ako 15 dní či došlo k expirácii iným spôsobom.
- c. Skontrolujte vzhľad Accofilu. Musí to byť číra a bezfarebná tekutina. Ak v ňom nájdete častočky, nepoužívajte ho.
- d. Naplnenú injekčnú striekačku nechajte približne 30 minút voľne ohriať na izbovú teplotu alebo jemne podržte naplnenú injekčnú striekačku niekoľko minút v ruke. To umožní pohodlnejšie podanie injekcie. Nezohrievajte Accofil žiadnym iným spôsobom (**nezohrievajte** ho napríklad v mikrovlnnej rúre ani v teplej vode).
- e. **Dôkladne si umyte ruky.**
- f. Nájdite si pohodlný, dobre osvetlený, čistý povrch a umiestnite všetky potrebné pomôcky (naplnenú injekčnú striekačku Accofil a alkoholový tampón) na dosah.

Ako si pripravím Accofil na injekčné podanie?

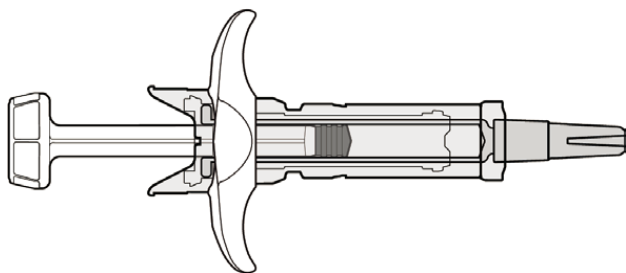
Pred injekčným podaním Accofil u musíte postupovať nasledovne:

Nepoužívajte naplnenú injekčnú striekačku, ak spadla na tvrdý povrch.

1. krok : Skontrolujte integritu injekčnej striekačky

Uistite sa, že injekčná striekačka nie je porušená/poškodená. Nepoužívajte výrobok, ak spozorujete akékoľvek známky poškodenie (poškodenie injekčnej striekačky alebo bezpečnostného krytu injekčnej ihly) alebo uvoľnené časti a, ak je bezpečnostný kryt injekčnej ihly pred použitím v bezpečnostnej polohe, ako je znázornené na obrázku 9, pretože to znamená, že injekčná striekačka už bola použitá. Injekčnú striekačku nepoužívajte, ak vzhľadovo neodpovedá injekčnej striekačke na obrázku 1. V takomto prípade injekčnú striekačku vložte do nádoby na biologický odpad (na ostré predmety).

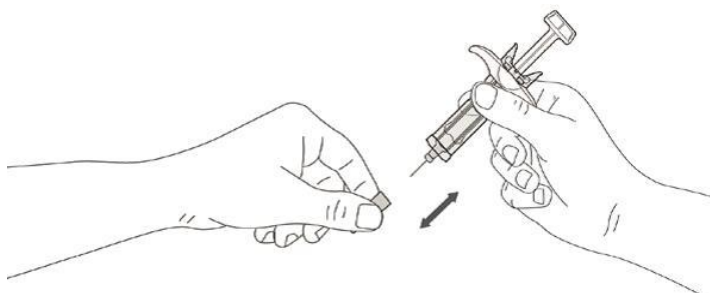
Obrázok 1



2. krok : Odstráňte kryt injekčnej ihly

1. Odstráňte ochranný kryt injekčnej ihly, ako je znázornené na obrázku 2. Jednou rukou uchopte telo bezpečnostného krytu injekčnej ihly tak, aby injekčná ihla smerovala od vášho tela a aby ste sa nedotkli piestu. Druhou rukou rovno stiahnite kryt injekčnej ihly. Po odstránení uložte kryt injekčnej ihly do nádoby na biologický odpad (na ostré predmety).
2. V naplnenej injekčnej striekačke môžete spozorovať malú vzduchovú bublinku. Túto vzduchovú bublinku netreba pred podaním injekcie odstrániť. Podanie roztoku so vzduchovou bublinkou je neškodné.
3. Striekačka môže obsahovať viac roztoku, ako potrebujete. Podľa stupnice na striekačke odmerajte správnu dávku Accofilu, ktorú vám predpísal lekár. Vystriekajte nadbytočné množstvo roztoku stlačením piestu po číslo (uvedené v ml) na striekačke, ktoré zodpovedá predpísanej dávke.
4. Ešte raz sa uistite, či je v striekačke správna dávka Accofilu.
5. Teraz je naplnená injekčná striekačka pripravená na použitie.

Obrázok 2

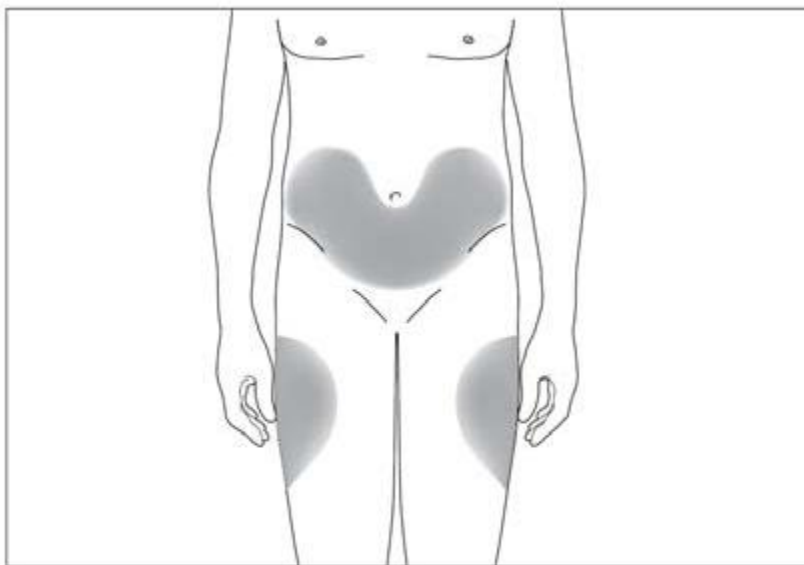


Kam si mám podať injekciu?

Najlepšími miestami na podanie injekcie sú:

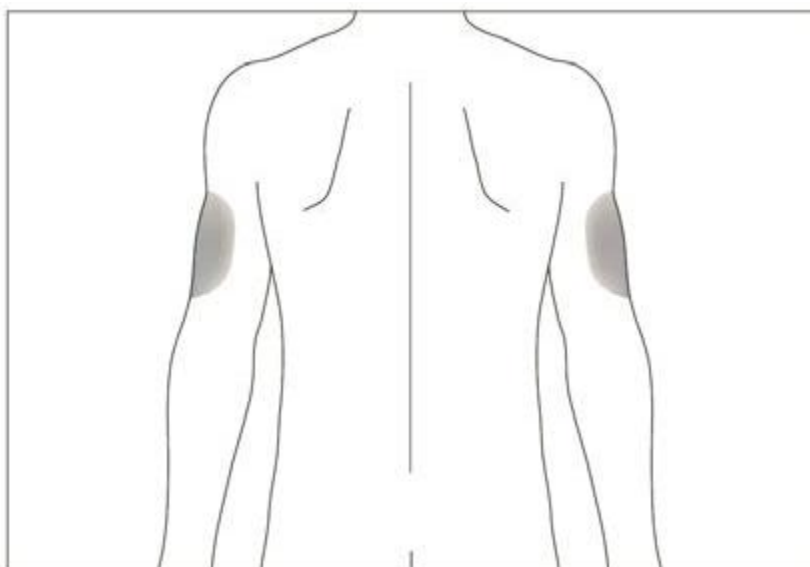
- horné časti stehien a
- brucho, okrem oblasti okolo pupku (pozri obrázok 3),

Obrázok 3



Ak vám injekciu podáva niekto iný, môže takisto použiť zadnú stranu vašich ramien (pozri obrázok 4).

Obrázok 4



Odporúčame meniť miesto injekčného podania každý deň, aby vás miesto podávania nezačalo bolieť.

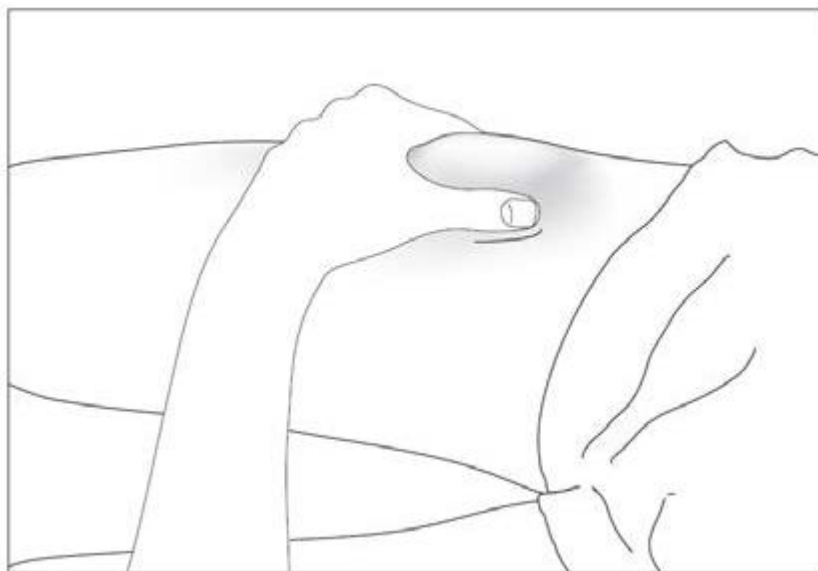
3. krok : Zasuňte injekčnú ihlu

- Jednou rukou jemne zhrňte kožnú riasu v mieste podania injekcie.
- Druhou rukou zasuňte injekčnú ihlu do miesta podania injekcie bez toho, aby ste sa dotkli piestu (pod uhlom 45–90 stupňov) (pozri obrázok 6 a 7).

Ako si mám podať injekciu?

Vydezinfikujte si kožu pomocou alkoholového tampónu a zovrite kožu (bez toho, aby ste ju stláčali) medzi palec a ukazovák (pozri obrázok 5).

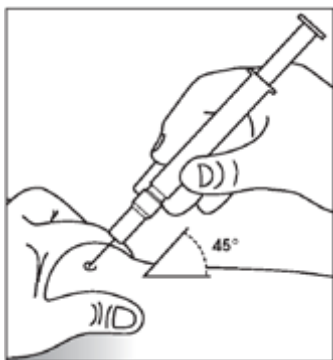
Obrázok 5



Naplnená striekačka bez bezpečnostného krytu ihly

- a. Ihlu zaved'te celú do kože, ako vám predtým ukázala vaša zdravotná sestra alebo lekár (pozri obrázok 6)
- b. Zľahka potiahnite piest a uistite sa, že ste ihlu nezaviedli do krvnej cievy. Ak sa v striekačke objaví krv, ihlu vytiahnite a opäť zaved'te na inom mieste.
- c. Kožu držte stále zovretú a pomaly a s konštantným tlakom stláčajte piest, až kým si nepodáte celú dávku a piest sa už nebude dať viac stlačiť. Neprestávajte stláčať piest!
- d. Podajte iba dávku, ktorú vám predpísal váš lekár.
- e. Po vstreknutí roztoku vytiahnite ihlu a zároveň stále tlačte na piest a potom uvoľnite stlačenú kožu.
- f. Striekačku vyhod'te do odpadného kontajneru. Každá injekčná striekačka je určená len na jedno použitie.

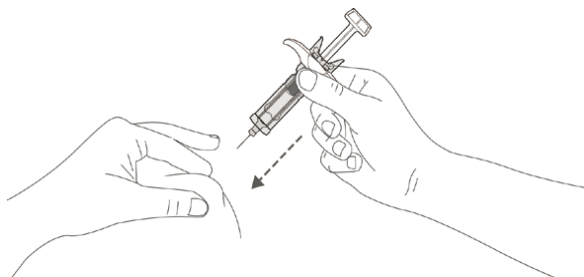
Obrázok 6



Naplnená striekačka s bezpečnostným krytom ihly

1. Vpichnete ihlu úplne do kože, ako vám to ukázala vaša zdravotná sestra alebo lekár.
2. Zľahka potiahnite piest, aby ste skontrolovali, či ste neprepichli krvnú cievu. Ak uvidíte krv v injekčnej striekačke, vytiahnite ihlu z miesta podania a znova ju vpichnete na iné miesto. Podajte iba dávku, ktorú vám predpísal váš lekár, podľa nižšie uvedených pokynov.

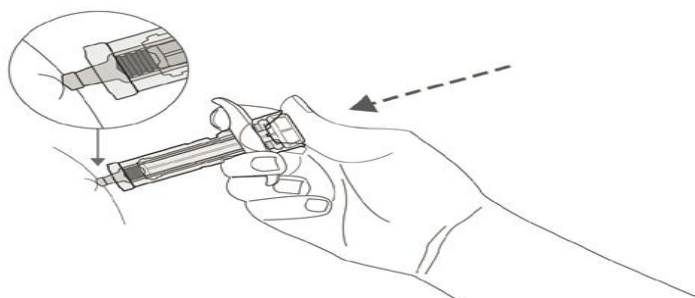
Obrázok 7



4. krok: Podanie injekcie

Položte palec na hlavu piestu. Stláčajte piest a na konci podávania injekcie **pevne zatlačte**, aby ste sa uistili, že ste vyprázdнили celý obsah injekčnej striekačky (pozri obrázok 8). Kožu bezpečne držte, kým nie je ukončené podávanie injekcie.

