

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Accofil 30 M e/0,5 ml raztopina za injiciranje/infundiranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 30 milijonov enot (M e)/300 mikrogramov (μ g) filgrastima v 0,5 ml (0,6 mg/ml) raztopine za injiciranje/infundiranje.

Filgrastim je rekombinantni metionilirani humani granulocitne kolonije spodbujajoči faktor pridobljen v *Escherichia coli* (BL21) s pomočjo tehnologije rekombinantne DNA.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

En ml raztopine vsebuje 50 mg sorbitola (E420).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

koncentrat za raztopino za infundiranje v napolnjeni injekcijski brizgi

bistra, brezbarvna raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Accofil je indicirano za skrajšanje trajanja nevtropenije in v primeru nastanka febrilne nevtropenije pri bolnikih, ki prejemajo citotoksično kemoterapijo za maligne tvorbe (z izjemo kronične mieloične levkemije in mielodisplastičnih sindromov), ter za skrajšanje trajanja nevtropenije pri bolnikih, ki se zdravijo z mieloablativno terapijo, ki ji sledi presaditev kostnega mozga, pri katerih obstaja povečano tveganje za dlje trajajočo hudo nevtropenijo. Varnost in učinkovitost zdravila Accofil sta podobni pri odraslih in otrocih, ki dobivajo citotoksično kemoterapijo.

Zdravilo Accofil je indicirano za izplavljanje krvotvornih matičnih celic v periferno kri (PBPC - *peripheral blood progenitor cells*).

Pri otrocih in odraslih bolnikih s hudo prirojeno, ciklično ali idiopatsko nevtropenijo z absolutnim številom nevtrofilcev (ANC - *Absolute Neutrophil Count*) $\leq 0,5 \times 10^9/L$ in s hudimi ali ponavljajočimi se okužbami v anamnezi je indicirana dolgotrajna uporaba zdravila Accofil za povečanje števila nevtrofilcev in zmanjšanje pogostnosti pojavljanja in trajanja z okužbami povezanih zapletov.

Zdravilo Accofil je indicirano za zdravljenje trdovratne nevtropenije (ANC manjše ali enako $1,0 \times 10^9/L$) pri bolnikih z napredujočo okužbo s HIV z namenom zmanjšanja tveganja bakterijskih okužb, ko druge oblike zdravljenja nevtropenije niso primerne.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Accofil se lahko predpiše samo v sodelovanju z onkološkim centrom, ki ima

izkušnje na področju zdravljenja z G-CSF (*granulocyte-colony stimulating factor* – faktorji, ki spodbujajo rast granulocitnih kolonij) in hematologije, in ki razpolaga z ustreznimi diagnostičnimi pripomočki. Postopek izplavljanja in afereze bi moral potekati v sodelovanju z onkološko-hematološkim centrom, ki ima ustrezne izkušnje na tem področju in v katerem lahko na ustrezen način spremljajo krvotvorne matične celice.

Odmerjanje

Uveljavljena citotoksična kemoterapija

Priporočeni odmerek filgrastima je 0,5 M e (5 µg)/kg/dan. Prvi odmerek zdravila Accofil je treba dati vsaj 24 ur po citotoksični kemoterapiji. V randomiziranih kliničnih preskušanjih so uporabljali subkutani odmerek 230 µg/m²/dan (4,0 do 8,4 µg/kg/dan).

Dnevno odmerjanje filgrastima se mora nadaljevati, dokler pričakovano najnižje število nevtrofilcev ne preide na višji novo in se število nevtrofilcev ne povrne na običajno raven. Po uveljavljeni kemoterapiji za trdne tumorje, limfome in pri limfoidni levkemiji se pričakuje, da bo trajanje zdravljenja, če želimo doseči zahtevane kriterije, do 14 dni. Po indukcijskem in konsolidacijskem zdravljenju za hudo mieloično levkemijo je trajanje zdravljenja lahko znatno daljše (tudi do 38 dni), odvisno od vrste, odmerka in sheme odmerjanja citotoksične kemoterapije.

Pri bolnikih, ki prejemajo citotoksično kemoterapijo, se 1-2 dni po začetku zdravljenja s filgrastimom običajno pojavi začasno povečanje števila nevtrofilcev. Če želimo doseči dolgotrajni učinek zdravljenja, pa zdravljenja s filgrastimom ne smemo prekiniti, dokler najnižja vrednost števila nevtrofilcev ne preide na višji nivo in se njihovo število ne povrne na običajno raven. Prezgodnja prekinitve zdravljenja s filgrastimom, preden število nevtrofilcev pade na pričakovano najnižjo raven, ni priporočljiva.

Bolniki, zdravljeni z mieloablativno terapijo, ki ji sledi presaditev kostnega mozga

Priporočeni začetni odmerek filgrastima je 1,0 M e (10 µg)/kg/dan. Prvi odmerek filgrastima je treba dati vsaj 24 ur po citotoksični kemoterapiji, vsaj 24 ur po infuziji kostnega mozga.

Ko obdobje najnižjega števila nevtrofilcev mine, je treba dnevni odmerek filgrastima prilagoditi glede na odziv nevtrofilcev kot sledi:

Število nevtrofilcev	Prilagoditev odmerka filgrastima
> 1,0 x 10 ⁹ /L v obdobju 3 zaporednih dni	Odmerek zmanjšajte na 0,5 M e. (5 µg)/kg/dan
Nato, če ANC ostane > 1,0 x 10 ⁹ /L še v obdobju naslednjih 3 zaporednih dni	Prekinite zdravljenje s filgrastimom
Če se ANC med obdobjem zdravljenja zmanjša na < 1,0 x 10 ⁹ /L, je treba odmerek filgrastima ponovno povečevati v skladu z zgoraj navedenimi koraki	

ANC = absolutno število nevtrofilcev

Za izplavljanje PBPC pri bolnikih, pri katerih se izvaja mielosupresivno ali mieloablacijsko zdravljenje, ki mu sledi avtologna presaditev PBPC

Če se filgrastim uporablja samostojno, je priporočeni odmerek za izplavljanje PBPC 1,0 M e. (10 µg) kg/dan 5-7 zaporednih dni. Časovni razpored levkaferoze: eno do dve levkaferezi 5. in 6. dan, kar pogosto zadošča. V drugih okoliščinah utegnejo biti potrebne dodatne levkaferoze. Z dajanjem filgrastima je treba nadaljevati do zadnje levkaferoze.

Priporočeni odmerek filgrastima za izplavljanje PBPC po mielosupresivni kemoterapiji je 0,5 M e. (5 µg) kg/dan. Dajati ga je treba od prvega dne po zaključeni kemoterapiji in dokler ne preide obdobje pričakovanega najmanjšega števila nevtrofilcev ter se njihovo število normalizira. Levkaferozo je treba narediti v obdobju, ko se absolutno število nevtrofilcev dvigne z ravni < 0,5 x 10⁹/L na > 5,0 x 10⁹/L. Pri bolnikih, pri katerih se ni izvajala obsežna kemoterapija, pogosto zadošča ena levkaferaza. V drugih okoliščinah so priporočljive dodatne levkaferoze.

Za izplavljanje PBPC pri zdravih dajalcih pred alogensko presaditvijo PBPC

Za izplavljanje PBPC pri zdravih dajalcih je treba filgrastim 4 do 5 zaporednih dni uporabljati v odmerku 1,0 M e. (10 µg)/kg/dan. Z levkaferezo je treba začeti 5. dan in jo, če je potrebno, nadaljevati do 6. dne, da se zbere 4×10^6 celic CD34⁺/kg prejemnikove telesne mase.

Pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo

Prirojena nevtropenija

Priporočeni začetni odmerek je 1,2 M e. (12 µg)/kg/dan v enkratnem odmerku ali v deljenih odmerkih.

Idiopatska ali ciklična nevtropenija

Priporočeni začetni odmerek je 0,5 M e. (5 µg)/kg/dan v enkratnem odmerku ali v deljenih odmerkih.

Prilagoditve odmerka

Filgrastim je treba dajati vsak dan s subkutano injekcijo, dokler število nevtrofilcev ne preseže vrednosti $1,5 \times 10^9/L$ in ga je na tej ravni mogoče vzdrževati. Ko je ta odziv dosežen, je treba določiti najmanjši učinkoviti odmerek za vzdrževanje te ravni. Za vzdrževanje ustreznega števila nevtrofilcev je potrebna dolgotrajna vsakodnevna uporaba zdravila. Po enem do dveh tednih zdravljenja je mogoče začetni odmerek podvojiti ali prepoloviti, odvisno od bolnikovega odziva. Nato je mogoče odmerek individualno prilagajati na vsak(a) 1 do 2 tedna, da se ohrani povprečno število nevtrofilcev med $1,5 \times 10^9/L$ in $10 \times 10^9/L$. Pri bolnikih s hudimi okužbami je treba premisliti o hitrejšem povečevanju odmerka. V kliničnih preskušanjih so pri 97 % bolnikov, ki so se odzivali, dosegli popoln odziv z odmerki $\leq 24 \mu\text{g/kg/dan}$. Varnost dolgotrajne uporabe filgrastima v odmerkih več kot $24 \mu\text{g/kg/dan}$ pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo ni bila dokazana.

Pri bolnikih, okuženih s HIV

Zaustavitev napredovanja nevtropenije

Priporočeni začetni odmerek filgrastima je 0,1 M e. (1 µg)/kg/dan, ki se daje vsakodnevno, s titriranjem do največ 0,4 M e. (4 µg)/kg/dan dokler se ne doseže in ne vzdržuje normalno število nevtrofilcev ($\text{ANC} > 2,0 \times 10^9/L$). V kliničnih študijah se je več kot 90 % bolnikov odzvalo na te odmerke in za dosegla preobrata nevtropenije so v povprečju potrebovali 2 dni.

Pri majhnem številu bolnikov (< 10 %) so bili za dosegla odpravljene nevtropenije potrebni odmerki do 1,0 M e. (10 µg)/kg/dan.

Vzdrževanje normalnega števila nevtrofilcev

Ko je napredovanje nevtropenije ustavljeno, je treba določiti najmanjši učinkoviti odmerek za vzdrževanje normalnega števila nevtrofilcev. Začetni odmerek je priporočljivo prilagoditi na 30 M e. (300 µg)/dan vsak drugi dan. Za vzdrževanje števila nevtrofilcev na ravni $> 2,0 \times 10^9/L$ bi utegnile biti potrebne nadaljnje prilagoditve odmerka glede na bolnikovo absolutno število nevtrofilcev. V kliničnih študijah so morali za vzdrževanje absolutnega števila nevtrofilcev na ravni $> 2,0 \times 10^9/L$ uporabljati 30 M e. (300 µg)/dan v obdobju od enega do sedmih dni na teden; mediana pogostnosti dajanja je znašala 3 dni na teden. Za vzdrževanje ANC na ravni $> 2,0 \times 10^9/L$ bo morda potrebna dolgotrajna uporaba zdravila.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

V klinična preskušanja s filgrastimom je bilo vključeno majhno število starejših bolnikov, vendar posebne študije v tej skupini niso bile izvedene in zato ni na voljo posebnih priporočil za odmerjanje.

Bolniki z ledvično okvaro

Raziskave s filgrastimom pri bolnikih s hudo ledvično ali jetrno okvaro so pokazale, da ima zdravilo pri teh bolnikih podoben farmakokinetičen in farmakodinamičen profil kot pri običajnih posameznikih. Prilagajanje odmerka v tem primeru ni potrebno.

Pediatrična uporaba pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo in rakom

V kliničnih preskušanjih je bilo 65% bolnikov, ki so se zdravili zaradi hude kronične nevtropenije, mlajših od 18 let. Za to starostno skupino, ki je vključevala večino bolnikov s prirojeno nevtropenijo, je bila učinkovitost zdravljenja jasna. Pri pediatričnih bolnikih, ki so se zdravili zaradi hude kronične nevtropenije, ni prišlo do razlik v varnostnih profilih.

Podatki iz kliničnih študij pri pediatričnih bolnikih kažejo, da sta varnost in učinkovitost filgrastima pri odraslih in otrocih, ki prejemajo citotoksično kemoterapijo, podobni.

Priporočeni odmerki za pediatrične bolnike so enaki kot za odrasle osebe, ki prejemajo mielosupresivno citotoksično kemoterapijo.

Način uporabe

Vpeljana citotoksična kemoterapija

Filgrastim se lahko daje dnevno v obliki subkutane injekcije ali v obliki 30-minutne intravenske infuzije, raztopljene v 5-odstotni raztopini glukoze (glejte poglavje 6.6). V večini primerov se priporoča subkutana uporaba. Iz raziskave o dajanju enkratnega odmerka obstajajo dokazi, da lahko intravenski način dajanja zdravila skrajša trajanje učinka. Klinična pomembnost tega izsledka v zvezi z večkratnimi odmerki ni jasna. Izbira načina dajanja zdravila bi morala biti odvisna od posameznih kliničnih okoliščin.

Bolniki, zdravljeni z mieloablativno terapijo, ki ji sledi presaditev kostnega mozga

Filgrastim se lahko daje v obliki 30-minutne ali 24-urne intravenske infuzije ali v obliki 24-urne neprekinjene subkutane infuzije.

Filgrastim je treba razredčiti v 20 ml 5-odstotne raztopine glukoze (glejte poglavje 6.6).

Za izplavljanje PBPC pri bolnikih, pri katerih se izvaja mielosupresivno ali mieloablatijsko zdravljenje, ki mu sledi avtologna presaditev PBPC

Če se filgrastim uporablja za izplavljanje PBPC samostojno:

Filgrastim se lahko daje v obliki neprekinjene subkutane infuzije ali subkutane injekcije. Za infundiranje je treba filgrastim razredčiti v 20 ml 5-odstotne raztopine glukoze (glejte poglavje 6.6).

Če se filgrastim uporablja za izplavljanje PBPC po mielosupresivni kemoterapiji

Filgrastim se daje v obliki subkutane injekcije.

Za izplavljanje PBPC pri zdravih dajalcih pred alogensko presaditvijo PBPC

Filgrastim se daje v obliki subkutane injekcije.

Bolniki s hudo kronično nevtropenijo

Pri prirojeni, idiopatski ali ciklični nevtropeniji se filgrastim daje s subkutano injekcijo.