Obrázok 8



5. krok: Ochrana pred poranením injekčnou ihlou

Keď je piest úplne stlačený, aktivuje sa bezpečnostný systém:

- Injekčnú striekačku držte pevne a pomaly uvoľnite palec z hlavy piestu.
- Piest sa po uvoľnení palca posunie hore a pružina zatiahne injekčnú ihlu do bezpečnostného krytu injekčnej ihly (pozri obrázok 9).

Obrázok 9



Nezabudnite

Ak máte akékoľvek problémy, bez obáv požiadajte svojho lekára alebo zdravotnú sestru o pomoc alebo radu.

Likvidácia použitých striekačiek

Bezpečnostný kryt ihly bráni poraneniu hrotom ihly po použití, preto nie sú nutné žiadne špeciálne bezpečnostné opatrenia. Striekačku zlikvidujte podľa pokynov vášho lekára, sestry alebo lekárnika.

Ak použijete viac Accofilu, ako máte

Nezvyšujte dávku, ktorú vám váš lekár predpísal. Ak si myslíte, že si podali viac, ako máte, obráťte sa na svojho lekára, len čo je to možné.

Ak zabudnete použiť Accofil

Ak ste vynechali injekciu alebo ste si podali príliš málo, obráťte sa čo najskôr na svojho lekára. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili akúkoľvek vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Počas liečby **povedzte ihneď svojmu lekárovi:**

- ak máte alergickú reakciu vrátane slabosti, poklesu krvného tlaku, sťaženého dýchania, opuchu tváre (anafylaxia), kožnej vyrážky, svrbivej vyrážky (urtikária), opuchu tváre, pier, úst, jazyka alebo hrdla (angioedém) a dýchavičnosti (dyspnoe).
- ak máte kašeľ, horúčku a sťažené dýchanie (dyspnoe), pretože to môže byť znak syndrómu akútnej respiračnej tiesne (ARDS).
- ak u vás dôjde k poškodeniu obličiek (glomerulonefritíde). Poškodenie obličiek sa pozorovalo u pacientov, ktorí dostávali filgrastim. Ak máte opuchnutú tvár alebo členky, krv v moči alebo moč sfarbený dohnedá alebo si všimnete, že močíte menej ako zvyčajne, ihneď kontaktujte svojho lekára.
- ak máte bolesť v ľavej hornej časti brucha, bolesť pod ľavým hrudným rebrom alebo bolesť v hornej časti ramena, pretože môže nastať problém so slezinou (zväčšená slezina [splenomegália] alebo natrhnutie sleziny).
- ak sa liečite na závažnú chronickú neutropéniu a máte krv v moči (hematúria). Ak sa u vás vyskytne tento vedľajší účinok alebo ak máte v moči bielkoviny (proteinúria), váš lekár môže pravidelne vyšetrovať váš moč.
- ak máte ktorýkoľvek z nasledovných vedľajších účinkov alebo kombináciu nasledovných vedľajších účinkov: opuch alebo zdurení, ktoré môžu súvisieť s menej častým močením, dýchacie ťažkosti, opuch brucha a pocit plnosti a celkový pocit únavy. Tieto príznaky sa zvyčajne vyvíjajú v rýchлом tempe.

Môžu to byť príznaky vyskytujúceho sa ochorenia nazývaného „syndróm kapilárneho presakovania“, ktorý spôsobuje vytekajú krvi z malých krvných ciev do tela a vyžaduje si bezodkladnú lekársku

pomoc.

- Ak máte kombináciu niektorého z nasledujúcich príznakov:

- horúčka, triaška alebo pocit veľkého chladu, vysoká srdcová frekvencia, zmätenosť alebo dezorientácia, dýchavičnosť, extrémna bolesť alebo nepríjemné pocity a lepkavá alebo spotená koža.

Mohli by to byť príznaky stavu nazývaného „sepsa“ (tiež nazvaný „otrava krvi“), čo je závažná infekcia so zápalovou odpoveďou celého tela, ktorá môže byť život ohrozujúca a vyžaduje naliehavú lekársku pomoc.

Častým vedľajším účinkom používania Accofilu je bolesť svalov alebo kostí (muskuloskeletálna bolesť), ktorú možno utíšiť užívaním štandardných liekov na úľavu bolesti (analgetiká). U pacientov podstupujúcich transplantáciu kmeňových buniek alebo kostnej drene sa môže vyskytnúť reakcia štepu proti hostiteľovi (GvHD) – toto je reakcia buniek darcu voči pacientovi, ktorý dostal transplantát; znaky a príznaky zahŕňajú vyrážky na dlaniach rúk alebo chodidlách nôh a vredy a ranky v ústach, črevách, pečeni, pokožke alebo očiach, pľúcach, pošve a kĺboch.

U zdravých darcov kmeňových buniek možno pozorovať zvýšený počet bielych krviniek (leukocytóza) a pokles počtu trombocytov, to znižuje schopnosť zrážania krvi (trombocytopenia) a váš lekár to bude sledovať.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť viac než 1 z 10 ľudí):

u pacientov s nádorovým ochorením

- vracanie
- nevoľnosť
- neobvyklé vypadávanie alebo rednutie vlasov (alopécia)
- únava (vyčerpanosť)
- bolestivosť a opuch slizníc zažívacieho traktu od úst po konečník (zápal slizníc)
- pokles počtu trombocytov, čo znižuje schopnosť zrážania krvi (trombocytopenia)
- nízky počet červených krviniek (anémia)
- horúčka (pyrexia)
- bolesť hlavy
- hnačka

Časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí):

- zápal pľúc (bronchitída)
- infekcia horných dýchacích ciest
- infekcia močových ciest
- znížená chuť do jedla
- problémy so spánkom (nespavosť)
- závrat
- znížený pocit citlivosti, najmä v koži (hypoestézia)
- mravčenie alebo znecitlivenie rúk alebo nôh (parestézia)
- nízky krvný tlak (hypotenzia)
- vysoký krvný tlak (hypertenzia)
- kašeľ
- vykašliavanie krvi (hemoptýza)
- bolesť v ústach a hrdle (orofaryngálna bolesť)
- krvácanie z nosa (epistaxia)
- zápcha
- bolesť v ústach
- zväčšenie pečene (hepatomegália)
- vyrážka
- začervenanie kože (erytém)
- svalový kŕč
- bolesť pri močení (dysúria)
- bolesť na hrudi
- bolesť
- celková slabosť (asténia)
- celkový pocit nepohody (nevoľnosť)
- opuch rúk a nôh (periférny edém)
- zvýšenie hladiny určitých enzýmov v krvi
- zmeny chemického zloženia krvi
- reakcia na transfúziu

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí):

- zvýšenie počtu bielych krviniek (leukocytóza)
- alergická reakcia (hypersenzitivita)
- odmietnutie transplantovanej kostnej drene (reakcia štepú proti hostiteľovi)
- vysoké hladiny kyseliny močovej v krvi, ktoré môžu spôsobiť dnu (hyperurikémia) (zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi)
- poškodenie pečene spôsobené upchatím malých žíl v pečeni (veno-okluzívna choroba)
- pľúca nefungujú tak, ako by mali, čo spôsobuje dýchavičnosť (respiračné zlyhanie)
- opuch a/alebo tekutina v pľúcach (pľúcny edém)
- zápal pľúc (intersticiálne ochorenie pľúc)
- nezvyčajná röntgenová snímka pľúc (pľúcna infiltrácia)
- krvácanie z pľúc (pľúcne krvácanie)
- nedostatočná absorpcia kyslíka v pľúcach (hypoxia)
- hrboľatá kožná vyrážka (makulopapulárna vyrážka)
- ochorenie spôsobujúce rednutie kostí, čo ich oslabuje, zvyšuje krehkosť a pravdepodobnosť zlomenia (osteoporóza)
- reakcia v mieste vpichu

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí):

- zápal aorty (veľkej krvnej cievy, ktorou prúdi krv zo srdca do tela), pozri časť 2
- silná bolesť v kostiach, na hrudi, v bruchu (kríza kosáčikovitej anémie)
- náhla alergická reakcia ohrozujúca život (anafylaktická reakcia)
- bolesť a opuch kĺbov, podobné dne (pseudodna)
- zmena v tom, ako telo reguluje tekutiny v tele a môže mať za následok opuchy (porucha objemu telesných tekutín)
- zápal krvných ciev v koži (dermálna vaskulitída)
- modrofialovo sfarbené, vystúpené, bolestivé rany na končatinách a niekedy aj na tvári a krku spojené s horúčkou (Sweetsov syndróm)
- zhoršenie reumatoidnej artritídy
- neobvyklá zmena moču
- znížená hustota kostí
- tvorba krvných buniek mimo kostnej drene (extramedulárna hematopoéza)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. AKO UCHOVÁVAŤ ACCOFIL

TENTO LIEK UCHOVÁVAJTE MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ.

NEPOUŽÍVAJTE TENTO LIEK PO DÁTUME EXSPIRÁCIE, KTORÝ JE UVEDENÝ NA ŠKATUĽKE A NA NAPLNENEJ INJEKČNEJ STRIEKAČKE PO EXP. DÁTUM EXSPIRÁCIE SA VZŤAHUJE NA POSLEDNÝ DEŇ V DANOM MESIACI.

UCHOVÁVAJTE V CHLADNIČKE (2 °C - 8 °C). NEUCHOVÁVAJTE V MRAZNIČKE.

Na jedno použitie sa môže naplnená injekčná striekačka vybrať z chladničky a nechať pri izbovej teplote (neprevyšujúcej 25 °C), v rámci času použiteľnosti, maximálne do 15 dní. Po tomto čase sa liek nesmie uložiť späť do chladničky, ale musí sa zlikvidovať.

NAPLNENÚ INJEKČNÚ STRIEKAČKU UCHOVÁVAJTE V ŠKATULKE NA OCHRANU PRED SVETLOM.

NEPOUŽÍVAJTE ACCOFIL AK SI VŠIMNETE, ŽE JE ROZTOK ZAKALENÝ ALEBO JE SFARBENÝ ALEBO AK OBSAHUJE ČASTICE.

NENASADZUJTE KRYT IHLY SPÄŤ NA POUŽITÉ IHLY, PRETOŽE SA MÔŽETE NEČAKANE PICHNÚŤ. LIEKY SA NESMÚ LIKVIDOVAŤ ODPADOVOU VODOU ALEBO DOMOVÝM ODPADOM. NEPOUŽITÝ LIEK VRÁŤTE DO LEKÁRNE. TIETO OPATRENIA POMÔŽU CHRÁNIŤ ŽIVOTNÉ PROSTREDIE.

6. OBSAH BALENIA A ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo obsahuje Accofil

- Liečivo je filgrastim. Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 48 MU (480 mikrogramov) filgrastimu v 0,5 ml, čo zodpovedá 0,96 mg/ml.
- Ďalšie zložky sú kyselina octová, hydroxid sodný, sorbitol (E420), polysorbát 80 a voda na injekciu.

Čo Accofil vyzerá a obsah balenia

Accofil je číry bezfarebný injekčný alebo infúzny roztok v naplnenej injekčnej striekačke, na tele injekčnej striekačky je ciachovanie od 0,1 ml do 1 ml s vytlačenými znakmi 1/40 s injekčnou ihlou. Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 0,5 ml roztoku.

Accofil je dostupný v baleniach obsahujúcich 1, 3, 5, 7 a 10 naplnených injekčných striekačiek, s vopred pripojeným bezpečnostným krytom ihly alebo bez neho a alkoholové tampóny.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Španielsko

Výrobca

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PT /
PL / RO / SE / SI / SK / ES

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica A.E.

Tel: +30 210 7488 821

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v:

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Accofil neobsahuje žiadne konzervačné látky. S ohľadom na možnú mikrobiologickú kontamináciu sú injekčné striekačky Accofil určené len na jednorazové použitie.

Náhodné vystavenie teplotám pod bodom mrazu v rozmedzí do 48 hodín neovplyvní stabilitu Accofilu. Ak vystavenie takýmto teplotám bude trvať dlhšie ako 48 hodín alebo sa tak stane opakovanne, Accofil NESMIE byť použitý.

Do karty pacienta sa má zaznamenať názov podaného lieku (Accofil) a číslo šarže na zlepšenie monitorovania faktorov stimulujúcich kolónie granulocytov.

Accofil sa nesmie riediť s roztokmi chloridu sodného. Tento liek sa nesmie miešať s inými liečivami okrem tých, ktoré sú uvedené nižšie. Nariedený filgrastim je možné adsorbovať na sklo a plastové materiály, okrem nariedenej formy, ako je uvedené nižšie.

Ak je to potrebné, Accofil sa môže zriediť v 5% roztoku glukózy. Zriedenie na konečnú koncentráciu nižšiu než 0,2 MU (2 µg) na ml sa v žiadnom prípade neodporúča.

Pred každým použitím sa má roztok vizuálne skontrolovať. Použiť sa môže iba číry roztok bez častíc.