Bolniki z okužbo s HIV

Pri zaustavitvi napredovanja nevtropenije in vzdrževanju normalnega števila nevtrofilcev, je treba filgrastim dati s subkutano injekcijo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zapisati ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Posebna opozorila in previdnostni ukrepi za vse indikacije

Preobčutljivost

Preobčutljivost, vključno z anafilaktičnimi reakcijami, se je pojavila na začetku ali v nadaljevanju zdravljenja pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje s filgrastimom. Pri bolnikih s klinično pomembno preobčutljivostjo je treba zdravljenje s filgrastimom trajno prekiniti. Filgrastima se ne sme dajati bolnikom s preobčutljivostjo na filgrastim ali pegfilgrastim v anamnezi.

Neželeni učinki na pljučih

Po dajanju G-CSF so poročali o neželenih učinkih na pljučih, zlasti o intersticijski pljučni bolezni. Bolniki, ki so v bližnji preteklosti imeli pljučne infiltrate ali pljučnico, so morda bolj ogroženi. Začetek pojavljanja pljučnih znakov, kot so na primer kašelj, zvišana telesna temperatura in dispneja ob hkratnih radioloških znakih pljučnih infiltratov in ob slabšanju delovanja pljuč, lahko pomeni začetek sindroma akutne dihalne stiske (ARDS – *Acute Respiratory Distress Syndrome*). Z uporabo filgrastima je treba prenehati in uvesti ustrezno zdravljenje.

Glomerulonefritis

Pri bolnikih, ki so prejeli filgrastim in pegfilgrastim, so poročali o glomerulonefritisu. Dogodki glomerulonefritisa so večinoma izginili po zmanjšanju odmerka ali prenehanju dajanja filgrastima in pegfilgrastima. Priporočeno je spremljanje z analizo urina.

Sindrom povečane prepustnosti kapilar

O sindromu povečane prepustnosti kapilar, ki je lahko v primeru odlašanja z zdravljenjem življenjsko nevaren, so poročali po dajanju granulocitne kolonije spodbujajočega faktorja. Zanj so značilni hipotenzija, hipoalbuminemija, edem in hemokoncentracija. Bolnike, ki razvijejo simptome sindroma povečane prepustnosti kapilar, je treba skrbno spremljati. Prejeti morajo standardno simptomatsko zdravljenje, v okviru katerega je lahko potrebna tudi intenzivna nega (glejte poglavje 4.8).

Splenomegalija in raztrganje vranice

Po dajanju filgrastima so pri bolnikih in zdravih darovalcih poročali o večinoma asimptomatskih primerih splenomegalije in primerih raztrganja vranice. Nekateri primeri raztrganja vranice so bili smrtni. Zato je treba skrbno spremljati velikost vranice (npr. s kliničnim pregledom, ultrazvokom). Pri darovalcih in/ali bolnikih, ki poročajo o bolečini v levem zgornjem delu trebuha ali na vrhu rame, je treba razmisliti o diagnozi raztrganja vranice. Pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo je zmanjšanje odmerka filgrastima upočasnilo ali ustavilo povečevanje vranice, pri 3 % bolnikov pa je bila potrebna splenektomija.

Rast malignih celic

Granulocitne kolonije stimulirajoči faktor lahko *in vitro* spodbuja rast mieloičnih celic; podobne učinke so *in vitro* opazili tudi pri nekaterih nemieloičnih celicah.

Mielodisplastični sindrom ali kronična mielogena levkemija

Varnost in učinkovitost filgrastima pri bolnikih z mielodisplastičnim sindromom ali kronično mielogeno levkemijo nista bili dokazani. Filgrastim pri teh boleznih ni indiciran. Posebno pozornost je treba nameniti razlikovanju diagnoze blastne transformacije kronične mieloične levkemije od akutne mieloične levkemije.

Akutna mieloična levkemija

Glede na to, da je podatkov o varnosti in učinkovitosti pri bolnikih s sekundarno akutno mieloično levkemijo malo, je treba filgrastim uporabljati previdno. Varnost in učinkovitost uporabe filgrastima pri bolnikih z na novo nastalo akutno mieloično levkemijo, ki so mlajši od 55 let in imajo dobro citogenetiko [t(8; 21), t(15; 17) in inv (16)], nista bili dokazani.

Trombocitopenija

Pri bolnikih, ki so prejeli filgrastim, so poročali o trombocitopeniji. Število trombocitov je treba skrbno spremljati, zlasti v prvih nekaj tednih zdravljenja s filgrastimom. Pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo, pri katerih se razvije trombocitopenija (število trombocitov $< 100 \times 10^9/L$), je treba razmisliti o začasni prekinitvi ali zmanjšanju odmerka filgrastima.

Levkocitoza

Pri manj kot 5 % bolnikov z rakom, ki so prejeli filgrastim v odmerku, večjem od 0,3 M e/kg/dan ($3 \mu g/kg/dan$), so opazili število belih krvnih celic, $100 \times 10^9/L$ ali več. Ne poročajo o neželenih učinkih, ki bi jih bilo možno neposredno pripisati tej stopnji levkocitoze. Zaradi možnih tveganj, povezanih s hudo levkocitozo, je treba med zdravljenjem s filgrastimom redno meriti število belih krvnih celic. Če število belih krvnih celic po pričakovanem padcu nato preseže vrednost $50 \times 10^9/L$, je treba z zdravljenjem s filgrastimom takoj prenehati. Če bolnik prejema filgrastim za izplavljanje PBPC, je treba z zdravljenjem s filgrastimom prenehati ali zmanjšati odmerek, če število levkocitov preseže vrednost $> 70 \times 10^9/L$.

Imunogenost

Kot pri vseh terapevtskih beljakovinah obstaja možnost nastanka imunogenosti. Stopnje nastanka protiteles proti filgrastimu so na splošno nizke. Vezalna protitelesa sicer nastajajo, kot je pričakovano pri vseh bioloških zdravilih, vendar jih do zdaj še niso povezali z nevtralizacijsko aktivnostjo.

Aortitis

Po dajanju G-CSF zdravim osebam in bolnikom z rakom so poročali o aortitisu. Simptomi, ki so se pojavili, vključujejo povišano telesno temperaturo, bolečine v trebuhu, slabo počutje, bolečine v hrbtu in povišane vrednosti vnetnih označevalcev (npr. C-reaktivnega proteina in števila belih krvnih celic). Aortitis so v večini primerov diagnosticirali s slikanjem s CT, na splošno pa je minil po ukinitvi G-CSF. Glejte tudi poglavje 4.8.

Posebna opozorila in previdnostni ukrepi, povezani s sočasnimi boleznimi

Posebni previdnostni ukrepi pri srpastocelični dispozičiji in srpastocelični anemiji

Med uporabo filgrastima pri osebah bolnikih s srpastocelično dispozičijo ali srpastocelično anemijo so poročali o srpastoceličnih krizah, ki so bile v nekaterih primerih usodne. Pri odločitvi za uporabopredpisovanju filgrastima pri bolnikih s srpastocelično dispozičijo ali srpastocelično anemijo morajo biti zdravniki previdni.

Osteoporoza

Pri bolnikih z osnovno osteoporotično boleznijo kosti, ki filgrastim neprekinjeno prejemajo več kot 6 mesecev, je lahko potrebno spremljanje gostote kosti.

Posebni previdnostni ukrepi pri bolnikih z rakom

Zdravila Filgrastim se ne sme uporabljati za povečanje odmerka citotoksične kemoterapije zunaj uveljavljenih shem odmerjanja.

Tveganja, povezana z velikimi odmerki kemoterapije

Posebna previdnost je potrebna pri zdravljenju bolnikov, ki prejemajo velike odmerke kemoterapije, ker ni bilo dokazano, da bi se glede tumorja izboljšal izid zdravljenja in povečevanje odmerka kemoterapevtikov ima lahko za posledico povečanje škodljivih učinkov, vključno z učinki na srce,

pljuča, živčevje in kožo (glejte informacije za predpisovanje posameznih kemoterapevtikov, ki so bili uporabljeni).

Učinek kemoterapije na eritrocite in trombocite

Zdravljenje s filgrastimom samim ne prepreči trombocitopenije in anemije, ki se pojavita zaradi mielosupresivne kemoterapije. Zaradi možnosti prejemanja večjih odmerkov kemoterapije (npr. polnih odmerkov po predpisani shemi), je morda pri bolniku tveganje zaradi trombocitopenije in anemije večje. Priporoča se redno spremljanje števila trombocitov in hematokrita. Posebna previdnost je potrebna, kadar je predpisan en sam kemoterapevtik ali več kemoterapevtikov, za katere se ve, da povzročajo hudo trombocitopenijo.

Ugotovljeno je bilo, da uporaba PBPC, izplavljenih s filgrastimom, zmanjša izrazitost in trajanje trombocitopenije po mielosupresivni ali mieloablatijski kemoterapiji.

Mielodisplastični sindrom in akutna mieloična levkemija pri bolnikih z rakom dojke in bolnikih s pljučnim rakom

V opazovalnih študijah po začetku trženja sta bila mielodisplastični sindrom (MDS) in akutna mieloična levkemija (AML) povezana z uporabo pegfilgrastima, alternativnega zdravila G-CSF, v povezavi s kemoterapijo in/ali radioterapijo pri bolnikih z rakom dojke in bolnikih s pljučnim rakom. Podobne povezave med filgrastimom in MDS/AML niso opazili. Kljub temu je treba bolnike z rakom dojke in bolnike s pljučnim rakom spremljati glede znakov in simptomov MDS/AML.

Drugi posebni previdnostni ukrepi

Učinki filgrastima pri bolnikih z znatno zmanjšanim številom matičnih celic mieloične vrste niso bili raziskani. Filgrastim deluje predvsem na predhodnike nevtrofilcev in učinkuje tako, da poveča število nevtrofilcev. Zato je lahko odziv nevtrofilcev manjši pri bolnikih, ki imajo zmanjšano število predhodnikov nevtrofilcev (npr. pri bolnikih, zdravljenih z obsežno radioterapijo ali kemoterapijo, ali pri bolnikih s tumorsko infiltracijo kostnega mozga).

Občasno so pri bolnikih, zdravljenih z visokimi odmerki kemoterapije, ki ji je sledila presaditev, poročali o žilnih boleznih, vključno z vensko-okluzivno boleznijo in motnjami ravnovesja tekočin.

Poročali so o reakcijah presadka proti gostitelju (GvHD - *Graft versus Host Disease*) in o smrtnih primerih pri bolnikih, ki so G-CSF prejeli po alogenski presaditvi kostnega mozga (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Povečana krvotvorna aktivnost kostnega mozga kot odziv na zdravljenje z rastnim faktorjem je povezana s prehodnimi nenormalnimi izvidi slikanja kosti. To je treba upoštevati pri razlagi rezultatov slikanja kosti.

Posebni varnostni ukrepi za bolnike, pri katerih se izplavljajo PBPC

Izplavljanje

Prospektivno randomiziranih primerjav dveh priporočenih metod izplavljanja pri isti populaciji bolnikov ni (samo filgrastim ali v kombinaciji z mielosupresivno kemoterapijo). Delež odstopanja med posameznimi bolniki in med laboratorijskimi testi za celice CD34⁺ pomeni, da je neposredna primerjava med različnimi študijami težavna. Zato je težko priporočiti optimalno metodo. Izbira metode izplavljanja je odvisna od splošnih ciljev zdravljenja pri posameznem bolniku.

Predhodna izpostavljenost citotoksičnim zdravilom

Pri bolnikih, ki so prejeli zelo obsežno predhodno mielosupresivno zdravljenje, se lahko zgodi, da izplavljanje PBPC ne zadošča za doseganje priporočenega najmanjšega deleža celic ($\geq 2,0 \times 10^6$ celic CD34⁺/kg) ali za pospešitev obnove trombocitov na enako raven.

Nekatera citotoksična zdravila so posebno toksična za krvotvorne matične celice in lahko neugodno vplivajo na izplavljanje matičnih celic v periferno kri. Dalj časa trajajoče dajanje učinkovin kot so melfalan, karmustin (BCNU) in karboplatin pred samim poskusom izplavljanja matičnih celic lahko

povzroči zmanjšanje števila izplavljenih matičnih celic. Vendar se je izkazalo, da dajanje melfalana, karboplatina ali karmustina (BCNU) skupaj s filgrastimom ugodno učinkuje na izplavljanje matičnih celic. Če je predvidena presaditev PBPC, je postopek izplavljanja matičnih celic priporočljivo načrtovati v zgodnjem obdobju bolnikovega zdravljenja. Posebno pozornost je treba nameniti številu matičnih celic, izplavljenih pri takšnih bolnikih pred zdravljenjem s kemoterapijo v velikih odmerkih. Če deleži celic po zgoraj navedenih merilih niso zadostni, je treba razmisliti o drugih oblikah zdravljenja, ki ne zahtevajo predhodne podpore matičnih celic.

Ocena deležev matičnih celic

Pri ocenjevanju števila matičnih celic, dobljenih pri bolnikih, ki prejemajo filgrastim, je treba posebno pozornost nameniti načinu kvantifikacije. Rezultati meritev števila celic CD34⁺ s pretočno citometrijo se razlikujejo glede na dejansko uporabljeno metodologijo in je treba priporočila o številu, ki temeljijo na študijah v drugih laboratorijih, razlagati previdno.

Statistična analiza odnosa med številom ponovno infundiranih celic CD34⁺ in hitrostjo obnove trombocitov po kemoterapiji v velikih odmerkih kaže na zapleteno, a stalno medsebojno povezavo.

Najmanjši priporočeni deleži $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ celic/kg temeljijo na objavljenih podatkih, po katerih je to število zadostovalo za hematološko obnovo. Zdi se, da deleži, večji od tega, korelirajo s hitrejšo obnovo, manjši deleži pa s počasnejšo obnovo.

Posebni previdnostni ukrepi pri zdravih dajalcih pred izplavljanjem PBPC

Izplavljanje PBPC zdravim dajalcem ne prinaša neposrednih kliničnih koristi, zato je namenjeno le alogenski presaditvi matičnih celic.

Izplavljanje PBPC je primerno le pri dajalcih, ki izpolnjujejo običajna klinična in laboratorijska merila za darovanje matičnih celic s posebno pozornostjo na hematološke vrednosti in infektivna obolenja.

Varnost in učinkovitost filgrastima pri zdravih dajalcih, mlajših od 16 ali starejših od 60 let, nista bili ocenjeni.

Prehodno trombocitopenijo (število trombocitov $< 100 \times 10^9/L$) so po dajanju filgrastima in levkaferizi ugotovili pri 35 % preučevanih oseb. Med temi so v dveh primerih poročali o številu trombocitov $< 50 \times 10^9/L$, kar so pripisovali postopku levkaferize.

Če je potrebna več kot ena levkaferiza, je treba posebno pozornost nameniti dajalcem, pri katerih število trombocitov pred levkaferizo znaša $< 100 \times 10^9/L$; običajno se afereze ne sme narediti, če je število trombocitov $< 75 \times 10^9/L$.

Levkaferize se ne sme narediti pri dajalcih, ki se zdravijo z antikoagulansi, ali imajo znane motnje v hemostazi. Dajalce, ki za izplavljanje PBPC dobivajo G-CFS, je treba spremljati, dokler se jim hematološke vrednosti ne normalizirajo.

Posebni ukrepi za prejemnike alogenskih PBPC, izplavljenih s filgrastimom

Trenutni podatki kažejo, da so lahko imunološka medsebojna delovanja med presajenimi alogenskimi PBPC in prejemnikom v primerjavi s presaditvijo kostnega mozga povezane z večjim tveganjem za akutno in kronično reakcijo presadka proti gostitelju (GvHD).

Posebni previdnostni ukrepi pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo

Filgrastima se ne sme dajati bolnikom s hudo prirojeno nevtropenijo, pri katerih se je razvila levkemija ali imajo znake razvoja levkemije.

Število krvnih celic

Pojavijo se še druge spremembe, vključno z anemijo in prehodnimi povečanji števila mieloičnih matičnih celic, zato je treba število celic natančno spremljati.

Preobrazba v levkemijo ali mielodisplastični sindrom

Posebna pozornost je potrebna pri diagnosticiranju hudih kroničnih nevtropenij, da bi jih lahko razlikovali od drugih motenj hematopoeze, kot na primer aplastične anemije, mielodisplazije in mieloične levkemije. Pred zdravljenjem je treba pregledati celotno krvno sliko, vključno z diferencialno krvno sliko in številom trombocitov, ter oceniti morfologijo kostnega mozga in kariotip.

V kliničnem preskušanju bolnikov s hudo kronično nevtropenijo, ki so dobivali filgrastim, so poročali o mielodisplastičnih sindromih (MDS) ali levkemiji, ki pa niso bili pogosti (pri približno 3 %). Ugotovili so jih samo pri bolnikih s prirojeno nevtropenijo. Mielodisplastični sindromi in levkemija so običajni zapleti pri tem obolenju, njihova povezanost z uporabo filgrastima pa je negotova. V podskupini približno 12 % bolnikov, ki so imeli na začetku normalen citogenetski izvid, so pozneje med rednimi ponovnimi pregledi ugotovili nepravilnosti, vključno z monosomijo 7. Trenutno ni jasno, ali dolgotrajno zdravljenje bolnikov s hudo kronično nevtropenijo poveča bolnikovo nagnjenost k pojavu citogenetskih nenormalnosti, mielodisplastičnega sindroma ali levkemične preobrazbe. Priporočljivo je izvajati morfološke in citogenetske preiskave kostnega mozga v rednih časovnih presledkih (približno na vsakih 12 mesecev).

Drugi posebni previdnostni ukrepi

Izključiti je treba vzroke prehodne nevtropenije, npr. virusne okužbe.

Pogosto so poročali o hematuriji, pri majhnem številu bolnikov pa se je pojavila proteinurija. Za spremljanje teh pojavov je treba redno izvajati preiskave seča.

Varnost in učinkovitost pri novorojenčkih in bolnikih z avtoimunsko nevtropenijo nista bili dokazani.

Posebni previdnostni ukrepi pri bolnikih, okuženih s HIV

Število krvnih celic

Absolutno število nevtrofilcev (ANC) je treba skrbno spremljati, zlasti v obdobju prvih nekaj tednov zdravljenja s filgrastimom. Nekateri bolniki se lahko na začetni odmerek filgrastima odzovejo zelo hitro in z znatnim povečanjem števila nevtrofilcev. Prva 2 do 3 dni zdravljenja je priporočljivo ANC določati vsak dan. Pozneje pa je priporočljivo ANC določati vsaj dvakrat na teden prva dva tedna, nato pa enkrat na teden ali enkrat na dva tedna med vzdrževalnim zdravljenjem. Med intermitentno uporabo filgrastima v odmerku 30 M e/dan (300 µg/dan) lahko sčasoma pride do velikih nihanj ANC. Vzorec krvi za določitev ANC, ko je ta vrednost najnižja, je priporočljivo vzeti tik pred vsakim predvidenim dajanjem filgrastima.

Tveganje, povezano s povečanimi odmerki mielosupresivnih zdravil

Zdravljenje s filgrastimom samim ne prepreči trombocitopenije in anemije, povzročenih z mielosupresivnimi zdravili. Ker lahko bolnik ob zdravljenju s filgrastimom prejme večje odmerke ali večje število takšnih zdravil, je bolnik lahko izpostavljen večjemu tveganju za razvoj trombocitopenije in anemije. Priporočljivo je redno spremljanje krvne slike (glejte zgoraj).

Okužbe in maligna obolenja, ki povzročajo mielosupresijo

Nevtropenija je lahko posledica infiltracije kostnega mozga z oportunističnimi okužbami, npr. kompleksom *Mycobacterium avium* ali malignimi obolenji, kot je limfom. Pri bolnikih z znano infiltracijo okužbe ali malignim obolenjem v kostni mozeg je treba poleg filgrastima za zdravljenje nevtropenije ustrezno zdraviti tudi osnovno bolezen. Učinki filgrastima na nevtropenijo, ki je posledica infiltracije kostnega mozga z okužbo ali malignega obolenja, niso dobro raziskani.

Vsi bolniki

Zdravilo Accofil vsebuje sorbitol (E420). Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne smejo prejeti tega zdravila, razen če je nujno potrebno.

Pri dojenčkih in majhnih otrocih (mlajših od 2 let) morda še ni diagnosticirana dedna intoleranca za fruktozo. Zdravila, ki vsebujejo sorbitol/fruktozo, aplicirana intravensko, so lahko življenjsko ogrožujoča in morajo biti pri tej starostni skupini kontraindicirana, razen če so klinično nujno potrebna in če na voljo ni druge alternative.

Pred dajanjem zdravila mora biti pri bolniku narejena podrobna anamneza, povezana s simptomi dedne intolerance za fruktozo.

Zdravilo Accofil vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Pokrovček igle na napolnjeni injekcijski brizgi lahko vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa), ki lahko povzroči hude alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Varnost in učinkovitost filgrastima, uporabljenega na isti dan kot je bila uporabljena mielosupresivna citotoksična kemoterapija, nista bili dokončno potrjeni. Zaradi občutljivosti hitro delečih se mieloičnih celic na mielosupresivno citotoksično kemoterapijo filgrastima ni priporočljivo uporabljati v obdobju od 24 ur pred do 24 ur po kemoterapiji. Preliminarni podatki, dobljeni pri manjšem številu bolnikov, ki so se sočasno zdravili s filgrastimom in 5-fluorouracilom, kažejo, da se stopnja izraženosti nevtropenije lahko še poveča.

Možnih medsebojnih delovanj z drugimi hematopoetskimi rastnimi faktorji in citokini v kliničnih preskušanjih še niso raziskovali.

Litij pospešuje sproščanje nevtrofilcev, zato lahko okrepi učinek filgrastima. Čeprav tega medsebojnega delovanja formalno niso raziskovali, pa ni nobenih dokazov za to, da je tako medsebojno delovanje škodljivo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi filgrastima pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja z večjo pogostnostjo pojavljanja izgube zarodkov pri kuncih pri velikih mnogokratnikih klinične izpostavljenosti in ob prisotnosti toksičnosti za samice (glejte poglavje 5.3). V literaturi so opisani primeri, pri katerih je bilo dokazano prehajanje filgrastima preko placente pri nosečnicah.

Uporaba filgrastima med nosečnostjo ni priporočena.

Dojenje

Ni znano, ali se filgrastim/presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za novorojenčka/malčka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba, ali je bolje prenehati z dojenjem ali prenehati/prekiniti zdravljenje s filgrastimom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Filgrastim ni vplival na sposobnost razmnoževanja ali plodnost pri podganjih samcih ali samicah

(glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Accofil lahko ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Po dajanju zdravila Accofil se lahko pojavi omotica (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

a. Povzetek varnostnega profila

Najresnejši neželeni učinki, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem s filgrastimom, vključujejo: anafilaktično reakcijo, hude neželene učinke na pljučih (vključno z intersticijsko pljučnico in sindromom dihalne stiske pri odraslem), sindrom povečane prepustnosti kapilar, hudo splenomegalijo/raztrganje vranice, preobrazbo v mielodisplastični sindrom ali levkemijo pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo, bolezen presadka proti gostitelju (GvHD – *Graft versus Host Disease*) pri bolnikih po alogenski presaditvi kostnega mozga ali presaditvi krvotvornih matičnih celic iz periferne krvi in srpastocelično krizo pri bolnikih s srpastocelično anemijo.

Neželeni učinki, o katerih so najpogostejše poročali, so pireksija, mišično-skeletna bolečina (ki vključuje bolečino v kosteh, bolečino v hrbtu, artralgijsko, mialgijsko, bolečino v okončinah, mišično-skeletno bolečino, mišično-skeletno bolečino v prsih, bolečino v vratu), anemija, bruhanje in navzea. V kliničnih preskušanjih z bolniki z rakom je bila mišično-skeletna bolečina blaga ali zmerna pri 10 % bolnikov, huda pa pri 3 % bolnikov.

b. Povzetek neželenih učinkov v obliki preglednice

Podatki v spodnji preglednici opisujejo neželene učinke, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih in v spontanem poročanju. Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki predstavljeni po padajoči resnosti.

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki			
	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000)
Infekcijske in parazitske bolezni		sepsa bronhitis okužba zgornjih dihal okužba sečil		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	trombocitopenija anemija ^c	splenomegalija ^a znižane ravni hemoglobina ^c	levkocitoza ^a	raztrganje vranice ^a srpastocelična anemija s krizo ekstramedularna hematopoeza
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost preobčutljivost na zdravilo ^a	anafilaktična reakcija

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki			
	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000)
			reakcija presadka proti gostitelju ^b	
Presnovne in prehranske motnje		zmanjšan apetit ^c povečane ravni laktatdehidrogenaze v krvi	hiperurikemija povečane ravni sečne kisline v krvi	zmanjšanje ravni glukoze v krvi pseudoprotein ^a (pirofosfatna hondrokalcinoza) motnje volumna tekočine
Psihiatrične motnje		nespečnost		
Bolezni živčevja	glavobol ^a	omotica hipestezijska parestezijska		
Žilne bolezni		hipotenzija hipertenzija	vensko-okluzivna bolezen ^d	sindrom povečane prepustnosti kapilar ^a aortitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		hemoptiza dispneja kašelj ^a orofaringealna bolečina ^{a,c} krvavitev iz nosu	akutni sindrom dihalne stiske ^a dihalna odpoved ^a pljučni edem ^a intersticijska pljučna bolezen ^a pljučni infiltrati ^a pljučna krvavitev hipoksija	
Bolezni prebavil	driska ^{a,c} bruhanje ^{a,c} navzea ^a	zaprtje ^c bolečina v ustih		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		povečane ravni alkalne fosfataze v krvi hepatomegalija	povečane ravni gama-glutamilttransferaze	

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki			
	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000)
			povečane ravni aspartat aminotransferaze	
Bolezni kože in podkožja	alopecija ^a	izpuščaj ^a eritem	makulopapulozni izpuščaj	Sweetov sindrom (akutna febrilna nevtrofilna dermatitoza) kožni vaskulitis ^a
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišično-skeletne bolečine ^c	mišični krči	osteoporoza	zmanjšana gostota kosti poslabšanje revmatoidnega artritisa
Bolezni sečil		disuria hematurija	proteinurija	nenormalnosti urina glomerulonefritis
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost ^a vnetje sluznice ^a pireksija	bolečine v prsnem košu ^a astenija ^a bolečina ^a slabo počutje ^c periferni edem ^c	reakcije na mestu injiciranja	
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih		reakcija na transfuzijo ^c		

^aGlejte poglavje c (Opis izbranih neželenih učinkov)

^bObstajajo poročila o reakcijah presadka proti gostitelju in smrtnih primerih bolnikov po alogenski presaditvi kostnega mozga (glejte poglavje c)

^cVključuje bolečine v kosteh, bolečine v hrbtu, artralgiji, mialgijo, bolečine v okončinah, mišično-skeletne bolečine, mišično-skeletne bolečine v prsnem košu, bolečine v vratu

^dPrimere so opazili v obdobju trženja pri bolnikih, pri katerih je bila opravljena presaditev kostnega mozga ali je potekalo izplavljanje PBPC

^eNeželeni dogodki z višjo pojavnostjo pri bolnikih, zdravljenih s filgrastimom, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom, in povezani z osnovno maligno boleznijo ali citotoksično kemoterapijo

c. Opis izbranih neželenih učinkov

GvHD

Poročali so o reakcijah GvHD in o smrtnih primerih pri bolnikih, ki so G-CSF prejeli po alogenski presaditvi kostnega mozga (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Sindrom povečane prepustnosti kapilar

O primerih sindroma povečane prepustnosti kapilar so poročali ob uporabi granulocitne kolonije spodbujajočega faktorja. Do teh primerov je na splošno prihajalo pri bolnikih z napredovalimi malignimi boleznimi ali sepso ali bolnikih, ki so jemali več zdravil za kemoterapijo ali so bili na aferezi (glejte poglavje 4.4.)

Sweetov sindrom

Pri bolnikih, ki so se zdravili z filgrastimom, so poročali o primerih Sweetovega sindroma (akutna febrilna nevtrofilna dermatitoza).

Neželeni učinki na pljuči

V kliničnih študijah in v obdobju trženja so neželeni učinki na pljuči vključevali intersticijsko pljučnico, pljučni edem in pljučne infiltrate in so imeli v nekaterih primerih za posledico dihalno odpoved ali sindrom dihalne stiske pri odraslem (ARDS), ki je lahko usoden (glejte poglavje 4.4).

Splenomegalija in raztrganje vranice

Po dajanju filgrastima so poročali o primerih splenomegalije in raztrganja vranice. Nekateri primeri raztrganja vranice so bili smrtni (glejte poglavje 4.4).