U pacientov liečených filgrastimom zriedeným na koncentrácii nižšie než 1,5 MU (15 µg) na ml sa má ku konečnej koncentrácii 2 mg/ml pridať ľudský sérový albumín (HSA). Príklad: Do konečného objemu 20 ml injekčného roztoku sa má k celkovej dávke filgrastimu nižšej než 30 MU (300 µg) pridať 0,2 ml roztoku ľudského sérového albumínu s koncentráciou 200 mg/ml (20%).

Po zriedení v 5% roztoku glukózy je Accofil kompatibilný so sklom a rôznymi plastmi vrátane PVC, polyolefínu (kopolymér polypropylénu a polyetylénu) a polypropylénu.

Po nariedení:

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní zriedeného roztoku na infúziu bola preukázaná počas 30 hodín pri teplote 25 °C ± 2 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a obvykle sa nemá presiahnuť 30 hodín pri teplote 25 °C ± 2 °C, pokiaľ zriedenie neprebehlo za kontrolovaných a schválených aseptických podmienok.

Použitie naplnenej striekačky s bezpečnostným krytom ihly.

Bezpečnostný kryt ihly zakrýva ihlu po podaní injekcie a bráni tak poraneniu. Nemá to vplyv na normálnu funkciu striekačky. Stláčajte piest a na konci podávania injekcie **pevne zatlačte**, aby ste sa uistili, že ste vyprázdнили celý obsah injekčnej striekačky. Kožu bezpečne držte, kým nie je ukončené podávanie injekcie. Injekčnú striekačku držte pevne a pomaly uvoľníte palec z hlavy piestu. Piest sa po uvoľnení palca posunie hore a pružina zatiahne injekčnú ihlu do bezpečnostného krytu ihly.

Použitie naplnenej striekačky bez bezpečnostného krytu ihly

Dávku podajte podľa štandardného protokolu.

Nepoužívajte naplnenú injekčnú striekačku, ak spadla na tvrdý povrch.

Likvidácia

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku musí byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

Písomná informácia pre používateľa

Accofil 12 MU/0,2 ml (0,6 mg/ml) injekčný/infúzny roztok v naplnenej injekčnej striekačke filgrastim

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Accofil a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Accofil
3. Ako používať Accofil
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Accofil
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Accofil a na čo sa používa

Čo je Accofil

Accofil je rastový faktor bielych krviniek (faktor stimulujúci kolónie granulocytov) a patrí do skupiny liekov nazývaných cytokíny. Rastové faktory sú bielkoviny, ktoré sa prirodzene vytvárajú v tele, ale na liečebné účely je ich tiež možné vyrobiť biotechnologickým spôsobom. Accofil účinkuje podporovaním kostnej drene, aby tvorila viac bielych krviniek.

Zníženie počtu bielych krviniek (neutropénia) môže nastať z viacerých dôvodov a spôsobí, že sa vaše

telo stane menej schopné bojovať s infekciami. Accofil stimuluje kostnú dreň, aby rýchlo tvorila nové biele krvinky.

Accofil možno použiť:

- na zvýšenie počtu bielych krviniek po chemoterapii na predchádzanie infekciám,
- na zvýšenie počtu bielych krviniek po transplantácii kostnej drene na predchádzanie infekciám,
- pred vysokodávkovou chemoterapiou na podporu kostnej drene, aby tvorila viac kmeňových buniek, ktoré možno zozbierať a podať vám po liečbe. Možno ich odobať vám alebo darcovi. Kmeňové bunky potom pôjdu späť do kostnej drene a budú tvoriť krvinky.
- na zvýšenie počtu bielych krviniek, ak trpíte závažnou chronickou neutropéniou, aby sa predišlo infekciám,
- u pacientov s pokročilou infekciou HIV, ktorým pomôže znížiť riziko infekcií.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Accofil

Nepoužívajte Accofil

- Ak ste alergický na filgrastim alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Accofil, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

Pred začatím liečby informujte svojho lekára, ak máte:

- kosáčikovitú anémiu, Accofil môže spôsobiť krízu kosáčikovitej anémie,
- osteoporózu (ochorenie kostí).

Počas liečby Accofilom informujte okamžite svojho lekára, ak:

- začnete pociťovať bolesť v ľavej hornej časti brucha, bolesť pod ľavým hrudným rebrom alebo bolesť v hornej časti ľavého ramena (môžu to byť príznaky zväčšenej sleziny [splenomegálie] alebo možného prasknutia sleziny),
- si všimnete nezvyčajné krvácanie alebo modriny (môžu byť príznakmi zníženého počtu krvných doštičiek [trombocytopenie], so zníženou schopnosťou zrážania krvi),

- sa u vás vyskytnú náhle príznaky alergie, ako napríklad kožná vyrážka, svrbenie alebo žihľavka na koži, opuch tváre, pier, jazyka alebo iných častí tela, dýchavičnosť, sipot alebo ťažkosti s dýchaním, keďže to môžu byť príznaky vážnej alergickej reakcie (precitlivenosť).
- máte opuchnutú tvár alebo členky, krv v moči alebo moč sfarbený do hneda alebo si všimnete, že močíte menej ako obvykle (glomerulonefritída).

Máte zápal aorty (veľkej krvnej cievy, ktorou prúdi krv zo srdca do tela), to bolo v zriedkavých prípadoch zaznamenané u pacientov s rakovinou a zdravých darcov. Medzi príznaky patrí horúčka, bolesť brucha, nevoľnosť, bolesť chrbta a zvýšená hladina zápalových markerov. Ak sa u vás vyskytnú tieto príznaky, obráťte sa na svojho lekára.

Strata odpovede na filgrastím

Ak u vás dôjde k strate alebo neschopnosti udržať odpoveď na liečbu filgrastímom, váš lekár vyšetří dôvody, ako aj možnú tvorbu protilátok, ktoré neutralizujú aktivitu filgrastímu.

Váš lekár vás môže chcieť dôkladne sledovať, pozri časť 4 v písomnej informácii pre používateľa.

Ak ste pacient so závažnou chronickou neutropéniou, môže u vás existovať riziko vzniku rakoviny krvi (leukémie, myelodysplastického syndrómu [MDS]). Porozprávajte sa so svojím lekárom o rizikách vzniku rakoviny krvi a o tom, aké vyšetrenia sú potrebné vykonať. Ak u vás dôjde k vzniku rakoviny krvi, alebo je pravdepodobné, že k nemu dôjde, nepoužívajte Accofil, pokiaľ neobdržíte od svojho lekára iné pokyny.

Ak ste darcom kmeňových buniek, musíte byť vo veku od 16 do 60 rokov.

Buďte zvlášť opatrný pri používaní iných liekov stimulujúcich biele krvinky.

Accofil patrí do skupiny liekov stimulujúcich tvorbu bielych krviniek. Váš ošetrojúci lekár musí vždy zaznamenať presný názov lieku, ktorý užívate.

Iné lieky a Accofil

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Accofil sa neskúmal u tehotných alebo u dojčiacich žien.

Je dôležité, aby ste povedali svojmu lekárovi, ak:

- ste tehotná alebo dojčíte,
- si myslíte, že môžete byť tehotná, alebo
- plánujete otehotnieť.

Ak otehotníte počas liečby Accofilom, informujte o tom svojho lekára.

Ak vám lekár nepovedal inak, musíte prestať dojčiť, ak používate Accofil.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Accofil môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Tento liek môže spôsobovať závraty. Odporúča sa pred vedením vozidiel a obsluhovaním strojov počkať, aby ste zistili, ako sa po podaní Accofilu budete cítiť.

Accofil obsahuje sorbitol a sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v naplnenej injekčnej striekačke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Accofil obsahuje sorbitol

Tento liek obsahuje 50 mg sorbitolu v každom ml. Sorbitol je zdrojom fruktózy. Ak vy (alebo vaše dieťa) máte dedičnú neznášanlivosť fruktózy (skratka HFI, z anglického hereditary fructose intolerance), zriedkavé genetické ochorenie, vy (alebo vaše dieťa) nesmiete dostať tento liek. Pacienti s HFI nevedia rozložiť (spracovať) fruktózu, čo môže spôsobiť závažné vedľajšie účinky.

Ak vy (alebo vaše) dieťa máte HFI alebo vaše dieťa už viac nemôže prijímať sladké jedlá alebo nápoje, pretože pociťuje nevoľnosť, vracia, alebo má nepríjemné pocity ako napríklad nafukovanie, žalúdočné kŕče, alebo hnačku, musíte to oznámiť svojmu lekárovi predtým, ako dostanete tento liek.

Alergia na prírodnú gumu (latex). Kryt ihly naplnenej injekčnej striekačky obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu), ktorá môže vyvolať závažnú alergickú reakciu.

3. Ako používať Accofil

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ako sa Accofil podáva a koľko ho mám použiť?

Accofil sa väčšinou podáva denne ako injekcia do tkaniva tesne pod kožu (známe ako subkutánná injekcia). Môže sa tiež podávať denne ako pomalá injekcia do žily (známe ako intravenózna injekcia). Obvyklá dávka závisí od vášho ochorenia a telesnej hmotnosti. Váš lekár vám povie, koľko Accofilu máte použiť.

Pacienti podstupujúci transplantáciu kostnej drene po chemoterapii:

Normálne dostanete prvú dávku Accofilu aspoň 24 hodín po chemoterapii a aspoň 24 hodín po transplantácii kostnej drene.

Vy, alebo osoby, ktoré sa o vás starajú, sa môžete naučiť, ako podávať subkutánnu injekciu, takže môžete s liečbou pokračovať doma. Nemali by ste sa o to ale pokúšať, kým nebudete najprv zaškolený/zaškolená vaším poskytovateľom zdravotnej starostlivosti.

Ako dlho budem musieť používať Accofil?

Accofil budete musieť používať, kým nebude váš počet bielych krviniek normálny. Budú sa vykonávať bežné krvné testy na monitorovanie počtu bielych krviniek v tele. Váš lekár vám povie, ako dlho máte Accofil používať.

Použitie u detí

Accofil sa používa na liečbu detí, ktoré sú liečené chemoterapiou alebo ktoré trpia závažne nízkym počtom bielych krviniek (neutropénia). Dávkovanie u detí, ktoré dostávajú chemoterapiu, je rovnaké ako u dospelých.

Pokyny na samopodanie injekcie

Táto časť obsahuje informácie o tom, ako si máte sám/sama podať injekciu Accofilu. Je dôležité, aby ste sa nepokúšali podať si injekciu sám/sama bez predošlej inštrukcie od vášho lekára alebo zdravotnej sestry. Ak si nie ste istý podaním injekcie alebo máte akékoľvek otázky, poraďte sa, prosím, so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Ako si podám injekciu Accofilu sám/sama?

Injekciu budete podávať do tkaniva kúsok pod kožou. Nazýva sa to podkožná injekcia. Injekcie si budete musieť podávať každý deň približne v rovnakú dobu.

Potrebné vybavenie

Na samopodanie podkožnej injekcie budete potrebovať:

- novú naplnenú injekčnú striekačku Accofil,
- alkoholový tampón alebo niečo podobné.

Čo mám urobiť pred samopodaním podkožnej injekcie Accofilu?

Kryt ihly musí zostať na striekačke, až kým nebudete pripravený/á.

- a. Naplnenú injekčnú striekačku Accofil vyberte z chladničky.
- b. Skontrolujte dátum spotreby na štítku naplnenej striekačky (EXP). Nepoužívajte, ak uplynul posledný deň uvádzaného mesiaca alebo ak bol prípravok skladovaný mimo chladničky dlhšie ako 15 dní či došlo k expirácii iným spôsobom.
- c. Skontrolujte vzhľad Accofilu. Musí to byť číra a bezfarebná tekutina. Ak v ňom nájdete čiastočky, nepoužívajte ho.
- d. Naplnenú injekčnú striekačku nechajte približne 30 minút voľne ohriať na izbovú teplotu alebo jemne podržte naplnenú injekčnú striekačku niekoľko minút v ruke. To umožní pohodlnejšie podanie injekcie. Nezohrievajte Accofil žiadnym iným spôsobom (**nezohrievajte** ho napríklad v mikrovlnnej rúre ani v teplej vode).
- e. **Dôkladne si umyte ruky.**
- f. Nájdite si pohodlný, dobre osvetlený, čistý povrch a umiestnite všetky potrebné pomôcky (naplnenú injekčnú striekačku Accofil a alkoholový tampón) na dosah.

Ako si pripravím Accofil na injekčné podanie?

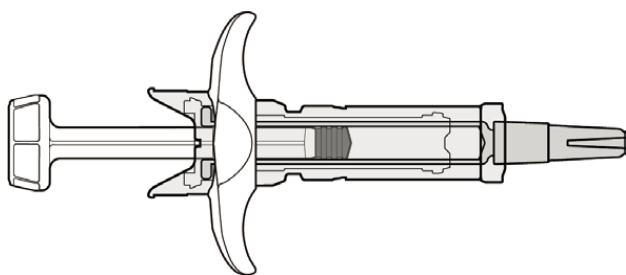
Pred injekčným podaním Accofilu musíte postupovať nasledovne:

Nepoužívajte naplnenú injekčnú striekačku, ak spadla na tvrdý povrch.