Preobčutljivost

O preobčutljivostnih reakcijah, ki so vključevale anafilaksijo, izpuščaj, urtikarijo, angioedem, dispnejo in hipotenzijo in so se pojavljale na začetku ali v nadaljevanju zdravljenja so poročali v kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila. Na splošno so bila ta poročila pogostejša po i.v. dajanju. V nekaterih primerih so se simptomi med ponovno uporabo ponovili, kar nakazuje vzročno povezavo. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi resna alergijska reakcija, je treba z uporabo filgrastima trajno prenehati.

Kožni vaskulitis

Pri bolnikih, zdravljenih s filgrastimom, so poročali o kožnem vaskulitisu. Mehanizem vaskulitisa pri bolnikih, ki prejemajo filgrastim, ni znan. Ob dolgoročni uporabi so o kožnem vaskulitisu poročali pri 2 % bolnikov s hudo kronično nevtropenijo.

Pseudoprotin (pirofosfatna hondrokalcinoza)

Pri rakavih bolnikih, zdravljenih s filgrastimom, so poročali o pseudoprotinu (pirofosfatni hondrokalcinozi).

Levkocitoza

Po zdravljenju s filgrastimom so levkocitozo (število belih krvnih celic $> 50 \times 10^9/L$) opazili pri 41 % zdravih dajalcev, opazili pa so tudi prehodno trombocitopenijo (število trombocitov $< 100 \times 10^9/L$) in levkaferozo so opazili pri 35 % dajalcev (glejte poglavje 4.4).

d. Pediatrična populacija

Podatki iz kliničnih študij pri pediatričnih bolnikih kažejo, da sta varnost in učinkovitost filgrastima pri odraslih in otrocih, ki prejemajo citotoksično kemoterapijo, podobni, kar nakazuje, da od starosti odvisnih razlik v farmakokinetiki filgrastima ni. Edini neželeni učinek, o katerem so dosledno poročali, je bila mišično-skeletna bolečina, ki se ne razlikuje od izkušenj v odrasli populaciji.

Za nadaljnjo oceno filgrastima pri pediatričnih bolnikih ni na voljo dovolj podatkov.

e. Druge posebne skupine

Uporaba pri starejših

V splošnem niso ugotovili razlik v varnosti in učinkovitosti med osebami, starejšimi od 65 let, v primerjavi z mlajšimi odraslimi osebami (> 18 let), ki so prejemali citotoksično kemoterapijo. Klinične izkušnje niso pokazale razlik v odzivnosti med starejšimi in mlajšimi odraslimi bolniki. Za

ovrednotenje uporabe zdravila Accofil pri starejših osebah pri drugih odobrenih indikacijah ni dovolj podatkov.

Pediatrični bolniki s hudo kronično nevtropenijo

Pri pediatričnih bolnikih s hudo kronično nevtropenijo, ki prejemajo kronično zdravljenje s filgrastimom, so poročali o primerih zmanjšane gostote kosti in osteoporoze.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Učinkov prevelikega odmerjanja zdravila Accofil niso ugotavljali. Po koncu zdravljenja s filgrastimom se število nevtrofilcev v obtoku v 1 do 2 dneh zmanjša za 50 %, na normalno raven pa se povrne v 1 do 7 dneh.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti, kolonije spodbujajoči faktorji, oznaka ATC: L03AA02

Zdravilo Accofil je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>

Faktor, ki spodbuja rast granulocitnih kolonij pri človeku (G-CSF), je glikoprotein, ki uravnava nastajanje nevtrofilcev in njihovo sproščanje iz kostnega mozga. Zdravilo Accofil, ki vsebuje r-metHuG-CSF (filgrastim), v 24 urah izrazito poveča število nevtrofilcev v periferni krvi; število monocitov pa se ob tem le nekoliko poveča. Pri nekaterih bolnikih s hudo kronično nevtropenijo lahko filgrastim nekoliko poveča tudi število eozinofilcev in bazofilcev v obtoku v primerjavi z izhodiščno vrednostjo; nekateri izmed teh bolnikov imajo lahko eozinofilijo ali bazofilijo že pred zdravljenjem. V območju priporočenih odmerkov je povečanje števila nevtrofilcev odvisno od odmerka. Preizkusi kemotaktične in fagocitne funkcije so pokazali, da delujejo nevtrofilci, ki nastanejo kot odziv na zdravljenje s filgrastimom, normalno ali močneje. Po koncu zdravljenja s filgrastimom se število nevtrofilcev v obtoku v 1 do 2 dneh zmanjša za 50 %, na normalno raven pa se povrne v 1 do 7 dneh.

Uporaba filgrastima pri bolnikih, pri katerih se izvaja citotoksična kemoterapija, ima za posledico pomembno zmanjšanje pogostnosti pojavljanja, resnosti in trajanja nevtropenije in febrilne nevtropenije. Zdravljenje s filgrastimom znatno zmanjša trajanje febrilne nevtropenije, uporabo antibiotikov in hospitalizacijo po začetku uvedbe kemoterapije za akutno mielogeno levkemijo ali po mieloablacijski terapiji, ki ji sledi presaditev kostnega mozga. Pogostnost pojavljanja zvišane telesne temperature in dokumentiranih okužb se v nobenem od teh primerov ni zmanjšala. Trajanje prisotnosti zvišane telesne temperature se pri bolnikih, pri katerih se je izvajalo mieloablacijsko zdravljenje in nato presaditev kostnega mozga, ni skrajšalo.

Uporaba filgrastima samega ali po kemoterapiji izplavi krvotvorne matične celice v periferno kri. Te avtologne matične celice (PBPC) je mogoče odvzeti in jih infundirati po citotoksičnem zdravljenju z velikimi odmerki, bodisi namesto presaditve kostnega mozga ali kot dodatek k njej. Infundiranje PBPC spodbuja hematopoetsko okrevanje, s čimer skrajša obdobje tveganja za pojav zapletov s krvavitvami in zmanjša potrebo po transfuzijah trombocitov.

Prejemniki alogenskih PBPC, izplavljenih s filgrastimom, so veliko prej hematološko okrevali, kar je močno zmanjšalo čas do obnove trombocitov brez podpore v primerjavi z alogensko presaditvijo kostnega mozga.

Retrospektivna evropska študija, v kateri so ocenjevali uporabo G-CSF po alogenski presaditvi kostnega mozga pri bolnikih z akutno levkemijo, je nakazala povečanje tveganja za pojav reakcije presadka proti gostitelju (GvHD - *Graft versus Host Disease*), z zdravljenjem povezane smrtnosti (TRM - *treatment related mortality*), in smrtnosti, kadar so dajali G-CSF. V drugi retrospektivni mednarodni študiji pri bolnikih z akutnimi in kroničnimi mielogenimi levkemijami niso opazili vpliva na tveganje za pojav GvHD, TRM in smrtnost. Meta-analiza študij alogenskih presaditev, vključno z rezultati devetih prospektivnih randomiziranih preskušanj, 8 retrospektivnih študij in 1 s primeri nadzirane študije ni pokazala vpliva na tveganje akutne GvHD, kronične GvHD ali z zgodnjim zdravljenjem povezane smrtnosti.

Relativno tveganje (95-% IZ) za pojav reakcije presadka proti gostitelju (GvHD) in TRM po zdravljenju z G-CSF po presaditvi kostnega mozga					
Objava	Obdobje študije	N	GvHD akutne stopnje II-IV	Kronična GvHD	TRM
Meta-analiza (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Evropska retrospektivna študija (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Mednarodna retrospektivna študija (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^a Analiza vključuje študije v zvezi s presaditvijo kostnega mozga v tem časovnem obdobju; v nekaterih študijah je bila uporabljena GM-CSF

^b Analiza vključuje bolnike, ki so prejeli presadek kostnega mozga v tem časovnem obdobju

Uporaba filgrastima za izplavljanje PBPC pri zdravih dajalcih pred alogensko presaditvijo PBPC

Pri večini zdravih dajalcev podkožno uporabljeni odmerek filgrastima 10 µg/kg/dan 4 do 5 zaporednih dni omogoča pridobitev $\geq 4 \times 10^6$ celic CD34⁺/kg telesne mase prejemnika po dveh levkaferezah.

Uporaba filgrastima pri bolnikih (otrocih ali odraslih) s hudo kronično nevtropenijo (huda prirojena, ciklična in idiopatska nevtropenija) povzroči dolgotrajno povečanje absolutnega števila nevtrofilcev v periferni krvi in zmanjša pogostnost okužb in z njimi povezanih zapletov.

Uporaba filgrastima pri bolnikih, okuženih s HIV, vzdržuje normalno število nevtrofilcev, kar omogoča načrtovano odmerjanje protivirusnih in/ali drugih mielosupresivnih zdravil. Ni nobenih dokazov za to, da bi pri bolnikih, okuženih s HIV, zdravljenje s filgrastimom povzročilo povečanje replikacije HIV.

Tako kot drugi hematopoetski rastni faktorji je tudi G-CSF *in vitro* izkazal spodbujevalen učinek na človeške endotelijske celice.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po podkožnem dajanju priporočenega odmerka se je serumska koncentracija vzdrževala nad vrednostjo 10 ng/ml 8 do 16 ur.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve v krvi je približno 150 ml/kg.

Izločanje

Kaže, da sledi očistek filgrastima farmakokinetiki prvega reda tako pri subkutani in pri intravenski uporabi. Razpolovni čas izločanja filgrastima iz seruma je približno 3,5 ur; očistek znaša približno 0,6 ml/min/kg. Po neprekinjenem infundiranju zdravila Accofil, ki je pri bolnikih, ki okrevajo po avtologni presaditvi kostnega mozga, trajalo do 28 dni, ni bilo nobenih dokazov kopičenja zdravila v telesu in primerljivih razpolovnih eliminacijskih časov.

Linearnost

Obstaja pozitivna linearna korelacija med odmerkom in koncentracijo filgrastima v serumu, bodisi po intravenski ali subkutani uporabi.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Filgrastim so preučevali v študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, ki so trajale do 1 leto. V študijah so zabeležili spremembe, ki so bile posledica pričakovanih farmakoloških učinkov, vključno s povečanjem števila levkocitov, mieloidno hiperplazijo v kostnem mozgu, ekstrapedularno hematopoezo in povečanjem vranice. Po prekinitvi zdravljenja so vse spremembe izginile.

Učinke filgrastima na razvoj ploda so preučevali pri podganah in kuncih. Intravensko (80 µg/kg/dan) dajanje filgrastima kuncem v obdobju organogeneze je bilo toksično za samice in je povečalo število spontanih splavov ter izgub ploda po ugnezdenju, opazili pa so tudi manjšo povprečno velikost legla in maso zarodka.

Na podlagi podatkov, o katerih so poročali pri drugem zdravilu s filgrastimom, podobnim zdravilu Accofil, so zabeležili primerljive izsledke ter več malformacij ploda pri odmerku 100 µg/kg/dan, tj. pri odmerku, toksičnem za samice, ki je ustrežal sistemski izpostavljenosti, ki je približno 50- do 90-krat večja izpostavljenosti, ki so jo zabeležili pri bolnikih, ki so prejemale klinični odmerek 5 µg/kg/dan. V tej študiji je znašal odmerek brez opaznih negativnih vplivov za toksičnost zarodka oz. ploda 10 µg/kg/dan, kar ustreza sistemski izpostavljenosti, ki je približno 3- do 5-krat večja od izpostavljenosti, ki so jo zabeležili pri bolnikih, ki so prejemale klinični odmerek.

Pri brejih podganah niso opazili nobene toksičnosti za samice ali plod pri odmerkih do 575 µg/kg/dan. Pri potomcih podgan, ki so prejemale filgrastim v obdobju dojenja in med dojenjem, so zabeležili zaostanek pri zunanji diferenciaciji in zastoj v rasti (≥ 20 µg/kg/dan) ter nekoliko zmanjšano stopnjo preživetja (100 µg/kg/dan).

Filgrastim ni opazno vplival na plodnost podganjih samcev ali samic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

koncentrirana očetna kislina
natrijev hidroksid
sorbitol (E420)
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila Accofil ne smemo mešati z raztopinami natrijevega klorida.

Razredčeni filgrastim se lahko adsorbira na steklene in plastične materiale.

Tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, navedenimi v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C). Ne zamrzujte.

Nenamerna enkratna izpostavljenost temperaturam v območju zmrzišča nima vpliva na stabilnost zdravila Accofil. Če je bilo zdravilo Accofil zamrznjeno več kot 48 ur ali če je bilo zamrznjeno večkrat, ga NE uporabite.

Znotraj roka uporabnosti lahko pri ambulantni uporabi bolnik vzame zdravilo iz hladilnika in ga hrani pri sobni temperaturi (do 25 °C) enkrat za največ 15 dni. Po tem obdobju se zdravila ne sme shraniti nazaj v hladilnik in ga je potrebno zavreči.

Injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Kemična in fizikalna stabilnost razredčene raztopine za infundiranje med uporabo sta bili dokazani za obdobje 30 ur pri temperaturi 25 °C ± 2 °C. Z mikrobiološkega stališča je zdravilo treba uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in razmere pred uporabo odgovoren uporabnik, ta čas pa običajno ne sme presegati 30 ur pri temperaturi 25 °C ± 2 °C, razen če je redčenje potekalo v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Napolnjena injekcijska brizga iz stekla tipa I z neločljivo pritrjeno nerjavečo jekleno iglo na konici in merilno lestvico z 1/40 natisnjenimi oznakami od 0,1 ml do 1 ml na telesu brizge. Pokrovček igle na napolnjeni injekcijski brizgi lahko vsebuje suho naravno gumo (glejte poglavje 4.4). Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 0,5 ml raztopine.

Eno pakiranje vsebuje eno, tri, pet, sedem ali deset napolnjenih injekcijskih brizg, z varnostno zaščito za iglo ali brez nje, in alkoholno(-imi) krpico(-ami). Pakiranja brez pretisnega omota so za injekcijske brizge brez varnostne zaščite za iglo. Pretisni omoti so za posamezne brizge s predhodno nameščeno varnostno zaščito za iglo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Po potrebi se lahko zdravilo Accofil razredči v 5-odstotni raztopini glukoze. Raztopine ni nikoli priporočljivo razredčiti na končno koncentracijo, manjšo od 0,2 M e. (2 µg) na mililiter.

Raztopino zdravila Accofil morate pred uporabo vizualno pregledati. Uporabljate lahko samo bistre raztopine brez delcev. Ne stresajte.