1. krok : Skontrolujte integritu injekčnej striekačky

Uistite sa, že injekčná striekačka nie je porušená/poškodená. Nepoužívajte výrobok, ak spozorujete akékoľvek známky poškodenie (poškodenie injekčnej striekačky alebo bezpečnostného krytu injekčnej ihly) alebo uvoľnené časti a, ak je bezpečnostný kryt injekčnej ihly pred použitím v bezpečnostnej polohe, ako je znázornené na obrázku 9, pretože to znamená, že injekčná striekačka už bola použitá. Injekčnú striekačku nepoužívajte, ak vzhľadovo neodpovedá injekčnej striekačke na obrázku 1. V takomto prípade injekčnú striekačku vložte do nádoby na biologický odpad (na ostré predmety).

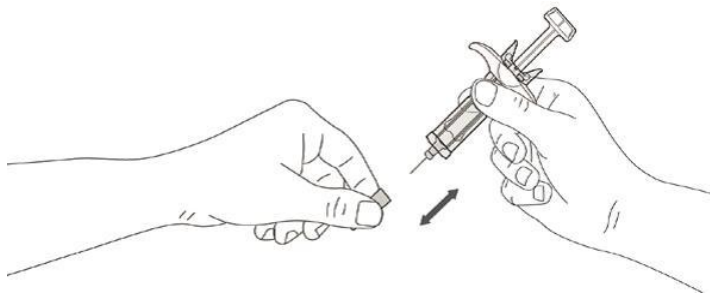
Obrázok 1



2. krok : Odstráňte kryt injekčnej ihly

1. Odstráňte ochranný kryt injekčnej ihly, ako je znázornené na obrázku 2. Jednou rukou uchopte telo bezpečnostného krytu injekčnej ihly tak, aby injekčná ihla smerovala od vášho tela a aby ste sa nedotkli piestu. Druhou rukou rovno stiahnite kryt injekčnej ihly. Po odstránení uložte kryt injekčnej ihly do nádoby na biologický odpad (na ostré predmety).
2. V naplnenej injekčnej striekačke môžete spozorovať malú vzduchovú bublinku. Túto vzduchovú bublinku netreba pred podaním injekcie odstrániť. Podanie roztoku so vzduchovou bublinkou je neškodné.
3. Striekačka môže obsahovať viac roztoku, ako potrebujete. Podľa stupnice na striekačke odmerajte správnu dávku Accofilu, ktorú vám predpísal lekár. Vystriekajte nadbytočné množstvo roztoku stlačením piestu po číslo (uvedené v ml) na striekačke, ktoré zodpovedá predpísanej dávke.
4. Ešte raz sa uistite, či je v striekačke správna dávka Accofilu.
5. Teraz je naplnená injekčná striekačka pripravená na použitie.

Obrázok 2

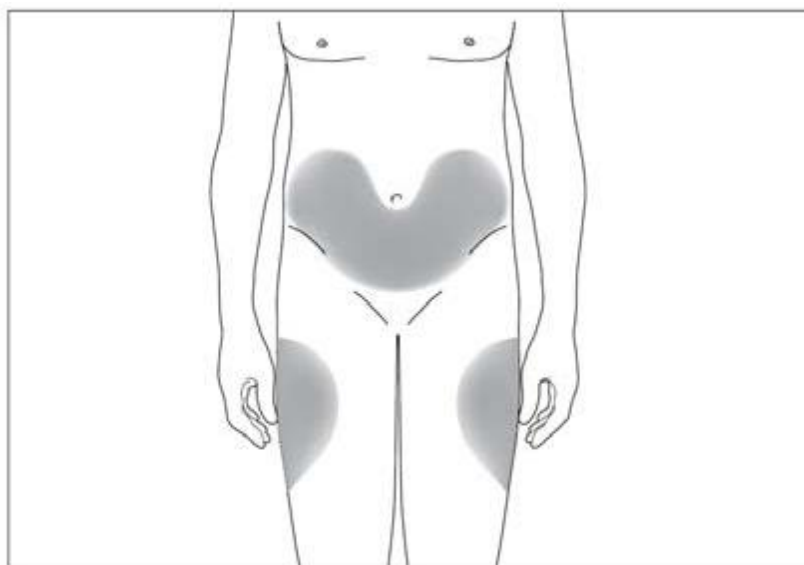


Kam si mám podať injekciu?

Najlepšími miestami na podanie injekcie sú:

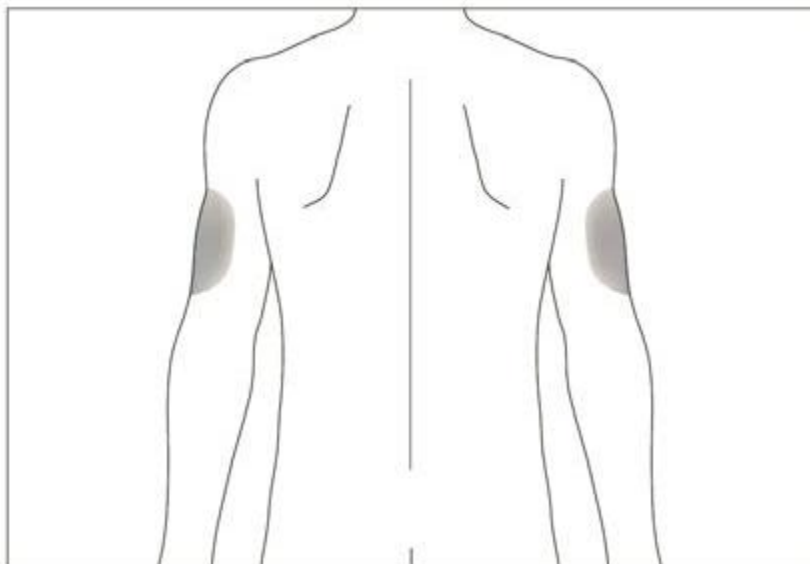
- horné časti stehien a
- brucho, okrem oblasti okolo pupku (pozri obrázok 3).

Obrázok 3



Ak vám injekciu podáva niekto iný, môže takisto použiť zadnú stranu vašich ramien (pozri obrázok 4).

Obrázok 4



Odporúčame meniť miesto injekčného podania každý deň, aby vás miesto podávania nezačalo bolieť.

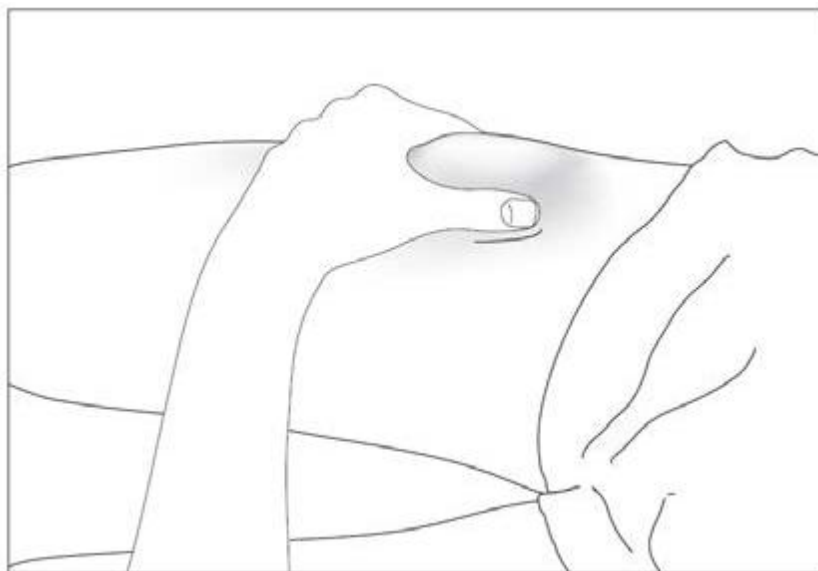
3. krok: Zasuňte injekčnú ihlu

- Jednou rukou jemne zhrňte kožnú riasu v mieste podania injekcie.
- Druhou rukou zasuňte injekčnú ihlu do miesta podania injekcie bez toho, aby ste sa dotkli piestu (pod uhlom 45–90 stupňov) (pozri obrázok 6 a 7).

Ako si mám podať injekciu?

Vydezinfikujte si kožu pomocou alkoholového tampónu a zovrite kožu (bez toho, aby ste ju stláčali) medzi palec a ukazovák (pozri obrázok 5).

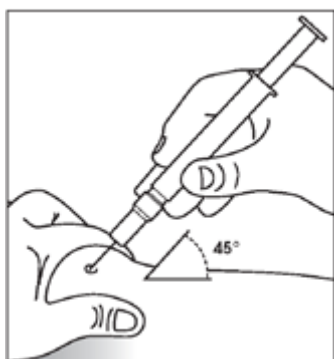
Obrázok 5



Naplnená striekačka bez bezpečnostného krytu ihly

- Ihlu zaved'te celú do kože, ako vám predtým ukázala vaša zdravotná sestra alebo lekár (pozri obrázok 6)
- Zľahka potiahnite piest a uistite sa, že ste ihlu nezaviedli do krvnej cievy. Ak sa v striekačke objaví krv, ihlu vytiahnite a opäť zaved'te na inom mieste.
- Kožu držte stále stlačenú a pomaly a rovnomerne stláčajte piest, až kým si nepodáte celú dávku a piest sa už nebude dať viac stlačiť.. Neprestávajte stláčať piest!
- Podajte iba dávku, ktorú vám predpísal váš lekár.
- Po vstreknutí roztoku vytiahnite ihlu a zároveň stále tlačte na piest a potom uvoľnite stlačenú kožu.
- Striekačku vyhod'te do odpadného kontajneru. Každá injekčná striekačka je určená len na jedno použitie.

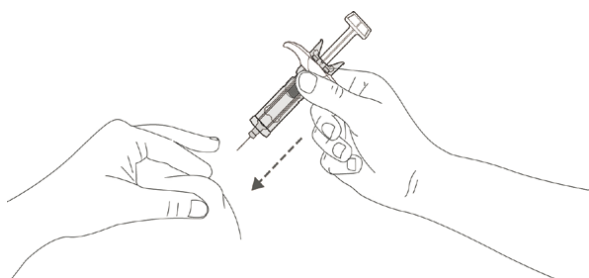
Obrázok 6



Naplnená striekačka s bezpečnostným krytom ihly

- Vpichnete ihlu úplne do kože, ako vám to ukázala vaša zdravotná sestra alebo lekár.
- Zľahka potiahnite piest, aby ste skontrolovali, či ste neprepichli krvnú cievu. Ak uvidíte krv v injekčnej striekačke, vytiahnite ihlu z miesta podania a znova ju vpichnete na iné miesto. Podajte iba dávku, ktorú vám predpísal váš lekár, podľa nižšie uvedených pokynov.

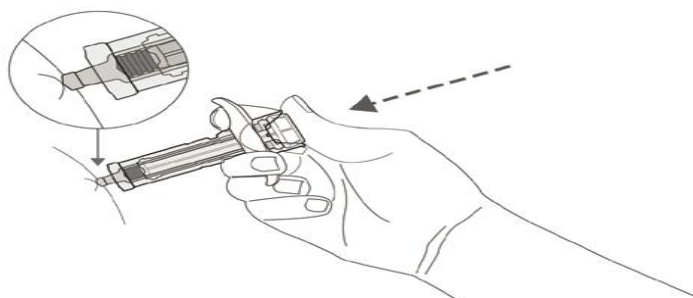
Obrázok 7



4. krok: Podanie injekcie

Položte palec na hlavu piestu. Stláčajte piest a na konci podávania injekcie **pevne zatlačte**, aby ste sa uistili, že ste vyprázdнили celý obsah injekčnej striekačky (pozri obrázok 8). Kožu bezpečne držte, kým nie je ukončené podávanie injekcie.

Obrázok 8

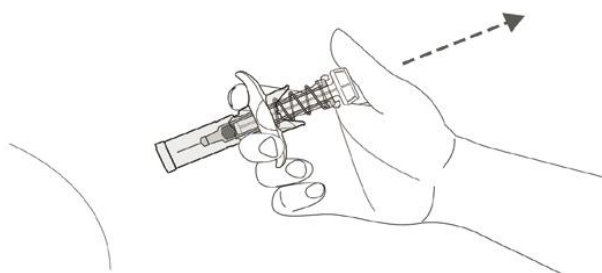


5. krok: Ochrana pred poranením injekčnou ihlou

Keď je piest úplne stlačený, aktivuje sa bezpečnostný systém:

- Injekčnú striekačku držte pevne a pomaly uvoľnite palec z hlavy piestu.
- Piest sa po uvoľnení palca posunie hore a pružina zatiahne injekčnú ihlu do bezpečnostného krytu injekčnej ihly (pozri obrázok 9).

Obrázok 9



Nezabudnite

Ak máte akékoľvek problémy, bez obáv požiadajte svojho lekára alebo zdravotnú sestru o pomoc alebo radu.

Likvidácia použitých striekačiek

Bezpečnostný kryt ihly bráni poraneniu hrotom ihly po použití, preto nie sú nutné žiadne špeciálne bezpečnostné opatrenia. Striekačku zlikvidujte podľa pokynov vášho lekára, sestry alebo lekárnika.

Ak použijete viac Accofilu, ako máte

Nezvyšujte dávku, ktorú vám váš lekár predpísal. Ak si myslíte, že si podali viac, ako máte, obráťte sa na svojho lekára, len čo je to možné.

Ak zabudnete použiť Accofil

Ak ste vynechali injekciu alebo ste si podali príliš málo, obráťte sa čo najskôr na svojho lekára. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili akúkoľvek vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Počas liečby **povedzte ihneď svojmu lekárovi:**

- ak máte alergickú reakciu vrátane slabosti, poklesu krvného tlaku, sťaženého dýchania, opuchu tváre (anafylaxia), kožnej vyrážky, svrbivej vyrážky (urtikária), opuchu tváre, pier, úst, jazyka alebo hrdla (angioedém) a dýchavičnosti (dyspnoe).
- ak máte kašeľ, horúčku a sťažené dýchanie (dyspnoe), pretože to môže byť znak syndrómu akútnej respiračnej tiesne (ARDS).
- ak u vás dôjde k poškodeniu obličiek (glomerulonefritíde). Poškodenie obličiek sa pozorovalo u pacientov, ktorí dostávali filgrastim. Ak máte opuchnutú tvár alebo členky, krv v moči alebo moč sfarbený dohned alebo si všimnete, že močíte menej ako zvyčajne, ihneď kontaktujte svojho lekára.
- ak máte bolesť v ľavej hornej časti brucha, bolesť pod ľavým hrudným rebrom alebo bolesť v hornej časti ramena, pretože môže nastať problém so slezinou (zväčšená slezina [splenomegália] alebo natrhnutie sleziny).
- ak sa liečite na závažnú chronickú neutropéniu a máte krv v moči (hematúria). Ak sa u vás vyskytne tento vedľajší účinok alebo ak máte v moči bielkoviny (proteinúria), váš lekár môže pravidelne vyšetrovať váš moč.
- ak máte ktorýkoľvek z nasledovných vedľajších účinkov alebo kombináciu nasledovných vedľajších účinkov: opuch alebo zdurenie, ktoré môžu súvisieť s menej častým močením, dýchacie ťažkosti, opuch brucha a pocit plnosti a celkový pocit únavy. Tieto príznaky sa zvyčajne vyvíjajú v rýchлом tempe.

Môžu to byť príznaky vyskytujúceho sa ochorenia nazývaného „syndróm kapilárneho presakovania“, ktorý spôsobuje vytekanie krvi z malých krvných ciev do tela a vyžaduje si bezodkladnú lekársku pomoc.

- Ak máte kombináciu niektorého z nasledujúcich príznakov:

- horúčka, triaška alebo pocit veľkého chladu, vysoká srdcová frekvencia, zmätenosť alebo dezorientácia, dýchavičnosť, extrémna bolesť alebo nepríjemné pocity a lepkavá alebo spenená koža.

Mohli by to byť príznaky stavu nazývaného „sepsa“ (tiež nazvaný „otrava krvi“), čo je závažná infekcia so zápalovou odpoveďou celého tela, ktorá môže byť život ohrozujúca a vyžaduje naliehavú lekársku pomoc.

Častým vedľajším účinkom používania Accofilu je bolesť svalov alebo kostí (muskuloskeletálna bolesť), ktorú možno utíšiť užívaním štandardných liekov na úľavu bolesti (analgetiká). U pacientov podstupujúcich transplantáciu kmeňových buniek alebo kostnej drene sa môže vyskytnúť reakcia štepu proti hostiteľovi (GvHD) – toto je reakcia buniek darcu voči pacientovi, ktorý dostal transplantát; znaky a príznaky zahŕňajú vyrážky na dlaniach rúk alebo chodidlách nôh a vrede a ranky v ústach, črevách, pečeni, pokožke alebo očiach, pľúcach, pošve a kĺboch.

U zdravých darcov kmeňových buniek možno pozorovať zvýšený počet bielych krviniek (leukocytóza) a pokles počtu trombocytov, čo znižuje schopnosť zrážania krvi (trombocytopenia) a váš lekár to bude sledovať.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť viac než 1 z 10 ľudí):

- vracanie
- nevoľnosť
- neobvyklé vypadávanie alebo rednutie vlasov (alopécia)
- únava (vyčerpanosť)
- bolestivosť a opuch slizníc zažívacieho traktu od úst po konečník (zápal slizníc)
- pokles počtu trombocytov, čo znižuje schopnosť zrážania krvi (trombocytopenia)
- nízky počet červených krviniek (anémia)
- horúčka (pyrexia)
- bolesť hlavy
- hnačka

Časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí):

- zápal pľúc (bronchitída)
- infekcia horných dýchacích ciest
- infekcia močových ciest
- znížená chuť do jedla
- problémy so spánkom (nespavosť)
- závrat
- znížený pocit citlivosti, najmä v koži (hypoestézia)
- mravčenie alebo znecitlivenie rúk alebo nôh (parestézia)
- nízky krvný tlak (hypotenzia)
- vysoký krvný tlak (hypertenzia)
- kašeľ
- vykašliavanie krvi (hemoptýza)
- bolesť v ústach a hrdle (orofaryngálna bolesť)
- krvácanie z nosa (epistaxia)
- zápcha
- bolesť v ústach
- zväčšenie pečene (hepatomegália)
- vyrážka
- začervenanie kože (erytém)
- svalový kŕč
- bolesť pri močení (dysúria)
- bolesť na hrudi
- bolesť
- celková slabosť (asténia)
- celkový pocit nepohody (nevoľnosť)
- opuch rúk a nôh (periférny edém)
- zvýšenie hladiny určitých enzýmov v krvi
- zmeny chemického zloženia krvi
- reakcia na transfúziu

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí):

- zvýšenie počtu bielych krviniek (leukocytóza)
- alergická reakcia (hypersenzitivita)
- odmietnutie transplantovanej kostnej drene (reakcia štepú proti hostiteľovi)
- vysoké hladiny kyseliny močovej v krvi, ktoré môžu spôsobiť dnu (hyperurikémia) (zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi)
- poškodenie pečene spôsobené upchatím malých žíl v pečeni (veno-okluzívna choroba)
- pľúca nefungujú tak, ako by mali, čo spôsobuje dýchavičnosť (respiračné zlyhanie)
- opuch a/alebo tekutina v pľúcach (pľúcny edém)
- zápal pľúc (intersticiálne ochorenie pľúc)
- nezvyčajná röntgenová snímka pľúc (pľúcna infiltrácia)
- krvácanie z pľúc (pľúcne krvácanie)
- nedostatočná absorpcia kyslíka v pľúcach (hypoxia)
- hrboľatá kožná vyrážka (makulopapulárna vyrážka)
- ochorenie spôsobujúce rednutie kostí, čo ich oslabuje, zvyšuje krehkosť a pravdepodobnosť zlomenia (osteoporóza)

- reakcia v mieste vpichu

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí):

- zápal aorty (veľkej krvnej cievy, ktorou prúdi krv zo srdca do tela), pozri časť 2
- silná bolesť v kostiach, na hrudi, v bruchu (kríza kosáčikovitej anémie)
- náhla alergická reakcia ohrozujúca život (anafylaktická reakcia)
- bolesť a opuch kĺbov, podobné dne (pseudodna)
- zmena v tom, ako telo reguluje tekutiny v tele a môže mať za následok opuchy (porucha objemu telesných tekutín)
- zápal krvných ciev v koži (dermálna vaskulitída)
- modrofialovo sfarbené, vystúpené, bolestivé rany na končatinách a niekedy aj na tvári a krku spojené s horúčkou (Sweetsov syndróm)
- zhoršenie reumatoidnej artritídy
- neobvyklá zmena moču
- znížená hustota kostí
- tvorba krvných buniek mimo kostnej drene (extramedulárna hematopoéza)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. AKO UCHOVÁVAŤ ACCOFIL

TENTO LIEK UCHOVÁVAJTE MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ.

NEPOUŽÍVAJTE TENTO LIEK PO DÁTUME EXSPIRÁCIE, KTORÝ JE UVEDENÝ NA ŠKATULKE A NA NAPLNENEJ INJEKČNEJ STRIEKAČKE PO EXP. DÁTUM EXSPIRÁCIE SA VZŤAHUJE NA POSLEDNÝ DEŇ V DANOM MESIACI.

UCHOVÁVAJTE V CHLADNIČKE (2 °C - 8 °C). NEUCHOVÁVAJTE V MRAZNIČKE.

Na jednorazové použitie sa môže naplnená injekčná striekačka vybrať z chladničky a nechať pri izbovej teplote (neprevyšujúcej 25 °C), v rámci času použiteľnosti, maximálne do 15 dní. Po tomto čase sa liek nesmie uložiť späť do chladničky, ale musí sa zlikvidovať.

NAPLNENÚ INJEKČNÚ STRIEKAČKU UCHOVÁVAJTE V ŠKATULKE NA OCHRANU PRED SVETLOM.

NEPOUŽÍVAJTE ACCOFIL AK SI VŠIMNETE, ŽE JE ROZTOK ZAKALENÝ ALEBO JE SFARBENÝ ALEBO AK OBSAHUJE ČASTICE.

NENASADZUJTE KRYT IHLY SPÄŤ NA POUŽITÉ IHLY, PRETOŽE SA MÔŽETE NEČAKANE PICHNÚŤ. LIEKY SA NESMÚ LIKVIDOVAŤ ODPADOVOU VODOU ALEBO DOMOVÝM ODPADOM. NEPOUŽITÝ LIEK VRÁŤTE DO LEKÁRNE. TIETO OPATRENIA POMÔŽU CHRÁNIŤ ŽIVOTNÉ PROSTREDIE.

6. OBSAH BALENIA A ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo obsahuje Accofil

- Liečivo je filgrastim. Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 12 MU (120 mikrogramov) filgrastimu v 0,2 ml, čo zodpovedá 0,6 mg/ml.
- Ďalšie zložky sú kyselina octová, hydroxid sodný, sorbitol (E420), polysorbát 80 a voda na injekciu.

Čo Accofil vyzerá a obsah balenia

Accofil je číry bezfarebný injekčný alebo infúzny roztok v naplnenej injekčnej striekačke, na tele injekčnej striekačky je ciachovanie od 0,1 ml do 1 ml s vytlačenými znakmi 1/40 s injekčnou ihlou. Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 0,2 ml roztoku.

Accofil je dostupný v baleniach obsahujúcich 1, 3, 5, 7 a 10 naplnených injekčných striekačiek, s vopred pripojeným bezpečnostným krytom ihly alebo bez nebo a alkoholové tampóny.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Španielsko

Výrobca

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomińska 50,95-200 Pabianice, Poľsko

Accord Healthcare Single Member S.A.,

64th Km National Road Athens Lamia, Schimatari,

32009, Grécko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PT /
PL / RO / SE / SI / SK / ES

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica A.E.

Tel: +30 210 7488 821

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v:

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Accofil neobsahuje žiadne konzervačné látky. S ohľadom na možnú mikrobiologickú kontamináciu sú injekčné striekačky Accofil určené len na jednorazové použitie.

Náhodné vystavenie teplotám pod bodom mrazu v rozmedzí do 48 hodín neovplyvní stabilitu Accofilu. Ak vystavenie takýmto teplotám bude trvať dlhšie ako 48 hodín alebo sa tak stane opakovane, Accofil NESMIE byť použitý.

Do karty pacienta sa má zaznamenať názov podaného lieku (Accofil) a číslo šarže na zlepšenie monitorovania faktorov stimulujúcich kolónie granulocytov.

Accofil sa nesmie riediť s roztokmi chloridu sodného. Tento liek sa nesmie miešať s inými liečivami okrem tých, ktoré sú uvedené nižšie. Nariedený filgrastim je možné adsorbovať na sklo a plastové materiály, okrem nariedenej formy, ako je uvedené nižšie.

Ak je to potrebné, Accofil sa môže zriediť v 5% roztoku glukózy. Zriedenie na konečnú koncentráciu nižšiu než 0,2 MU (2 µg) na ml sa v žiadnom prípade neodporúča.

Pred každým použitím sa má roztok vizuálne skontrolovať. Použiť sa môže iba číry roztok bez častíc.

U pacientov liečených filgrastimom zriedeným na koncentrácii nižšie než 1,5 MU (15 µg) na ml sa má ku konečnej koncentrácii 2 mg/ml pridať ľudský sérový albumín (HSA). Príklad: Do konečného objemu 20 ml injekčného roztoku sa má k celkovej dávke filgrastimu nižšej než 30 MU (300 µg) pridať 0,2 ml roztoku ľudského sérového albumínu s koncentráciou 200 mg/ml (20%).

Po zriedení v 5% roztoku glukózy je Accofil kompatibilný so sklom a rôznymi plastmi vrátane PVC, polyolefínu (kopolymér polypropylénu a polyetylénu) a polypropylénu.

Po nariedení

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní zriedeného roztoku na infúziu bola preukázaná počas 30 hodín pri teplote 25 °C ± 2 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a obvykle sa nemá presiahnuť 30 hodín pri teplote 25 °C ± 2 °C, pokiaľ zriedenie neprebehlo za kontrolovaných a schválených aseptických podmienok.