Pri bolnikih, ki se zdravijo s filgrastimom, razredčenim na koncentracije pod 1,5 M e (15 µg) na mililiter, je treba dodati humani serumski albumin (HSA) do končne koncentracije 2 mg/ml. Primer: Če je končna količina za injiciranje 20 ml, je treba vsem odmerkom filgrastima, manjšim od 30 M e (300 µg), dodati 0,2 ml raztopine humanega serumskega albumina 200 mg/ml (20 %).

Zdravilo Accofil ne vsebuje konzervansov. Zaradi morebitnega tveganja za mikrobiološko kontaminacijo so napolnjene brizge zdravila Accofil namenjene samo za enkratno uporabo.

Če je razredčeno s 5-odstotno raztopino glukoze, je zdravilo Accofil združljivo s steklom in različnimi plastičnimi materiali, vključno s PVC, poliolefinom (kopolimerom polipropilena in polietilena) in polipropilenom.

Uporaba napolnjene injekcijske brizge z varnostno zaščito za iglo

Varnostna zaščita za iglo po injiciranju iglo prekrije, da bi tako preprečila poškodbe zaradi vboda z iglo. To na normalno uporabo brizge ne vpliva. Bat brizge potisnite navzdol in ga na koncu injiciranja **močno pritisnite**, da zagotovite popolno izpraznitev brizge. Kožo čvrsto držite do konca injiciranja. Brizgo držite na mestu in počasi dvignite palec z bata brizge. Bat se bo z vašim palcem pomikal navzgor in vzmet bo iglo uvelkla z mesta injiciranja v varnostno zaščito za iglo.

Uporaba napolnjene injekcijske brizge brez varnostne zaščite za iglo

Odmerek aplicirajte po standardnem protokolu.

Če je napolnjena injekcijska brizga padla na trdo površino, je ne uporabljajte.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/14/946/001
EU/1/14/946/002
EU/1/14/946/005
EU/1/14/946/006
EU/1/14/946/007
EU/1/14/946/008
EU/1/14/946/009
EU/1/14/946/010
EU/1/14/946/017

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18.09.2014
Datum zadnjega podaljšanja: 12. junij 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>

1. IME ZDRAVILA

Accofil 48 M e./0,5 ml raztopina za injiciranje/infundiranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 48 milijonov enot (M e)/480 mikrogramov (μg) filgrastima v 0,5 ml (0,96 mg/ml) raztopine za injiciranje/infundiranje.

Filgrastim je rekombinantni metionilirani humani granulocitne kolonije spodbujajoči faktor pridobljen v *Escherichia coli* (BL21) s pomočjo tehnologije rekombinantne DNA.

Pomožne snovi z znanim učinkom

En ml raztopine vsebuje 50 mg sorbitola (E420).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

koncentrat za raztopino za infundiranje v napolnjeni injekcijski brizgi

bistra, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Accofil je indicirano za skrajšanje trajanja nevtropenije in v primeru nastanka febrilne nevtropenije pri bolnikih, ki prejemajo citotoksično kemoterapijo za maligne tvorbe (z izjemo kronične mieloične levkemije in mielodisplastičnih sindromov), ter za skrajšanje trajanja nevtropenije pri bolnikih, ki se zdravijo z mieloablativno terapijo, ki ji sledi presaditev kostnega mozga, pri katerih obstaja povečano tveganje za dlje trajajočo hudo nevtropenijo.

Varnost in učinkovitost zdravila Accofil sta podobni pri odraslih in otrocih, ki dobivajo citotoksično kemoterapijo.

Zdravilo Accofil je indicirano za izplavljanje krvotvornih matičnih celic v periferno kri (PBPC - *peripheral blood progenitor cells*).

Pri otrocih in odraslih bolnikih s hudo prirojeno, ciklično ali idiopatsko nevtropenijo z absolutnim številom nevtrofilcev (ANC - *Absolute Neutrophil Count*) $\leq 0,5 \times 10^9/\text{L}$ in s hudimi ali ponavljajočimi se okužbami v anamnezi je indicirana dolgotrajna uporaba zdravila Accofil za povečanje števila nevtrofilcev in zmanjšanje pogostosti pojavljanja in trajanja z okužbami povezanih zapletov.

Zdravilo Accofil je indicirano za zdravljenje trdovratne nevtropenije (ANC manjše ali enako $1,0 \times 10^9/\text{L}$) pri bolnikih z napredovalo okužbo s HIV z namenom zmanjšanja tveganja bakterijskih okužb, ko druge oblike zdravljenja nevtropenije niso primerne.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Accofil se lahko predpiše samo v sodelovanju z onkološkim centrom, ki ima izkušnje na področju zdravljenja z G-CSF (*granulocyte-colony stimulating factor* – faktorji, ki spodbujajo rast granulocitnih kolonij) in hematologije, in ki razpolaga z ustreznimi diagnostičnimi pripomočki. Postopek izplavljanja in afereze bi moral potekati v sodelovanju z onkološko-hematološkim centrom, ki ima ustrezne izkušnje na tem področju in v katerem lahko na ustrezen način spremljajo krvotvorne matične celice.

Odmerjanje

Uveljavljena citotoksična kemoterapija

Priporočeni odmerek filgrastima je 0,5 M e (5 µg)/kg/dan. Prvi odmerek zdravila Accofil je treba dati vsaj 24 ur po citotoksični kemoterapiji. V randomiziranih kliničnih preskušanjih so uporabljali subkutani odmerek 230 µg/m²/dan (4,0 do 8,4 µg/kg/dan).

Dnevno odmerjanje filgrastima se mora nadaljevati, dokler pričakovano najnižje število nevtrofilcev ne preide na višji novo in se število nevtrofilcev ne povrne na običajno raven. Po uveljavljeni kemoterapiji za trdne tumorje, limfome in pri limfoidni levkemiji se pričakuje, da bo trajanje zdravljenja, če želimo doseči zahtevane kriterije, do 14 dni. Po indukcijskem in konsolidacijskem zdravljenju za hudo mieloidno levkemijo je trajanje zdravljenja lahko znatno daljše (tudi do 38 dni), odvisno od vrste, odmerka in sheme odmerjanja citotoksične kemoterapije.

Pri bolnikih, ki prejemajo citotoksično kemoterapijo, se 1-2 dni po začetku zdravljenja s filgrastimom običajno pojavi začasno povečanje števila nevtrofilcev. Če želimo doseči dolgotrajni učinek zdravljenja, pa zdravljenja s filgrastimom ne smemo prekiniti, dokler najnižja vrednost števila nevtrofilcev ne preide na višji nivo in se njihovo število ne povrne na običajno raven. Prezgodnja prekinitev zdravljenja s filgrastimom, preden število nevtrofilcev pade na pričakovano najnižjo raven, ni priporočljiva.

Bolniki, zdravljeni z mieloablativno terapijo, ki ji sledi presaditev kostnega mozga

Priporočeni začetni odmerek filgrastima je 1,0 M e (10 µg) /kg/dan. Prvi odmerek filgrastima je treba dati vsaj 24 ur po citotoksični kemoterapiji, vsaj 24 ur po infuziji kostnega mozga.

Ko obdobje najnižjega števila nevtrofilcev mine, je treba dnevni odmerek filgrastima prilagoditi glede na odziv nevtrofilcev kot sledi:

Število nevtrofilcev	Prilagoditev odmerka filgrastima
> 1,0 x 10 ⁹ /L v obdobju 3 zaporednih dni	Odmerek zmanjšajte na 0,5 M e. (5 µg)/kg/dan
Nato, če ANC ostane > 1,0 x 10 ⁹ /L še v obdobju naslednjih 3 zaporednih dni	Prekinite zdravljenje s filgrastimom
Če se ANC med obdobjem zdravljenja zmanjša na < 1,0 x 10 ⁹ /L, je treba odmerek filgrastima ponovno povečevati v skladu z zgoraj navedenimi koraki	

ANC = absolutno število nevtrofilcev

Za izplavljanje PBPC pri bolnikih, pri katerih se izvaja mielosupresivno ali mieloablacijsko zdravljenje, ki mu sledi avtologna presaditev PBPC

Če se filgrastim uporablja samostojno, je priporočeni odmerek za izplavljanje PBPC 1,0 M e. (10 µg)/kg/dan 5-7 zaporednih dni. Časovni razpored levkaferoze: eno do dve levkaferoze 5 in 6. dan, kar pogosto zadošča. V drugih okoliščinah utegnejo biti potrebne dodatne levkaferoze. Z dajanjem filgrastima je treba nadaljevati do zadnje levkaferoze.

Priporočeni odmerek filgrastima za izplavljanje po mielosupresivni kemoterapiji je 0,5 M e (5 µg) /kg/dan. Dajati ga je treba od prvega dne po zaključeni kemoterapiji in dokler ne preide obdobje pričakovanega najmanjšega števila nevtrofilcev ter se njihovo število normalizira. Levkaferozo je treba narediti v obdobju, ko se absolutno število nevtrofilcev dvigne z ravni < 0,5 x 10⁹/L na > 5,0 x

$10^9/L$. Pri bolnikih, pri katerih se ni izvajala obsežna kemoterapija, pogosto zadošča ena levkafereza. V drugih okoliščinah so priporočljive dodatne levkaferenze.

Za izplavljanje PBPC pri zdravih dajalcih pred alogensko presaditvijo PBPC

Za izplavljanje PBPC pri zdravih dajalcih je treba filgrastim 4 do 5 zaporednih dni uporabljati v odmerku 1,0 M e. ($10 \mu g$)/kg/dan. Z levkaferezo je treba začeti 5. dan in jo, če je potrebno, nadaljevati do 6. dne, da se zbere 4×10^6 celic $CD34^+$ /kg prejemnikove telesne mase.

Pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo

Prirojena nevtropenija

Priporočeni začetni odmerek je 1,2 M e. ($12 \mu g$)/kg/dan v enkratnem odmerku ali v deljenih odmerkih.

Idiopatska ali ciklična nevtropenija

Priporočeni začetni odmerek je 0,5 M e. ($5 \mu g$)/kg/dan v enkratnem odmerku ali v deljenih odmerkih.

Prilagoditve odmerka

Filgrastim je treba dajati vsak dan s subkutano injekcijo, dokler število nevtrofilcev ne preseže vrednosti $1,5 \times 10^9/L$ in ga je na tej ravni mogoče vzdrževati. Ko je ta odziv dosežen, je treba določiti najmanjši učinkoviti odmerek za vzdrževanje te ravni. Za vzdrževanje ustreznega števila nevtrofilcev je potrebna dolgotrajna vsakodnevna uporaba zdravila. Po enem do dveh tednih zdravljenja je mogoče začetni odmerek podvojiti ali prepoloviti, odvisno od bolnikovega odziva. Nato je mogoče odmerek individualno prilagajati na vsak(a) 1 do 2 tedna, da se ohrani povprečno število nevtrofilcev med $1,5 \times 10^9/L$ in $10 \times 10^9/L$. Pri bolnikih s hudimi okužbami je treba premisliti o hitrejšem povečevanju odmerka. V kliničnih preskušanjih so pri 97% bolnikov, ki so se odzivali, dosegli popoln odziv z odmerki $\leq 24 \mu g/kg/dan$. Varnost dolgotrajne uporabe filgrastima v odmerkih več kot $24 \mu g/kg/dan$ pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo ni bila dokazana.

Pri bolnikih, okuženih s HIV

Zaustavitev napredovanja nevtropenije

Priporočeni začetni odmerek filgrastima je 0,1 M e. ($1 \mu g$)/kg/dan, ki se daje vsakodnevno, s titriranjem do največ 0,4 M e. ($4 \mu g$)/kg/dan dokler se ne doseže in ne vzdržuje normalno število nevtrofilcev ($ANC > 2,0 \times 10^9/L$). V kliničnih študijah se je več kot 90% bolnikov odzvalo na te odmerke in za doseglo preobrata nevtropenije so v povprečju potrebovali 2 dni.

Pri majhnem številu bolnikov ($< 10\%$) so bili za doseglo odpravljenе nevtropenije potrebni odmerki do 1,0 M e. ($10 \mu g$)/kg/dan.

Vzdrževanje normalnega števila nevtrofilcev

Ko je napredovanje nevtropenije ustavljeno, je treba določiti najmanjši učinkoviti odmerek za vzdrževanje normalnega števila nevtrofilcev. Začetni odmerek je priporočljivo prilagoditi na 30 M e. ($300 \mu g$)/dan vsak drugi dan. Za vzdrževanje števila nevtrofilcev na ravni $> 2,0 \times 10^9/L$ bi utegnile biti potrebne nadaljnje prilagoditve odmerka glede na bolnikovo absolutno število nevtrofilcev. V kliničnih študijah so morali za vzdrževanje absolutnega števila nevtrofilcev na ravni $> 2,0 \times 10^9/L$ uporabljati 30 M e. ($300 \mu g$)/dan v obdobju od enega do sedmih dni na teden; mediana pogostnosti dajanja je znašala 3 dni na teden. Za vzdrževanje ANC na ravni $> 2,0 \times 10^9/L$ bo morda potrebna dolgotrajna uporaba zdravila.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

V klinična preskušanja s filgrastimom je bilo vključeno majhno število starejših bolnikov, vendar posebne študije v tej skupini niso bile izvedene in zato ni na voljo posebnih priporočil za odmerjanje.

Bolniki z ledvično okvaro

Raziskave s filgrastimom pri bolnikih s hudo ledvično ali jetrno okvaro so pokazale, da ima zdravilo pri teh bolnikih podoben farmakokinetičen in farmakodinamičen profil kot pri običajnih posameznikih. Prilagajanje odmerka v tem primeru ni potrebno.

Pediatrična uporaba pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo in rakom

V kliničnih preskušanjih je bilo 65% bolnikov, ki so se zdravili zaradi hude kronične nevtropenije, mlajših od 18 let. Za to starostno skupino, ki je vključevala večino bolnikov s prirojeno nevtropenijo, je bila učinkovitost zdravljenja jasna. Pri pediatričnih bolnikih, ki so se zdravili zaradi hude kronične nevtropenije, ni prišlo do razlik v varnostnih profilih.

Podatki iz kliničnih študij pri pediatričnih bolnikih kažejo, da sta varnost in učinkovitost filgrastima pri odraslih in otrocih, ki prejemajo citotoksično kemoterapijo, podobni.