Použitie naplnenej striekačky s bezpečnostným krytom ihly.

Bezpečnostný kryt ihly zakrýva ihlu po podaní injekcie a bráni tak poraneniu. Nemá to vplyv na normálnu funkciu striekačky. Stláčajte piest a na konci podávania injekcie **pevne zatlačte**, aby ste sa uistili, že ste vyprázdniť celý obsah injekčnej striekačky. Kožu bezpečne držte, kým nie je ukončené podávanie injekcie. Injekčnú striekačku držte pevne a pomaly uvoľníte palec z hlavy piestu. Piest sa po uvoľnení palca posunie hore a pružina zatiahne injekčnú ihlu do bezpečnostného krytu ihly.

Použitie naplnenej striekačky bez bezpečnostného krytu ihly

Dávku podajte podľa štandardného protokolu.

Nepoužívajte naplnenú injekčnú striekačku, ak spadla na tvrdý povrch.

Likvidácia

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku musí byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

Písomná informácia pre používateľa

Accofil 70 MU/0,73 ml (0,96 mg/ml) injekčný/infúzny roztok v naplnenej injekčnej striekačke

filgrastim

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Accofil a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Accofil
3. Ako používať Accofil
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Accofil
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Accofil a na čo sa používa

Čo je Accofil

Accofil je rastový faktor bielych krviniek (faktor stimulujúci kolónie granulocytov) a patrí do skupiny liekov nazývaných cytokíny. Rastové faktory sú bielkoviny, ktoré sa prirodzene vytvárajú v tele, ale na liečebné účely je ich tiež možné vyrobiť biotechnologickým spôsobom. Accofil účinkuje podporovaním kostnej drene, aby tvorila viac bielych krviniek.

Zníženie počtu bielych krviniek (neutropénia) môže nastať z viacerých dôvodov a spôsobí, že sa vaše telo stane menej schopné bojovať s infekciami. Accofil stimuluje kostnú dreň (tkanivo, v ktorom sa tvoria nové krvinky), aby rýchlo tvorila nové biele krvinky.

Accofil možno použiť:

- na zvýšenie počtu bielych krviniek po chemoterapii na predchádzanie infekciám,
- na zvýšenie počtu bielych krviniek po transplantácii kostnej drene na predchádzanie infekciám,
- pred vysokodávkovou chemoterapiou na podporu kostnej drene, aby tvorila viac kmeňových buniek, ktoré možno zozbierať a podať vám po liečbe. Možno ich odobať vám alebo darcovi. Kmeňové bunky potom pôjdu späť do kostnej drene a budú tvoriť krvinky.
- na zvýšenie počtu bielych krviniek, ak trpíte závažnou chronickou neutropéniou, aby sa predišlo infekciám,
- u pacientov s pokročilou infekciou HIV, ktorým pomôže znížiť riziko infekcií.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Accofil

Nepoužívajte Accofil

- Ak ste alergický (na filgrastim alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Accofil, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

Pred začatím liečby informujte svojho lekára, ak máte:

- kosáčikovitú anémiu, Accofil môže spôsobiť krízu kosáčikovitej anémie,
- osteoporózu (ochorenie kostí).

Počas liečby Accofilom informujte okamžite svojho lekára, ak:

- začnete pociťovať bolesť v ľavej hornej časti brucha, bolesť pod ľavým hrudným rebrom alebo bolesť v hornej časti ľavého ramena (môžu to byť príznaky zväčšenej sleziny [splenomegálie] alebo možného prasknutia sleziny),

- si všimnete nezvyčajné krvácanie alebo modriny (môžu byť príznakmi zníženého počtu krvných doštičiek [trombocytopénie], so znížením zrážavej schopnosti krvi),
- sa u vás vyskytnú náhle príznaky alergie, ako napríklad kožná vyrážka, svrbenie alebo žihľavka na koži, opuch tváre, pier, jazyka alebo iných častí tela, dýchavičnosť, sipot alebo ťažkosti s dýchaním, keďže to môžu byť príznaky vážnej alergickej reakcie (precitlivenosť).
- máte opuchnutú tvár alebo členky, krv v moči alebo moč sfarbený dohnedá alebo si všimnete, že močíte menej ako obvykle (glomerulonefritída).

Máte zápal aorty (veľkej krvnej cievy, ktorou prúdi krv zo srdca do tela), to bolo v zriedkavých prípadoch zaznamenané u pacientov s rakovinou a zdravých darcov. Medzi príznaky patrí horúčka, bolesť brucha, nevoľnosť, bolesť chrbta a zvýšená hladina zápalových markerov. Ak sa u vás vyskytnú tieto príznaky, obráťte sa na svojho lekára.

Strata odpovede na filgrastím

Ak u vás dôjde k strate alebo neschopnosti udržať odpoveď na liečbu filgrastímom, váš lekár vyšetrí dôvody, ako aj možnú tvorbu protilátok, ktoré neutralizujú aktivitu filgrastímu.

Váš lekár vás môže chcieť dôkladne sledovať, pozri časť 4 v písomnej informácii pre používateľa.

Ak ste pacient so závažnou chronickou neutropéniou, môže u vás existovať riziko vzniku rakoviny krvi (leukémie, myelodysplastického syndrómu [MDS]). Porozprávajte sa so svojím lekárom o rizikách vzniku rakoviny krvi a o tom, aké vyšetrenia sú potrebné vykonať. Ak u vás dôjde k vzniku rakoviny krvi, alebo je pravdepodobné, že k nemu dôjde, nepoužívajte Accofil, pokiaľ neobdržíte od svojho lekára iné pokyny.

Ak ste darcom kmeňových buniek, musíte byť vo veku od 16 do 60 rokov.

Buďte zvlášť opatrný pri používaní iných liekov stimulujúcich biele krvinky.

Accofil patrí do skupiny liekov stimulujúcich tvorbu bielych krviniek. Váš ošetrojúci lekár musí vždy zaznamenať presný názov lieku, ktorý užívate.

Iné lieky a Accofil

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Accofil sa neskúmal u tehotných alebo u dojčiacich žien.

Je dôležité, aby ste povedali svojmu lekárovi, ak:

- ste tehotná alebo dojčíte,
- si myslíte, že môžete byť tehotná, alebo
- plánujete otehotnieť.

Ak otehotníte počas liečby Accofilom, informujte o tom svojho lekára.

Ak vám lekár nepovedal inak, musíte prestať dojčiť, ak používate Accofil.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Accofil môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Tento liek môže spôsobovať závraty. Odporúča sa pred vedením vozidiel

a obsluhovaním strojov počkať, aby ste zistili, ako sa po podaní Accofilu budete cítiť.

Accofil obsahuje sorbitol a sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v naplnenej injekčnej striekačke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Accofil obsahuje sorbitol

Tento liek obsahuje 50 mg sorbitolu v každom ml. Sorbitol je zdrojom fruktózy. Ak vy (alebo vaše dieťa) máte dedičnú neznášanlivosť fruktózy (skratka HFI, z anglického hereditary fructose intolerance), zriedkavé genetické ochorenie, vy (alebo vaše dieťa) nesmiete dostať tento liek. Pacienti s HFI nevedia rozložiť (spracovať) fruktózu, čo môže spôsobiť závažné vedľajšie účinky.

Ak vy (alebo vaše) dieťa máte HFI alebo vaše dieťa už viac nemôže prijímať sladké jedlá alebo nápoje, pretože pociťuje nevoľnosť, vracia, alebo má nepríjemné pocity ako napríklad nafukovanie, žalúdočné kŕče, alebo hnačku, musíte to oznámiť svojmu lekárovi predtým, ako dostanete tento liek.

Alergia na prírodnú gumu (latex). Kryt ihly naplnenej injekčnej striekačky obsahuje suchú prírodnú gumu (derivát latexu), ktorá môže vyvolať závažnú alergickú reakciu.

3. Ako používať Accofil

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Množstvo Accofilu, ktoré potrebujete, bude závisieť od ochorenia, kvôli ktorému Accofil užívate, a od vašej telesnej hmotnosti.

Ako sa Accofil podáva a koľko ho mám použiť?

Accofil sa väčšinou podáva denne ako injekcia do tkaniva tesne pod kožu (známe ako subkutánna injekcia). Môže sa tiež podávať denne ako pomalá injekcia do žily (známe ako intravenózna injekcia). Obvyklá dávka závisí od vášho ochorenia a telesnej hmotnosti. Váš lekár vám povie, koľko Accofilu máte použiť.

Pacienti podstupujúci transplantáciu kostnej drene po chemoterapii:

Normálne dostanete prvú dávku Accofilu aspoň 24 hodín po chemoterapii a aspoň 24 hodín po transplantácii kostnej drene.

Vy, alebo osoby, ktoré sa o vás starajú, sa môžete naučiť, ako podávať subkutánnu injekciu, takže môžete s liečbou pokračovať doma. Nemali by ste sa o to ale pokúšať, kým nebudete najprv zaškolený/zaškolená vaším poskytovateľom zdravotnej starostlivosti.

Ako dlho budem musieť používať Accofil?

Accofil budete musieť používať, kým nebude váš počet bielych krviniek normálny. Budú sa vykonávať bežné krvné testy na monitorovanie počtu bielych krviniek v tele. Váš lekár vám povie, ako dlho máte Accofil používať.

Použitie u detí

Accofil sa používa na liečbu detí, ktoré sú liečené chemoterapiou alebo ktoré trpia závažne nízkym počtom bielych krviniek (neutropénia). Dávkovanie u detí, ktoré dostávajú chemoterapiu, je rovnaké ako u dospelých.

Pokyny na samo podanie injekcie

Táto časť obsahuje informácie o tom, ako si máte sám/sama podať Accofil u. Je dôležité, aby ste sa nepokúšali podať si injekciu sám/sama bez predošlej inštrukcie od vášho lekára alebo zdravotnej sestry. Ak si nie ste istý podaním injekcie alebo máte akékoľvek otázky, poraďte sa, prosím, so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Ako si podám injekciu Accofilu sám/sama?

Injekciu budete podávať do tkaniva kúsok pod kožou. Nazýva sa to podkožná injekcia. Injekcie si budete musieť podávať každý deň približne v rovnakú dobu.

Potrebné vybavenie

Na samopodanie podkožnej injekcie budete potrebovať:

- novú naplnenú injekčnú striekačku Accofil,
- alkoholový tampón alebo niečo podobné.

Čo mám urobiť pred samopodaním podkožnej injekcie Accofilu?

Kryt ihly musí zostať na striekačke, až kým nebudete pripravený/á.

- Naplnenú injekčnú striekačku Accofil vyberte z chladničky.
- Skontrolujte dátum spotreby na štítku naplnenej striekačky (EXP). Nepoužívajte, ak uplynul posledný deň uvádzaného mesiaca alebo ak bol prípravok skladovaný mimo chladničky dlhšie ako 15 dní či došlo k expirácii iným spôsobom.
- Skontrolujte vzhľad Accofilu. Musí to byť číra a bezfarebná tekutina. Ak v ňom nájdete častice, nepoužívajte ho.
- Naplnenú injekčnú striekačku nechajte približne 30 minút voľne ohriať na izbovú teplotu alebo jemne podržte naplnenú injekčnú striekačku niekoľko minút v ruke. To umožní pohodlnejšie podanie injekcie. Nezohrievajte Accofil žiadnym iným spôsobom (**nezohrievajte** ho napríklad v mikrovlnnej rúre ani v teplej vode).
- Dôkladne si umyte ruky.**
- Nájdite si pohodlný, dobre osvetlený, čistý povrch a umiestnite všetky potrebné pomôcky (naplnenú injekčnú striekačku Accofil a alkoholový tampón) na dosah.

Ako si pripravím Accofil na injekčné podanie?

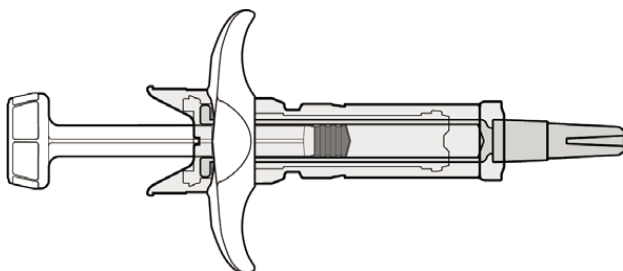
Pred injekčným podaním Accofil u musíte postupovať nasledovne:

Nepoužívajte naplnenú injekčnú striekačku, ak spadla na tvrdý povrch.

1. krok : Skontrolujte integritu injekčnej striekačky

Uistite sa, že injekčná striekačka nie je porušená/poškodená. Nepoužívajte výrobok, ak spozorujete akékoľvek známky poškodenie (poškodenie injekčnej striekačky alebo bezpečnostného krytu injekčnej ihly) alebo uvoľnené časti a, ak je bezpečnostný kryt injekčnej ihly pred použitím v bezpečnostnej polohe, ako je znázornené na obrázku 9, pretože to znamená, že injekčná striekačka už bola použitá. Injekčnú striekačku nepoužívajte, ak vzhľadovo neodpovedá injekčnej striekačke na obrázku 1. V takomto prípade injekčnú striekačku vložte do nádoby na biologický odpad (na ostré predmety).