Priporočeni odmerki za pediatrične bolnike so enaki kot za odrasle osebe, ki prejemajo mielosupresivno citotoksično kemoterapijo.

Način uporabe

Vpeljana citotoksična kemoterapija

Filgrastim se lahko daje dnevno v obliki subkutane injekcije ali v obliki 30-minutne intravenske infuzije, raztopljene v 5-odstotni raztopini glukoze (glejte poglavje 6.6). V večini primerov se priporoča subkutana uporaba. Iz raziskave o dajanju enkratnega odmerka obstajajo dokazi, da lahko intravenski način dajanja zdravila skrajša trajanje učinka. Klinična pomembnost tega izsledka v zvezi z večkratnimi odmerki ni jasna. Izbira načina dajanja zdravila bi morala biti odvisna od posameznih kliničnih okoliščin.

Bolniki, zdravljeni z mieloablativno terapijo, ki ji sledi presaditev kostnega mozga

Filgrastim se lahko daje v obliki 30-minutne ali 24-urne intravenske infuzije ali v obliki 24-urne neprekinjene subkutane infuzije.

Filgrastim je treba razredčiti v 20 ml 5-odstotne raztopine glukoze (glejte poglavje 6.6).

Za izplavljanje PBPC pri bolnikih, pri katerih se izvaja mielosupresivno ali mieloablacijsko zdravljenje, ki mu sledi avtologna presaditev PBPC

Če se filgrastim uporablja za izplavljanje PBPC samostojno

Filgrastim se lahko daje v obliki neprekinjene subkutane infuzije ali subkutane injekcije. Za infundiranje je treba filgrastim razredčiti v 20 ml 5-odstotne raztopine glukoze (glejte poglavje 6.6).

Če se filgrastim uporablja za izplavljanje PBPC po mielosupresivni kemoterapiji

Filgrastim se daje v obliki subkutane injekcije.

Za izplavljanje PBPC pri zdravih dajalcih pred alogensko presaditvijo PBPC

Filgrastim se daje v obliki subkutane injekcije.

Bolniki s hudo kronično nevtropenijo

Pri prirojeni, idiopatski ali ciklični nevtropeniji se filgrastim daje s subkutano injekcijo.

Bolniki z okužbo s HIV

Pri zaustavitvi napredovanja nevtropenije in vzdrževanju normalnega števila nevtrofilcev, je treba filgrastim dati s subkutano injekcijo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zapisati ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Posebna opozorila in previdnostni ukrepi za vse indikacije

Preobčutljivost

Preobčutljivost, vključno z anafilaktičnimi reakcijami, se je pojavila na začetku ali v nadaljevanju zdravljenja pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje s filgrastimom. Pri bolnikih s klinično pomembno preobčutljivostjo je treba zdravljenje s filgrastimom trajno prekiniti. Filgrastima se ne sme dajati bolnikom s preobčutljivostjo na filgrastim ali pegfilgrastim v anamnezi.

Neželeni učinki na pljuči

Po dajanju G-CSF so poročali o neželenih učinkih na pljuči, zlasti o intersticijski pljučni bolezni. Bolniki, ki so v bližnji preteklosti imeli pljučne infiltrate ali pljučnico, so morda bolj ogroženi. Začetek pojavljanja pljučnih znakov, kot so na primer kašelj, zvišana telesna temperatura in dispneja ob hkratnih radioloških znakih pljučnih infiltratov in ob slabšanju delovanja pljuč, lahko pomeni začetek sindroma akutne dihalne stiske (ARDS – *Acute Respiratory Distress Syndrome*). Z uporabo filgrastima je treba prenehati in uvesti ustrezno zdravljenje.

Glomerulonefritis

Pri bolnikih, ki so prejeli filgrastim in pegfilgrastim, so poročali o glomerulonefritisu. Dogodki glomerulonefritisa so večinoma izginili po zmanjšanju odmerka ali prenehanju dajanja filgrastima in pegfilgrastima. Priporočeno je spremljanje urinskih parametrov.

Sindrom povečane prepustnosti kapilar

O sindromu povečane prepustnosti kapilar, ki je lahko v primeru odlašanja z zdravljenjem smrtno nevaren, so poročali po dajanju granulocitne kolonije spodbujajočega faktorja. Zanj so značilni hipotenzija, hipoalbuminemija, edem in hemokoncentracija. Bolnike, ki razvijejo simptome sindroma povečane prepustnosti kapilar, je treba skrbno spremljati. Prejeti morajo standardno simptomatsko zdravljenje, v okviru katerega je lahko potrebna tudi intenzivna nega (glejte poglavje 4.8).

Splenomegalija in raztrganje vranice

Po dajanju filgrastima so pri bolnikih in zdravih darovalcih poročali o večinoma asimptomatskih primerih splenomegalije in primerih raztrganja vranice. Nekateri primeri raztrganja vranice so bili smrtni. Zato je treba skrbno spremljati velikost vranice (npr. s kliničnim pregledom, ultrazvokom). Pri darovalcih in/ali bolnikih, ki poročajo o bolečini v levem zgornjem delu trebuha ali konici rame, je treba razmisliti o diagnozi raztrganja vranice. Pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo je zmanjšanje odmerka filgrastima upočasnilo ali ustavilo povečevanje vranice, pri 3 % bolnikov pa je bila potrebna splenektomija.

Rast malignih celic

Granulocitne kolonije stimulirajoči faktor lahko *in vitro* spodbuja rast mieloičnih celic; podobne učinke so *in vitro* opazili tudi pri nekaterih nemieloičnih celicah.

Mielodisplastični sindrom ali kronična mielogena levkemija

Varnost in učinkovitost filgrastima pri bolnikih z mielodisplastičnim sindromom ali kronično mielogeno levkemijo nista bili dokazani. Filgrastim pri teh boleznih ni indiciran. Posebno pozornost je treba nameniti razlikovanju diagnoze blastne transformacije kronične mieloične levkemije od akutne mieloične levkemije.

Akutna mieloična levkemija

Glede na to, da je podatkov o varnosti in učinkovitosti pri bolnikih s sekundarno akutno mieloično

levkemijo malo, je treba filgrastim uporabljati previdno. Varnost in učinkovitost uporabe filgrastima pri bolnikih z na novo nastalo akutno mieloično levkemijo, ki so mlajši od 55 let in imajo dobro citogenetiko [t(8; 21), t(15; 17) in inv (16)], nista bili dokazani.

Trombocitopenija

Pri bolnikih, ki so prejeli filgrastim, so poročali o trombocitopeniji. Število trombocitov je treba skrbno spremljati, zlasti v prvih nekaj tednih zdravljenja s filgrastimom. Pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo, pri katerih se razvije trombocitopenija (število trombocitov $< 100 \times 10^9/L$), je treba razmisliti o začasni prekinitvi ali zmanjšanju odmerka filgrastima.

Levkocitoza

Pri manj kot 5% bolnikov z rakom, ki so prejeli filgrastim v odmerku, večjem od 0,3 M e/kg/dan ($3 \mu g/kg/dan$), so opazili število belih krvnih celic, $100 \times 10^9/L$ ali več. Ne poročajo o neželenih učinkih, ki bi jih bilo možno neposredno pripisati tej stopnji levkocitoze. Zaradi možnih tveganj, povezanih s hudo levkocitozo, je treba med zdravljenjem s filgrastimom redno meriti število belih krvnih celic. Če število belih krvnih celic po pričakovanem padcu nato preseže vrednost $50 \times 10^9/L$, je treba z zdravljenjem s filgrastimom takoj prenehati. Če bolnik prejema filgrastim za izplavljanje PBPC, je treba z zdravljenjem s filgrastimom prenehati ali zmanjšati odmerek, če število levkocitov preseže vrednost $> 70 \times 10^9/L$.

Imunogenost

Kot pri vseh terapevtskih beljakovinah obstaja možnost nastanka imunogenosti. Stopnje nastanka protiteles proti filgrastimu so na splošno nizke. Vezalna protitelesa sicer nastajajo, kot je pričakovano pri vseh bioloških zdravilih, vendar jih do zdaj še niso povezali z nevtralizacijsko aktivnostjo.

Aortitis

Po dajanju G-CSF zdravim osebam in bolnikom z rakom so poročali o aortitisu. Simptomi, ki so se pojavili, vključujejo povišano telesno temperaturo, bolečine v trebuhu, slabo počutje, bolečine v hrbtu in povišane vrednosti vnetnih označevalcev (npr. C-reaktivnega proteina in števila belih krvnih celic). Aortitis so v večini primerov diagnosticirali s slikanjem s CT, na splošno pa je minil po ukinitvi G-CSF. Glejte tudi poglavje 4.8.

Posebna opozorila in previdnostni ukrepi, povezani s sočasnimi boleznimi

Posebni previdnostni ukrepi pri srpastocelični dispozičiji in srpastocelični anemiji

Med uporabo filgrastima pri bolnikih s srpastocelično dispozičijo ali srpastocelično anemijo so poročali o srpastoceličnih krizah, ki so bile v nekaterih primerih usodne. Pri predpisovanju filgrastima pri bolnikih s srpastocelično dispozičijo ali srpastocelično anemijo morajo biti zdravniki previdni.

Osteoporoza

Pri bolnikih z osnovno osteoporotično boleznijo kosti, ki filgrastim neprekinjeno prejema več kot 6 mesecev, je lahko potrebno spremljanje gostote kosti.

Posebni previdnostni ukrepi pri bolnikih z rakom

Filgrastim se ne sme uporabljati za povečanje odmerka citotoksične kemoterapije preko ustaljenih režimov odmerjanja.

Tveganja, povezana s povečanimi odmerki kemoterapije

Posebna previdnost je potrebna pri zdravljenju bolnikov, ki prejema velike odmerke kemoterapije, ker ni bilo dokazano, da bi se glede tumorja izboljšal izid zdravljenja. Povečevanje odmerka kemoterapevtikov ima lahko za posledico povečanje škodljivih učinkov, vključno z učinki na srce, pljuča, živčevje in kožo (glejte informacije za predpisovanje posameznih kemoterapevtikov, ki so bili uporabljeni).

Učinek kemoterapije na eritrocite in trombocite

Zdravljenje s filgrastimom samim ne prepreči trombocitopenije in anemije, ki se pojavita zaradi mielosupresivne kemoterapije. Zaradi možnosti prejemanja večjih odmerkov kemoterapije (npr. polnih odmerkov po predpisani shemi), je morda pri bolniku tveganje zaradi trombocitopenije in anemije večje. Priporoča se redno spremljanje števila trombocitov in hematokrita. Posebna previdnost je potrebna, kadar je predpisan en sam kemoterapevtik ali več kemoterapevtikov, za katere se ve, da povzročajo hudo trombocitopenijo.

Ugotovljeno je bilo, da uporaba PBPC, izplavljenih s filgrastimom, zmanjša izrazitost in trajanje trombocitopenije po mielosupresivni ali mieloablacijski kemoterapiji.

Mielodisplastični sindrom in akutna mieloična levkemija pri bolnikih z rakom dojke in bolnikih s pljučnim rakom

V opazovalnih študijah po začetku trženja sta bila mielodisplastični sindrom (MDS) in akutna mieloična levkemija (AML) povezana z uporabo pegfilgrastima, alternativnega zdravila G-CSF, v povezavi s kemoterapijo in/ali radioterapijo pri bolnikih z rakom dojke in bolnikih s pljučnim rakom. Podobne povezave med filgrastimom in MDS/AML niso opazili. Kljub temu je treba bolnike z rakom dojke in bolnike s pljučnim rakom spremljati glede znakov in simptomov MDS/AML.

Drugi posebni previdnostni ukrepi

Učinki filgrastima pri bolnikih z znatno zmanjšanim številom matičnih celic mieloične vrste niso bili raziskani. Filgrastim deluje predvsem na predhodnike nevtrofilcev in učinkuje tako, da poveča število nevtrofilcev. Zato je lahko odziv nevtrofilcev manjši pri bolnikih, ki imajo zmanjšano število predhodnikov nevtrofilcev (npr. pri bolnikih, zdravljenih z obsežno radioterapijo ali kemoterapijo, ali pri bolnikih s tumorsko infiltracijo kostnega mozga).

Občasno so pri bolnikih, zdravljenih z visokimi odmerki kemoterapije, ki ji je sledila presaditev, poročali o žilnih boleznih, vključno z vensko-okluzivno boleznijo in motnjami ravnovesja tekočin.

Poročali so o reakcijah presadka proti gostitelju (GvHD - *Graft versus Host Disease*) in o smrtnih primerih pri bolnikih, ki so G-CSF prejeli po alogenski presaditvi kostnega mozga (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Povečana krvotvorna aktivnost kostnega mozga kot odziv na zdravljenje z rastnim faktorjem je povezana s prehodnimi nenormalnimi izvidi slikanja kosti. To je treba upoštevati pri razlagi rezultatov slikanja kosti.

Posebni varnostni ukrepi za bolnike, pri katerih se izplavljajo PBPC

Izplavljanje

Prospektivno randomiziranih primerjav dveh priporočenih metod izplavljanja pri isti populaciji bolnikov ni (samo filgrastim ali v kombinaciji z mielosupresivno kemoterapijo). Delež odstopanja med posameznimi bolniki in med laboratorijskimi testi za celice CD34⁺ pomeni, da je neposredna primerjava med različnimi študijami težavna. Zato je težko priporočiti optimalno metodo. Izbira metode izplavljanja je odvisna od splošnih ciljev zdravljenja pri posameznem bolniku.

Predhodna izpostavljenost citotoksičnim zdravilom

Pri bolnikih, ki so prejeli zelo obsežno predhodno mielosupresivno zdravljenje, se lahko zgodi, da izplavljanje PBPC ne zadošča za doseganje priporočenega najmanjšega deleža celic ($\geq 2,0 \times 10^6$ celic CD34⁺/kg) ali za pospešitev obnove trombocitov na enako raven.

Nekatera citotoksična zdravila so posebno toksična za krvotvorne matične celice in lahko neugodno vplivajo na izplavljanje matičnih celic v periferno kri. Dalj časa trajajoče dajanje učinkovin kot so melfalan, karmustin (BCNU) in karboplatin pred samim poskusom izplavljanja matičnih celic lahko povzroči zmanjšanje števila izplavljenih matičnih celic. Vendar se je izkazalo, da dajanje melfalana, karboplatina ali karmustina (BCNU) skupaj s filgrastimom ugodno učinkuje na izplavljanje matičnih celic. Če je predvidena presaditev PBPC, je postopek izplavljanja matičnih celic priporočljivo

načrtovati v zgodnjem obdobju bolnikovega zdravljenja. Posebno pozornost je treba nameniti številu matičnih celic, izplavljenih pri takšnih bolnikih pred zdravljenjem s kemoterapijo v velikih odmerkih. Če deleži celic po zgoraj navedenih merilih niso zadostni, je treba razmisliti o drugih oblikah zdravljenja, ki ne zahtevajo predhodne podpore matičnih celic.

Ocena deležev matičnih celic

Pri ocenjevanju števila matičnih celic, dobljenih pri bolnikih, ki prejemajo filgrastim, je treba posebno pozornost nameniti načinu kvantifikacije. Rezultati meritev števila celic CD34⁺ s pretočno citometrijo se razlikujejo glede na dejansko uporabljeno metodologijo in je treba priporočila o številu, ki temeljijo na študijah v drugih laboratorijih, razlagati previdno.

Statistična analiza odnosa med številom ponovno infundiranih celic CD34⁺ in hitrostjo obnove trombocitov po kemoterapiji v velikih odmerkih kaže na zapleteno, a stalno medsebojno povezavo.

Najmanjši priporočeni deleži $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ celic/kg temeljijo na objavljenih podatkih, po katerih je to število zadostovalo za hematološko obnovo. Zdi se, da deleži, večji od tega, korelirajo s hitrejšo obnovo, manjši deleži pa s počasnejšo obnovo.

Posebni previdnostni ukrepi pri zdravih dajalcih pred izplavljanjem PBPC

Izplavljanje PBPC zdravim dajalcem ne prinaša neposrednih kliničnih koristi, zato je namenjeno le alogenski presaditvi matičnih celic.

Izplavljanje PBPC je primerno le pri dajalcih, ki izpolnjujejo običajna klinična in laboratorijska merila za darovanje matičnih celic s posebno pozornostjo nahematološke vrednosti in infektivna obolenja.

Varnost in učinkovitost filgrastima pri zdravih dajalcih, mlajših od 16 ali starejših od 60 let, nista bili ocenjeni.

Prehodno trombocitopenijo (število trombocitov $< 100 \times 10^9/L$) so po dajanju filgrastima in levkaferizi ugotovili pri 35% preučevanih oseb. Med temi so v dveh primerih poročali o številu trombocitov $< 50 \times 10^9/L$, kar so pripisovali postopku levkaferize.

Če je potrebna več kot ena levkaferiza, je treba posebno pozornost nameniti dajalcem, pri katerih število trombocitov pred levkaferizo znaša $< 100 \times 10^9/L$; običajno se afereze ne sme narediti, če je število trombocitov $< 75 \times 10^9/L$.

Levkaferize se ne sme narediti pri dajalcih, ki se zdravijo z antikoagulansi, ali imajo znane motnje v hemostazi. Dajalce, ki za izplavljanje PBPC dobivajo G-CFS, je treba spremljati, dokler se jim hematološke vrednosti ne normalizirajo.

Posebni ukrepi za prejemnike alogenskih PBPC, izplavljenih s filgrastimom

Trenutni podatki kažejo, da so lahko imunološka medsebojna delovanja med presajenimi alogenskimi PBPC in prejemnikom v primerjavi s presaditvijo kostnega mozga povezane z večjim tveganjem za akutno in kronično reakcijo presadka proti gostitelju (GvHD).

Posebni previdnostni ukrepi pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo

Filgrastima se ne sme dajati bolnikom s hudo prirojeno nevtropenijo, pri katerih se je razvila levkemija ali imajo znake razvoja levkemije.

Število krvnih celic

Pojavijo se še druge spremembe, vključno z anemijo in prehodnimi povečanji števila mieloičnih matičnih celic, zato je treba število celic natančno spremljati.

Preobrazba v levkemijo ali mielodisplastični sindrom

Posebna pozornost je potrebna pri diagnosticiranju hudih kroničnih nevtropenij, da bi jih lahko razlikovali od drugih motenj hematopoeze, kot na primer aplastične anemije, mielodisplazije in mieloične levkemije. Pred zdravljenjem je treba pregledati celotno krvno sliko, vključno z diferencialno krvno sliko in številom trombocitov, ter oceniti morfologijo kostnega mozga in kariotip.

V kliničnem preskušanju bolnikov s hudo kronično nevtropenijo, ki so dobivali filgrastim, so poročali o mielodisplastičnih sindromih (MDS) ali levkemiji, ki pa niso bili pogosti (pri približno 3%). Ugotovili so jih samo pri bolnikih s prirojeno nevtropenijo. Mielodisplastični sindromi in levkemija so običajni zapleti pri tem obolenju, njihova povezanost z uporabo filgrastima pa je negotova. V podskupini približno 12% bolnikov, ki so imeli na začetku normalen citogenetski izvid, so pozneje med rednimi ponovnimi pregledi ugotovili nepravilnosti, vključno z monosomijo 7. Trenutno ni jasno, ali dolgotrajno zdravljenje bolnikov s hudo kronično nevtropenijo poveča bolnikovo nagnjenost k pojavu citogenetskih nenormalnosti, mielodisplastičnega sindroma ali levkemične preobrazbe. Priporočljivo je izvajati morfološke in citogenetske preiskave kostnega mozga v rednih časovnih presledkih (približno na vsakih 12 mesecev).

Drugi posebni previdnostni ukrepi

Izključiti je treba vzroke prehodne nevtropenije, npr. virusne okužbe.

Pogosto so poročali o hematuriji, pri majhnem številu bolnikov pa se je pojavila proteinurija. Za spremljanje teh pojavov je treba redno izvajati preiskave seča.

Varnost in učinkovitost pri novorojenčkih in bolnikih z avtoimunsko nevtropenijo nista bili dokazani.

Posebni previdnostni ukrepi pri bolnikih, okuženih s HIV

Število krvnih celic

Absolutno število nevtrofilcev (ANC) je treba skrbno spremljati, zlasti v obdobju prvih nekaj tednov zdravljenja s filgrastimom. Nekateri bolniki se lahko na začetni odmerek filgrastima odzovejo zelo hitro in z znatnim povečanjem števila nevtrofilcev. Prva 2 do 3 dni zdravljenja je priporočljivo ANC določati vsak dan. Pozneje pa je priporočljivo ANC določati vsaj dvakrat na teden prva dva tedna, nato pa enkrat na teden ali enkrat na dva tedna med vzdrževalnim zdravljenjem. Med intermitentno uporabo filgrastima v odmerku 30 M e/dan (300 µg/dan) lahko sčasoma pride do velikih nihanj ANC. Vzorec krvi za določitev ANC, ko je ta vrednost najnižja, je priporočljivo vzeti tik pred vsakim predvidenim dajanjem filgrastima.

Tveganje, povezano s povečanimi odmerki mielosupresivnih zdravil

Zdravljenje s filgrastimom samim ne prepreči trombocitopenije in anemije, povzročenih z mielosupresivnimi zdravili. Ker lahko bolnik ob zdravljenju s filgrastimom prejme večje odmerke ali večje število takšnih zdravil, je bolnik lahko izpostavljen večjemu tveganju za razvoj trombocitopenije in anemije. Priporočljivo je redno spremljanje krvne slike (glejte zgoraj).

Okužbe in maligna obolenja, ki povzročajo mielosupresijo

Nevtropenija je lahko posledica infiltracije kostnega mozga z oportunističnimi okužbami, npr. kompleksom *Mycobacterium avium* ali malignimi obolenji, kot je limfom. Pri bolnikih z znano infiltracijo okužbe ali malignim obolenjem v kostni mozeg je treba poleg filgrastima za zdravljenje nevtropenije ustrezno zdraviti tudi osnovno bolezen. Učinki filgrastima na nevtropenijo, ki je posledica infiltracije kostnega mozga z okužbo ali malignega obolenja, niso dobro raziskani.

Vsi bolniki

Zdravilo Accofil vsebuje sorbitol (E420). Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne smejo prejeti tega zdravila, razen če je nujno potrebno.

Pri dojenčkih in majhnih otrocih (mlajših od 2 let) morda še ni diagnosticirana dedna intoleranca za

fruktozo. Zdravila, ki vsebujejo sorbitol/fruktozo, aplicirana intravensko, so lahko življenjsko ogrožujoča in morajo biti pri tej starostni skupini kontraindicirana, razen če so klinično nujno potrebna in če na voljo ni druge alternative.

Pred dajanjem zdravila mora biti pri bolniku narejena podrobna anamneza, povezana s simptomi dedne intolerance za fruktozo.

Zdravilo Accrofil vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Pokrovček igle na napolnjeni injekcijski brizgi lahko vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa), ki lahko povzroči hude alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Varnost in učinkovitost filgrastima, uporabljenega na isti dan kot je bila uporabljena mielosupresivna citotoksična kemoterapija, nista bili dokončno potrjeni. Zaradi občutljivosti hitro delečih se mieločnih celic na mielosupresivno citotoksično kemoterapijo filgrastima ni priporočljivo uporabljati v obdobju od 24 ur pred do 24 ur po kemoterapiji. Preliminarni podatki, dobljeni pri manjšem številu bolnikov, ki so se sočasno zdravili s filgrastimom in 5-fluorouracilom, kažejo, da se stopnja izraženosti nevtropenije lahko še poveča.

Možnih medsebojnih delovanj z drugimi hematopoetskimi rastnimi faktorji in citokini v kliničnih preskušanjih še niso raziskovali.

Litij pospešuje sproščanje nevtrofilcev, zato lahko okrepi učinek filgrastima. Čeprav tega medsebojnega delovanja formalno niso raziskovali, pa ni nobenih dokazov za to, da je tako medsebojno delovanje škodljivo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi filgrastima pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja z večjo pogostnostjo pojavljanja izgube zarodkov pri kuncih pri velikih mnogokratnikih klinične izpostavljenosti in ob prisotnosti toksičnosti za samice (glejte poglavje 5.3). V literaturi so opisani primeri, pri katerih je bilo dokazano prehajanje filgrastima preko placente pri nosečnicah.

Uporaba filgrastima med nosečnostjo ni priporočena.

Dojenje

Ni znano, ali se filgrastim/izločajo v materino mleko. Tveganja za novorojenčka/malčka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba, ali je bolje prenehati z dojenjem ali prenehati/prekiniti zdravljenje s filgrastimom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Filgrastim ni vplival na sposobnost razmnoževanja ali plodnost pri podganjih samcih ali samicah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Accofil lahko ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Po dajanju zdravila Accofil se lahko pojavi omotica (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

a. Povzetek varnostnega profila

Najresnejši neželeni učinki, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem s filgrastimom, vključujejo: anafilaktično reakcijo, hude neželene učinke na pljučih (vključno z intersticijsko pljučnico in sindromom dihalne stiske pri odraslem), sindrom povečane prepustnosti kapilar, hudo splenomegalijo/raztrganje vranice, preobrazbo v mielodisplastični sindrom ali levkemijo pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo, bolezen presadka proti gostitelju (GvHD – *Graft versus Host Disease*) pri bolnikih po alogenski presaditvi kostnega mozga ali presaditvi krvotvornih matičnih celic iz periferne krvi in srpastocelično krizo pri bolnikih s srpastocelično anemijo.

Neželeni učinki, o katerih so najpogostejše poročali, so pireksija, mišično-skeletna bolečina (ki vključuje bolečino v kosteh, bolečino v hrbtu, artralgijsko, mialgijsko, bolečino v okončinah, mišično-skeletno bolečino, mišično-skeletno bolečino v prsih, bolečino v vratu), anemija, bruhanje in navzea. V kliničnih preskušanjih z bolniki z rakom je bila mišično-skeletna bolečina blaga ali zmerna pri 10 % bolnikov, huda pa pri 3 % bolnikov.

b. Povzetek neželenih učinkov v obliki preglednice

Podatki v spodnji preglednici opisujejo neželene učinke, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih in v spontanem poročanju. Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki predstavljeni po padajoči resnosti.

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki			
	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000)
Infekcijske in parazitske bolezni		sepsa bronhitis okužba zgornjih dihal okužba sečil		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	trombocitopenija ^a anemija ^c	splenomegalija ^a znižane ravni hemoglobina ^c	levkocitoza ^a	raztrganje vranice ^a srpastocelična anemija s krizo ekstramedularna hematopoeza
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost reakcija preobčutljivost na zdravilo ^a presadka proti gostitelju ^b	anafilaktična reakcija
Presnovne in prehranske motnje		zmanjšan apetit ^c povečane ravni	hiperurikemija povečane ravni	zmanjšanje ravni glukoze v krvi

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki			
	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000)
		laktatdehidroge naze v krvi	sečne kisline v krvi	pseudoprotin ^a (pirofosfatna hondrokalcinoza) motnje volumna tekočine
Psihiatrične motnje		nespečnost		
Bolezni živčevja	glavobol ^a	omotica hipestezijska parestezijska		
Žilne bolezni		hipotenzija hipertenzija	vensko-okluzivna bolezen ^d	sindrom povečane prepustnosti kapilar ^a aortitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		hemoptiza dispneja kašelj ^a orofaringealna bolečina ^{a,e} krvavitev iz nosu	akutni sindrom dihalne stiske ^a dihalna odpoved ^a pljučni edem ^a intersticijska pljučna bolezen ^a pljučni infiltrati ^a pljučna krvavitev hipoksija	
Bolezni prebavil	driska ^{a,e} bruhanje ^{a,e} navzea ^a	zaprtje ^e bolečina v ustih		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		povečane ravni alkalne fosfataze v krvi hepatomegalija	povečane ravni gama-glutamiltransferaze povečane ravni aspartat aminotransferaze	
Bolezni kože in podkožja	alopecija ^a	izpuščaj ^a eritem	makulopapulozni izpuščaj	Sweetov sindrom (akutna febrilna nevtrofilna dermatitoza)

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki			
	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000)
				kožni vaskulitis ^a
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišično-skeletne bolečine ^c	mišični krči	osteoporoza	zmanjšana gostota kosti poslabšanje revmatoidnega artritisa
Bolezni sečil		disuria hematurija	proteinurija	nenormalnosti urina glomerulonefritis
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost ^a vnetje sluznice ^a pireksija	bolečine v prsnem košu ^a astenija ^a bolečina ^a slabo počutje ^c periferni edem ^c	reakcije na mestu injiciranja	
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih		reakcija na transfuzijo ^c		

^aglejte poglavje c (Opis izbranih neželenih učinkov)

^bObstajajo poročila o reakcijah presadka proti gostitelju in smrtnih primerih bolnikov po alogenski presaditvi kostnega mozga (glejte poglavje c)

^cVključuje bolečine v kosteh, bolečine v hrbtu, artralgijs, mialgijo, bolečine v okončinah, mišično-skeletne bolečine, mišično-skeletne bolečine v prsnem košu, bolečine v vratu

^dPrimere so opazili v obdobju trženja pri bolnikih, pri katerih je bila opravljena presaditev kostnega mozga ali je potekalo izplavljanje PBPC

^eNeželeni dogodki z višjo pojavnostjo pri bolnikih, zdravljenih s filgrastimom, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom, in povezani z osnovno maligno boleznijo ali citotoksično kemoterapijo

c. Opis izbranih neželenih učinkov

GvHD

Poročali so o reakcijah GvHD in o smrtnih primerih pri bolnikih, ki so G-CSF prejeli po alogenski presaditvi kostnega mozga (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Sindrom povečane prepustnosti kapilar

O primerih sindroma povečane prepustnosti kapilar so poročali ob uporabi granulocitne kolonije spodbujajočega faktorja. Do teh primerov je na splošno prihajalo pri bolnikih z napredovalimi malignimi boleznimi ali sepso ali bolnikih, ki so jemali več zdravil za kemoterapijo ali so bili na aferezi (glejte poglavje 4.4.)