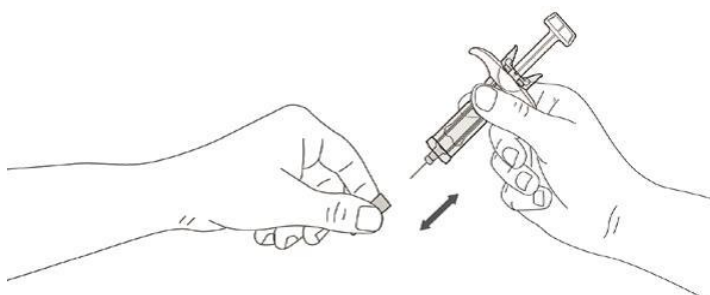
Obrázok 1



2. krok : Odstráňte kryt injekčnej ihly

1. Odstráňte ochranný kryt injekčnej ihly, ako je znázornené na obrázku 2. Jednou rukou uchopte telo bezpečnostného krytu injekčnej ihly tak, aby injekčná ihla smerovala od vášho tela a aby ste sa nedotkli piestu. Druhou rukou rovno stiahnite kryt injekčnej ihly. Po odstránení uložte kryt injekčnej ihly do nádoby na biologický odpad (na ostré predmety).
2. V naplnenej injekčnej striekačke môžete spozorovať malú vzduchovú bublinku. Túto vzduchovú bublinku netreba pred podaním injekcie odstrániť. Podanie roztoku so vzduchovou bublinkou je neškodné.
3. Striekačka môže obsahovať viac roztoku, ako potrebujete. Podľa stupnice na striekačke odmerajte správnu dávku Accofilu, ktorú vám predpísal lekár. Vystriekajte nadbytočné množstvo roztoku stlačením piestu po číslo (uvedené v ml) na striekačke, ktoré zodpovedá predpísanej dávke.
4. Ešte raz sa uistite, či je v striekačke správna dávka Accofilu.
5. Teraz je naplnená injekčná striekačka pripravená na použitie.

Obrázok 2

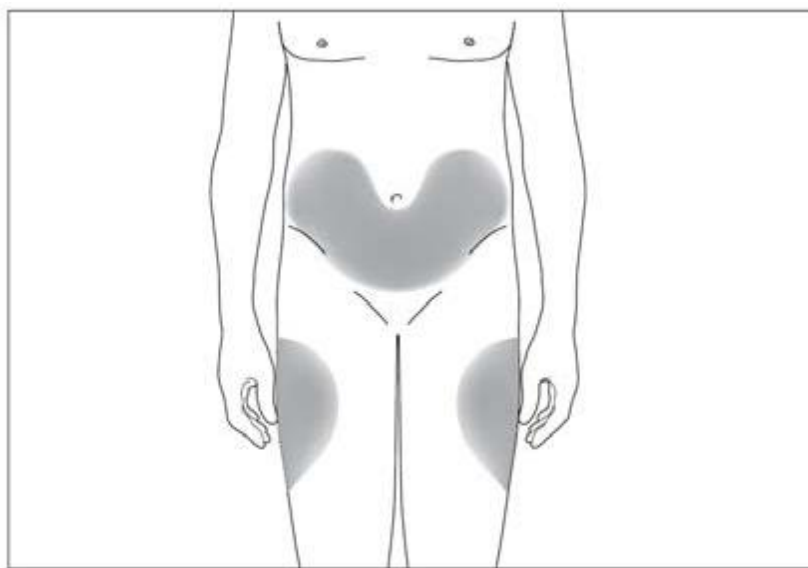


Kam si mám podať injekciu?

Najlepšími miestami na podanie injekcie sú:

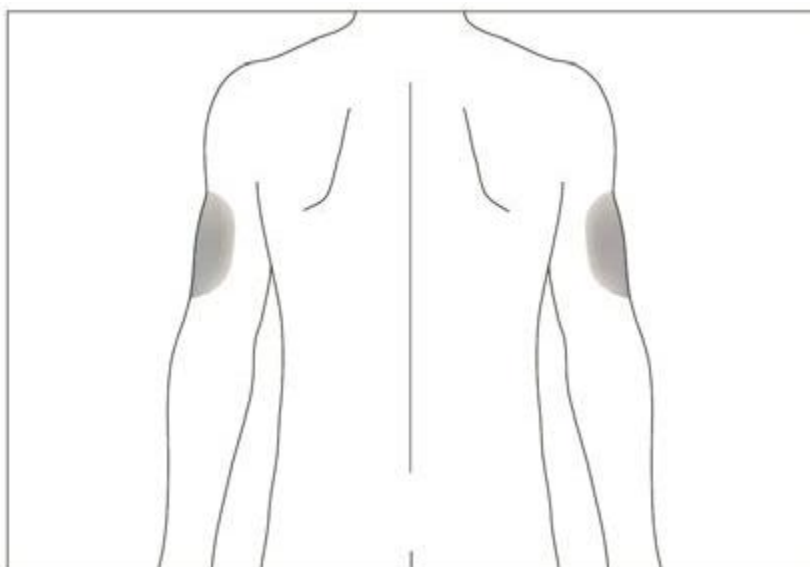
- horné časti stehien a
- brucho, okrem oblasti okolo pupku (pozri obrázok 3),

Obrázok 3



Ak vám injekciu podáva niekto iný, môže takisto použiť zadnú stranu vašich ramien (pozri obrázok 4).

Obrázok 4



Odporúčame meniť miesto injekčného podania každý deň, aby vás miesto podávania nezačalo bolieť.

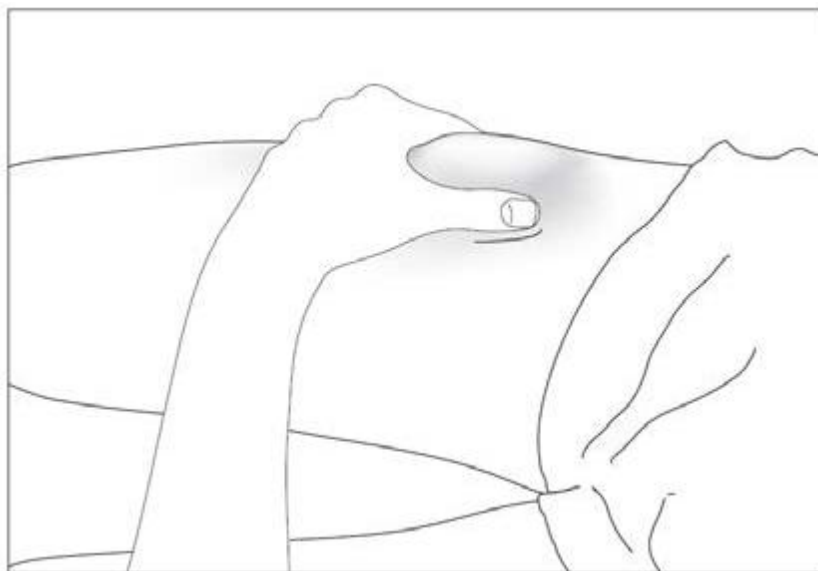
3. krok: Zasuňte injekčnú ihlu

- Jednou rukou jemne zhrňte kožnú riasu v mieste podania injekcie.
- Druhou rukou zasuňte injekčnú ihlu do miesta podania injekcie bez toho, aby ste sa dotkli piestu (pod uhlom 45–90 stupňov) (pozri obrázok 6 a 7).

Ako si mám podať injekciu?

Vydezinfikujte si kožu pomocou alkoholového tampónu a zovrite kožu (bez toho, aby ste ju stláčali) medzi palec a ukazovák (pozri obrázok 5).

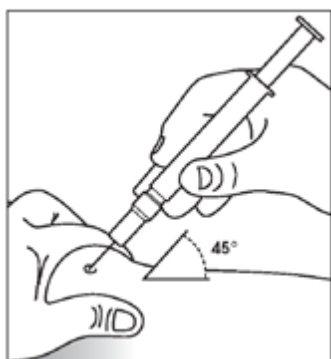
Obrázok 5



Naplnená striekačka bez bezpečnostného krytu ihly

- Ihlu zaved'te celú do kože, ako vám predtým ukázala vaša zdravotná sestra alebo lekár (pozri obrázok 6)
- Zľahka potiahnite piest a uistite sa, že ste ihlu nezaviedli do krvnej cievy. Ak sa v striekačke objaví krv, ihlu vytiahnite a opäť zaved'te na inom mieste.
- Kožu držte stále zovretú a pomaly a s konštantným tlakom stláčajte piest, až kým si nepodáte celú dávku a piest sa už nebude dať viac stlačiť. Neprestávajte stláčať piest!
- Podajte iba dávku, ktorú vám predpísal váš lekár.
- Po vstreknutí roztoku vytiahnite ihlu a zároveň stále tlačte na piest a potom uvoľnite stlačenú kožu.
- Striekačku vyhod'te do odpadného kontajneru. Každá injekčná striekačka je určená len na jedno použitie.

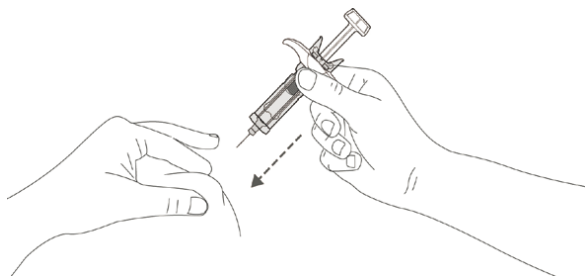
Obrázok 6



Naplnená striekačka s bezpečnostným krytom ihly

- Vpichnete ihlu úplne do kože, ako vám to ukázala vaša zdravotná sestra alebo lekár.
- Zľahka potiahnite piest, aby ste skontrolovali, či ste neprepichli krvnú cievu. Ak uvidíte krv v injekčnej striekačke, vytiahnite ihlu z miesta podania a znova ju vpichnete na iné miesto. Podajte iba dávku, ktorú vám predpísal váš lekár, podľa nižšie uvedených pokynov.

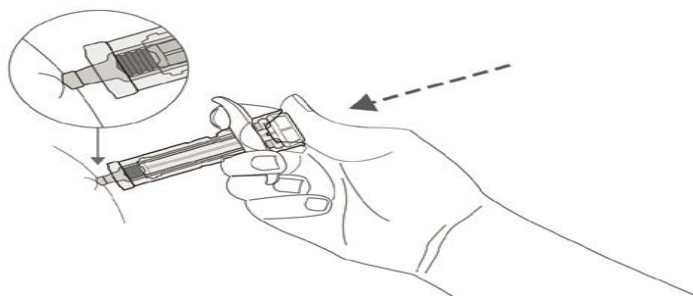
Obrázok 7



4. krok: Podanie injekcie

Položte palec na hlavu piestu. Stláčajte piest a na konci podávania injekcie **pevne zatlačte**, aby ste sa uistili, že ste vyprázdнили celý obsah injekčnej striekačky (pozri obrázok 8). Kožu bezpečne držte, kým nie je ukončené podávanie injekcie.

Obrázok 8

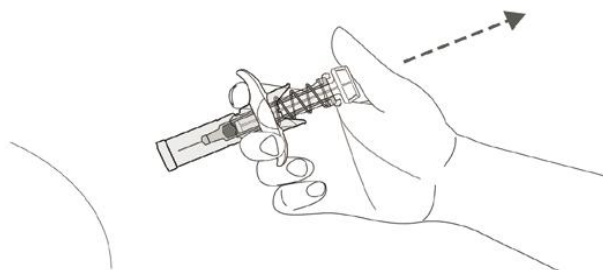


5. krok: Ochrana pred poranením injekčnou ihlou

Keď je piest úplne stlačený, aktivuje sa bezpečnostný systém:

- Injekčnú striekačku držte pevne a pomaly uvoľníte palec z hlavy piestu.
- Piest sa po uvoľnení palca posunie hore a pružina zatiahne injekčnú ihlu do bezpečnostného krytu injekčnej ihly (pozri obrázok 9).

Obrázok 9



Nezabudnite

Ak máte akékoľvek problémy, bez obáv požiadajte svojho lekára alebo zdravotnú sestru o pomoc alebo radu.

Likvidácia použitých striekačiek

Bezpečnostný kryt ihly bráni poraneniu hrotom ihly po použití, preto nie sú nutné žiadne špeciálne bezpečnostné opatrenia. Striekačku zlikvidujte podľa pokynov vášho lekára, sestry alebo lekárnika.

Ak použijete viac Accofilu, ako máte

Nezvyšujte dávku, ktorú vám váš lekár predpísal. Ak si myslíte, že ste si injekčne podali viac, ako ste mali, obráťte sa na svojho lekára, len čo je to možné.

Ak zabudnete použiť Accofil

Ak ste vynechali injekciu alebo ste si podali príliš málo, obráťte sa čo najskôr na svojho lekára. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili akúkoľvek vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Počas liečby **povedzte ihneď svojmu lekárovi:**

- ak máte alergickú reakciu vrátane slabosti, poklesu krvného tlaku, sťaženého dýchania, opuchu tváre (anafylaxia), kožnej vyrážky, svrbivej vyrážky (urtikária), opuchu tváre, pier, úst, jazyka alebo hrdla (angioedém) a dýchavičnosti (dyspnoe).
- ak máte kašeľ, horúčku a sťažené dýchanie (dyspnoe), pretože to môže byť znak syndrómu akútnej respiračnej tiesne (ARDS).
- ak u vás dôjde k poškodeniu obličiek (glomerulonefritíde). Poškodenie obličiek sa pozorovalo u pacientov, ktorí dostávali filgrastim. Ak máte opuchnutú tvár alebo členky, krv v moči alebo moč sfarbený dohnedu alebo si všimnete, že močíte menej ako zvyčajne, ihneď kontaktujte svojho lekára.
- ak máte bolesť v ľavej hornej časti brucha, bolesť pod ľavým hrudným rebrom alebo bolesť v hornej časti ramena, pretože môže nastať problém so slezinou (zväčšená slezina [splenomegália] alebo natrhnutie sleziny).
- ak sa liečite na závažnú chronickú neutropéniu a máte krv v moči (hematúria). Ak sa u vás vyskytne tento vedľajší účinok alebo ak máte v moči bielkoviny (proteinúria), váš lekár môže pravidelne vyšetrovať váš moč.
- ak máte ktorýkoľvek z nasledovných vedľajších účinkov alebo kombináciu nasledovných vedľajších účinkov: opuch alebo zdurenie, ktoré môžu súvisieť s menej častým močením, dýchacie ťažkosti, opuch brucha a pocit plnosti a celkový pocit únavy. Tieto príznaky sa zvyčajne vyvíjajú v rýchlom tempe.

Môžu to byť príznaky vyskytujúceho sa ochorenia nazývaného syndróm kapilárneho presakovania, ktorý spôsobuje vytekание krvi z malých krvných ciev do tela a vyžaduje si bezodkladnú lekársku pomoc.

- Ak máte kombináciu niektorého z nasledujúcich príznakov:

- horúčka, triaška alebo pocit veľkého chladu, vysoká srdcová frekvencia, zmätenosť alebo dezorientácia, dýchavičnosť, extrémna bolesť alebo nepríjemné pocity a lepkavá alebo spätená koža.

Mohli by to byť príznaky stavu nazývaného „sepsa“ (tiež nazvaný „otrava krvi“), čo je závažná infekcia so zápalovou odpoveďou celého tela, ktorá môže byť život ohrozujúca a vyžaduje naliehavú lekársku pomoc.

Častým vedľajším účinkom používania Accofilu je bolesť svalov alebo kostí (muskuloskeletálna bolesť), ktorú možno utíšiť užívaním štandardných liekov na úľavu bolesti (analgetiká). U pacientov podstupujúcich transplantáciu kmeňových buniek alebo kostnej drene sa môže vyskytnúť reakcia štepú proti hostiteľovi (GvHD) – toto je reakcia buniek darcu voči pacientovi, ktorý dostal transplantát; znaky a príznaky zahŕňajú vyrážky na dlaniach rúk alebo chodidlách nôh a vredy a ranky v ústach, črevách, pečeni, pokožke alebo očiach, pľúcach, pošve a kĺboch.

U zdravých darcov kmeňových buniek možno pozorovať zvýšený počet bielych krviniek (leukocytóza) a pokles počtu trombocytov, čo znižuje schopnosť zrážania krvi (trombocytopenia) a váš lekár to bude sledovať.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť viac než 1 z 10 ľudí):

u pacientov s nádorovým ochorením

- vracanie
- nevoľnosť
- neobvyklé vypadávanie alebo rednutie vlasov (alopécia)
- únava (vyčerpanosť)
- bolestivosť a opuch slizníc zažívacieho traktu od úst po konečník (zápal slizníc)
- pokles počtu trombocytov, čo znižuje schopnosť zrážania krvi (trombocytopenia)
- nízky počet červených krviniek (anémia)
- horúčka (pyrexia)
- bolesť hlavy
- hnačka

Časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí):

- zápal pľúc (bronchitída)
- infekcia horných dýchacích ciest
- infekcia močových ciest
- znížená chuť do jedla

- problémy so spánkom (nespavosť)
- závrat
- znížený pocit citlivosti, najmä v koži (hypoestézia)
- mravčenie alebo znecitlivenie rúk alebo nôh (parestézia)
- nízky krvný tlak (hypotenzia)
- vysoký krvný tlak (hypertenzia)
- kašeľ
- vykašliavanie krvi (hemoptýza)
- bolesť v ústach a hrdle (orofaryngálna bolesť)
- krvácanie z nosa (epistaxia)
- zápcha
- bolesť v ústach
- zväčšenie pečene (hepatomegália)
- vyrážka
- začervenanie kože (erytém)
- svalový kŕč
- bolesť pri močení (dysúria)
- bolesť na hrudi
- bolesť
- celková slabosť (asténia)
- celkový pocit nepohody (nevoľnosť)
- opuch rúk a nôh (periférny edém)
- zvýšenie hladiny určitých enzýmov v krvi
- zmeny chemického zloženia krvi
- reakcia na transfúziu

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí):

- zvýšenie počtu bielych krviniek (leukocytóza)
- alergická reakcia (hypersenzitivita)
- odmietnutie transplantovanej kostnej drene (reakcia štep proti hostiteľovi)
- vysoké hladiny kyseliny močovej v krvi, ktoré môžu spôsobiť dnu (hyperurikémia) (zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi)
- poškodenie pečene spôsobené upchatím malých žíl v pečeni (veno-okluzívna choroba)
- pľúca nefungujú tak, ako by mali, čo spôsobuje dýchavičnosť (respiračné zlyhanie)
- opuch a/alebo tekutina v pľúcach (pľúcny edém)
- zápal pľúc (intersticiálne ochorenie pľúc)
- nezvyčajná röntgenová snímka pľúc (pľúcna infiltrácia)
- krvácanie z pľúc (pľúcne krvácanie)
- nedostatočná absorpcia kyslíka v pľúcach (hypoxia)
- hrboľatá kožná vyrážka (makulopapulárna vyrážka)
- ochorenie spôsobujúce rednutie kostí, čo ich oslabuje, zvyšuje krehkosť a pravdepodobnosť zlomenia (osteoporóza)
- reakcia v mieste vpichu

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí):

- zápal aorty (veľkej krvnej cievy, ktorou prúdi krv zo srdca do tela), pozri časť 2

- silná bolesť v kostiach, na hrudi, v bruchu (kríza kosáčikovitej anémie)
- náhla alergická reakcia ohrozujúca život (anafylaktická reakcia)
- bolesť a opuch kĺbov, podobné dne (pseudodna)
- zmena v tom, ako telo reguluje tekutiny v tele a môže mať za následok opuchy (porucha objemu telesných tekutín)
- zápal krvných ciev v koži (dermálna vaskulitída)
- modrofialovo sfarbené, vystúpené, bolestivé rany na končatinách a niekedy aj na tvári a krku spojené s horúčkou (Sweetsov syndróm)
- zhoršenie reumatoidnej artritídy
- neobvyklá zmena moču
- znížená hustota kostí
- tvorba krvných buniek mimo kostnej drene (extramedulárna hematopoéza)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom [národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. AKO UCHOVÁVAŤ ACCOFIL

TENTO LIEK UCHOVÁVAJTE MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ.

NEPOUŽÍVAJTE TENTO LIEK PO DÁTUME EXSPIRÁCIE, KTORÝ JE UVEDENÝ NA ŠKATULKE A NA NAPLNENEJ INJEKČNEJ STRIEKAČKE PO EXP. DÁTUM EXSPIRÁCIE SA VZŤAHUJE NA POSLEDNÝ DEŇ V DANOM MESIACI.

UCHOVÁVAJTE V CHLADNIČKE (2 °C - 8 °C). NEUCHOVÁVAJTE V MRAZNIČKE.

Na jedno použitie sa môže naplnená injekčná striekačka vybrať z chladničky a nechať pri izbovej teplote (neprevyšujúcej 25 °C), v rámci času použiteľnosti, maximálne do 15 dní. Po tomto čase sa liek nesmie uložiť späť do chladničky, ale musí sa zlikvidovať.

NAPLNENÚ INJEKČNÚ STRIEKAČKU UCHOVÁVAJTE V ŠKATULKE NA OCHRANU PRED SVETLOM.

NEPOUŽÍVAJTE ACCOFIL AK SI VŠIMNETE, ŽE JE ROZTOK ZAKALENÝ ALEBO JE SFARBENÝ ALEBO AK OBSAHUJE ČASTICE.

NENASADZUJTE KRYT IHLY SPÄŤ NA POUŽITÉ IHLY, PRETOŽE SA MÔŽETE NEČAKANE PICHNÚŤ. LIEKY SA NESMÚ LIKVIDOVAŤ ODPADOVOU VODOU ALEBO DOMOVÝM ODPADOM. NEPOUŽITÝ LIEK VRÁŤTE DO LEKÁRNE. TIETO OPATRENIA POMÔŽU CHRÁNIŤ ŽIVOTNÉ PROSTREDIE.

6. OBSAH BALENIA A ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo obsahuje Accofil

- Liečivo je filgrastim. Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 70 MU (700 mikrogramov) filgrastimu v 0,73 ml, čo zodpovedá 0,96 mg/ml.
- Ďalšie zložky sú kyselina octová, hydroxid sodný, sorbitol (E420), polysorbát 80 a voda na injekciu.

Čo Accofil vyzerá a obsah balenia

Accofil je číry bezfarebný injekčný alebo infúzny roztok v naplnenej injekčnej striekačke, na tele injekčnej striekačky je ciachovanie od 0,1 ml do 1 ml s vytlačenými znakmi 1/40 s injekčnou ihlou. Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 0,73 ml roztoku.

Accofil je dostupný v baleniach obsahujúcich 1, 3, 5, 7 a 10 naplnených injekčných striekačiek, s vopred pripojeným bezpečnostným krytom ihly alebo bez neho a alkoholové tampóny.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Španielsko

Výrobca

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PT /
PL / RO / SE / SI / SK / ES

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica A.E.

Tel: +30 210 7488 821

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v:

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Accofil neobsahuje žiadne konzervačné látky. S ohľadom na možnú mikrobiologickú kontamináciu sú injekčné striekačky Accofil určené len na jednorazové použitie.

Náhodné vystavenie teplotám pod bodom mrazu v rozmedzí do 48 hodín neovplyvní stabilitu Accofilu. Ak vystavenie takýmto teplotám bude trvať dlhšie ako 48 hodín alebo sa tak stane opakovane, Accofil NESMIE byť použitý.

Do karty pacienta sa má zaznamenať názov podaného lieku (Accofil) a číslo šarže na zlepšenie monitorovania faktorov stimulujúcich kolónie granulocytov.

Accofil sa nesmie riediť s roztokmi chloridu sodného. Tento liek sa nesmie miešať s inými liečivami okrem tých, ktoré sú uvedené nižšie. Nariedený filgrastim je možné adsorbovať na sklo a plastové materiály, okrem nariedenej formy, ako je uvedené nižšie.

Ak je to potrebné, Accofil sa môže zriediť v 5% roztoku glukózy. Zriedenie na konečnú koncentráciu nižšiu než 0,2 MU (2 µg) na ml sa v žiadnom prípade neodporúča.

Pred každým použitím sa má roztok vizuálne skontrolovať. Použiť sa môže iba číry roztok bez častíc.

U pacientov liečených filgrastimom zriedeným na koncentrácii nižšie než 1,5 MU (15 µg) na ml sa má ku konečnej koncentrácii 2 mg/ml pridať ľudský sérový albumín (HSA). Príklad: Do konečného objemu 20 ml injekčného roztoku sa má k celkovej dávke filgrastimu nižšej než 30 MU (300 µg) pridať 0,2 ml roztoku ľudského sérového albumínu s koncentráciou 200 mg/ml (20%).

Po zriedení v 5% roztoku glukózy je Accofil kompatibilný so sklom a rôznymi plastmi vrátane PVC, polyolefínu (kopolymér polypropylénu a polyetylénu) a polypropylénu.

Po nariedení:

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní zriedeného roztoku na infúziu bola preukázaná počas 30 hodín pri teplote 25 °C ± 2 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a obvykle sa nemá presiahnuť 30 hodín pri teplote 25 °C ± 2 °C, pokiaľ zriedenie neprebehlo za kontrolovaných a schválených aseptických podmienok.

Použitie naplnenej striekačky s bezpečnostným krytom ihly.

Bezpečnostný kryt ihly zakrýva ihlu po podaní injekcie a bráni tak poraneniu. Stláčajte piest a na konci podávania injekcie **pevne zatlačte**, aby ste sa uistili, že ste vyprázdнили celý obsah injekčnej striekačky. Kožu bezpečne držte, kým nie je ukončené podávanie injekcie. Injekčnú striekačku držte pevne a pomaly uvoľníte palec z hlavy piestu. Piest sa po uvoľnení palca posunie hore a pružina zatiahne injekčnú ihlu do bezpečnostného krytu ihly.

Použitie naplnenej striekačky bez bezpečnostného krytu ihly

Dávku podajte podľa štandardného protokolu.

Nepoužívajte naplnenú injekčnú striekačku, ak spadla na tvrdý povrch.

Likvidácia

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku musí byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.