Sweetov sindrom

Pri bolnikih, ki so se zdravili z filgrastimom, so poročali o primerih Sweetovega sindroma (akutna febrilna nevtrofilna dermatitoza).

Neželeni učinki na pljučih

V kliničnih študijah in v obdobju trženja so neželeni učinki na pljučih vključevali intersticijsko pljučnico, pljučni edem in pljučne infiltrate in so imeli v nekaterih primerih za posledico dihalno odpoved ali sindrom dihalne stiske pri odraslem (ARDS), ki je lahko usoden (glejte poglavje 4.4).

Splenomegalija in raztrganje vranice

Po dajanju filgrastima so poročali o primerih splenomegalije in raztrganja vranice. Nekateri primeri raztrganja vranice so bili smrtni (glejte poglavje 4.4).

Preobčutljivost

O preobčutljivostnih reakcijah, ki so vključevale anafilaksijo, izpuščaj, urtikarijo, angioedem, dispnejo in hipotenzijo in so se pojavljale na začetku ali v nadaljevanju zdravljenja, so poročali v kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila. Na splošno so bila ta poročila pogostejša po IV. V nekaterih primerih so se simptomi med ponovno uporabo ponovili, kar nakazuje vzročno povezavo. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi resna alergijska reakcija, je treba z uporabo filgrastima trajno prenehati.

Kožni vaskulitis

Pri bolnikih, zdravljenih s filgrastimom, so poročali o kožnem vaskulitisu. Mehanizem vaskulitisa pri bolnikih, ki prejemajo filgrastim, ni znan. Ob dolgoročni uporabi so o kožnem vaskulitisu poročali pri 2 % bolnikov s hudo kronično nevtropenijo.

Pseudoprotin (pirofosfatna hondrokalcinoza)

Pri rakavih bolnikih, zdravljenih s filgrastimom, so poročali o pseudoprotinu (pirofosfatni hondrokalcinozi).

Levkocitoza

Po zdravljenju s filgrastimom so levkocitozo (število belih krvnih celic $> 50 \times 10^9/L$) opazili pri 41 % zdravih dajalcev, opazili pa so tudi prehodno trombocitopenijo (število trombocitov $< 100 \times 10^9/L$) in levkaferozo so opazili pri 35 % dajalcev (glejte poglavje 4.4).

d. Pediatrična populacija

Podatki iz kliničnih študij pri pediatričnih bolnikih kažejo, da sta varnost in učinkovitost filgrastima pri odraslih in otrocih, ki prejemajo citotoksično kemoterapijo, podobni, kar nakazuje, da od starosti odvisnih razlik v farmakokinetiki filgrastima ni. Edini neželeni učinek, o katerem so dosledno poročali, je bila mišično-skeletna bolečina, ki se ne razlikuje od izkušenj v odrasli populaciji.

Za nadaljnjo oceno filgrastima pri pediatričnih bolnikih ni na voljo dovolj podatkov.

e. Druge posebne skupine

Uporaba pri starejših

V splošnem niso ugotovili razlik v varnosti in učinkovitosti med osebami, starejšimi od 65 let, v primerjavi z mlajšimi odraslimi osebami (> 18 let), ki so prejemali citotoksično kemoterapijo. Klinične izkušnje niso pokazale razlik v odzivnosti med starejšimi in mlajšimi odraslimi bolniki. Za ovrednotenje uporabe zdravila Accofil pri starejših osebah pri drugih odobrenih indikacijah ni dovolj podatkov.

Pediatrični bolniki s hudo kronično nevtropenijo

Pri pediatričnih bolnikih s hudo kronično nevtropenijo, ki prejemajo kronično zdravljenje s filgrastimom, so poročali o primerih zmanjšane gostote kosti in osteoporoze.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih

delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Učinkov prevelikega odmerjanja zdravila Accofil niso ugotavljali. Po koncu zdravljenja s filgrastimom se število nevtrofilcev v obtoku v 1 do 2 dneh zmanjša za 50%, na normalno raven pa se povrne v 1 do 7 dneh.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti, kolonije spodbujajoči faktorji, oznaka ATC: L03AA02

Zdravilo Accofil je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>

Faktor, ki spodbuja rast granulocitnih kolonij pri človeku (G-CSF), je glikoprotein, ki uravnava nastajanje nevtrofilcev in njihovo sproščanje iz kostnega mozga. Zdravilo Accofil, ki vsebuje r-metHuG-CSF (filgrastim), v 24 urah izrazito poveča število nevtrofilcev v periferni krvi; število monocitov pa se ob tem le nekoliko poveča. Pri nekaterih bolnikih s hudo kronično nevtropenijo lahko filgrastim nekoliko poveča tudi število eozinofilcev in bazofilcev v obtoku v primerjavi z izhodiščno vrednostjo; nekateri izmed teh bolnikov imajo lahko eozinofilijo ali bazofilijo že pred zdravljenjem. V območju priporočenih odmerkov je povečanje števila nevtrofilcev odvisno od odmerka. Preizkusi kemotaktične in fagocitne funkcije so pokazali, da delujejo nevtrofilci, ki nastanejo kot odziv na zdravljenje s filgrastimom, normalno ali močnejše. Po koncu zdravljenja s filgrastimom se število nevtrofilcev v obtoku v 1 do 2 dneh zmanjša za 50%, na normalno raven pa se povrne v 1 do 7 dneh.

Uporaba filgrastima pri bolnikih, pri katerih se izvaja citotoksična kemoterapija, ima za posledico pomembno zmanjšanje pogostnosti pojavljanja, resnosti in trajanja nevtropenije in febrilne nevtropenije. Zdravljenje s filgrastimom znatno zmanjša trajanje febrilne nevtropenije, uporabo antibiotikov in hospitalizacijo po začetku uvedbe kemoterapije za akutno mielogeno levkemijo ali po mieloablacijski terapiji, ki ji sledi presaditev kostnega mozga. Pogostnost pojavljanja zvišane telesne temperature in dokumentiranih okužb se v nobenem od teh primerov ni zmanjšala. Trajanje prisotnosti zvišane telesne temperature se pri bolnikih, pri katerih se je izvajalo mieloablacijsko zdravljenje in nato presaditev kostnega mozga, ni skrajšalo.

Uporaba filgrastima samega ali po kemoterapiji izplavi krvotvorne matične celice v periferno kri. Te avtologne matične celice (PBPC) je mogoče odvzeti in jih infundirati po citotoksičnem zdravljenju z velikimi odmerki, bodisi namesto presaditve kostnega mozga ali kot dodatek k njej. Infundiranje PBPC spodbuja hematopoetsko okrevanje, s čimer skrajša obdobje tveganja za pojav zapletov s krvavitvami in zmanjša potrebo po transfuzijah trombocitov.

Prejemniki alogenskih PBPC, izplavljenih s filgrastimom, so veliko prej hematološko okrevali, kar je močno zmanjšalo čas do obnove trombocitov brez podpore v primerjavi z alogensko presaditvijo kostnega mozga.

Retrospektivna evropska študija, v kateri so ocenjevali uporabo G-CSF po alogenski presaditvi kostnega mozga pri bolnikih z akutno levkemijo, je nakazala povečanje tveganja za pojav reakcije presadka proti gostitelju (GvHD - *Graft versus Host Disease*), z zdravljenjem povezane smrtnosti (TRM - *treatment related mortality*), in smrtnosti, kadar so dajali G-CSF. V drugi retrospektivni mednarodni študiji pri bolnikih z akutnimi in kroničnimi mielogenimi levkemijami niso opazili vpliva na tveganje za pojav GvHD, TRM in smrtnost. Meta-analiza študij alogenskih presaditev, vključno z rezultati devetih prospektivnih randomiziranih preskušanj, 8 retrospektivnih študij in 1 s

primeri nadzirane študije ni pokazala vpliva na tveganje akutne GvHD, kronične GvHD ali z zgodnjim zdravljenjem povezane smrtnosti.

Relativno tveganje (95-% IZ) za pojav reakcije presadka proti gostitelju (GvHD) in TRM					
po zdravljenju z G-CSF po presaditvi kostnega mozga					
Objava	Obdobje študije	N	GvHD akutne stopnje II-IV	Kronična GvHD	TRM
Meta-analiza (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Evropska retrospektivna študija (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Mednarodna retrospektivna študija (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^a Analiza vključuje študije v zvezi s presaditvijo kostnega mozga v tem časovnem obdobju; v nekaterih študijah je bila uporabljena GM-CSF

^b Analiza vključuje bolnike, ki so prejeli presadek kostnega mozga v tem časovnem obdobju

Uporaba filgrastima za izplavljanje PBPC pri zdravih dajalcih pred alogensko presaditvijo PBPC

Pri večini zdravih dajalcev podkožno uporabljeni odmerek filgrastima 10 µg/kg/dan 4 do 5 zaporednih dni omogoča pridobitev $\geq 4 \times 10^6$ celic CD34⁺/kg telesne mase prejemnika po dveh levkaferezah.

Uporaba filgrastima pri bolnikih (otrocih in odraslih) s hudo kronično nevtropenijo (huda prirojena, ciklična in idiopatska nevtropenija) povzroči dolgotrajno povečanje absolutnega števila nevtrofilcev v periferni krvi in zmanjša pogostnost okužb in z njimi povezanih zapletov.

Uporaba filgrastima pri bolnikih, okuženih s HIV, vzdržuje normalno število nevtrofilcev, kar omogoča načrtovano odmerjanje protivirusnih in/ali drugih mielosupresivnih zdravil. Ni nobenih dokazov za to, da bi pri bolnikih, okuženih s HIV, zdravljenje s filgrastimom povzročilo povečanje replikacije HIV.

Tako kot drugi hematopoetski rastni faktorji je tudi G-CSF *in vitro* izkazal spodbujevalen učinek na človeške endotelijske celice.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po podkožnem dajanju priporočenega odmerka se je serumska koncentracija vzdrževala nad vrednostjo 10 ng/ml 8 do 16 ur.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve v krvi je približno 150 ml/kg.

Izločanje

Kaže, da sledi očistek filgrastima farmakokinetiki prvega reda tako pri subkutani in pri intravenski uporabi. Razpolovni čas izločanja filgrastima iz seruma je približno 3,5 ur; očistek znaša približno 0,6 ml/min/kg. Po neprekinjenem infundiranju zdravila Accofil, ki je pri bolnikih, ki okrevajo po avtologni presaditvi kostnega mozga, trajalo do 28 dni, ni bilo nobenih dokazov kopičenja zdravila v telesu in primerljivih razpolovnih eliminacijskih časov.

Linearnost

Obstaja pozitivna linearna korelacija med odmerkom in koncentracijo filgrastima v serumu, bodisi po intravenski ali subkutani uporabi.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Filgrastim so preučevali v študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, ki so trajale do 1 leto. V študijah so zabeležili spremembe, ki so bile posledica pričakovanih farmakoloških učinkov, vključno s povečanjem števila levkocitov, mieloidno hiperplazijo v kostnem mozgu, ekstramedularno hematopoezo in povečanjem vranice. Po prekinitvi zdravljenja so vse spremembe izginile.

Učinke filgrastima na razvoj ploda so preučevali pri podganah in kuncih. Intravensko (80 µg/kg/dan) dajanje filgrastima kuncem v obdobju organogeneze je bilo toksično za samice in je povečalo število spontanih splavov ter izgub ploda po ugnezdenju, opazili pa so tudi manjšo povprečno velikost legla in maso zarodka.

Na podlagi podatkov, o katerih so poročali pri drugem zdravilu s filgrastimom, podobnim zdravilu Accofil, so zabeležili primerljive izsledke ter več malformacij ploda pri odmerku 100 µg/kg/dan, tj. pri odmerku, toksičnem za samice, ki je ustrezal sistemski izpostavljenosti, ki je približno 50- do 90-krat večja izpostavljenosti, ki so jo zabeležili pri bolnikih, ki so prejeli klinični odmerek 5 µg/kg/dan. V tej študiji je znašal odmerek brez opaznih negativnih vplivov za toksičnost zarodka oz. ploda 10 µg/kg/dan, kar ustreza sistemski izpostavljenosti, ki je približno 3- do 5-krat večja od izpostavljenosti, ki so jo zabeležili pri bolnikih, ki so prejeli klinični odmerek.

Pri brejih podganah niso opazili nobene toksičnosti za samice ali plod pri odmerkih do 575 µg/kg/dan. Pri potomcih podgan, ki so prejele filgrastim v obporodnem obdobju in med dojenjem, so zabeležili zaostanek pri zunanji diferenciaciji in zastoju v rasti (≥ 20 µg/kg/dan) ter nekoliko zmanjšano stopnjo preživetja (100 µg/kg/dan).

Filgrastim ni opazno vplival na plodnost podganjih samcev ali samic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

koncentrirana očetna kislina
natrijev hidroksid
sorbitol (E420)
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila Accofil ne smemo mešati z raztopinami natrijevega klorida.

Razredčeni filgrastim se lahko adsorbira na steklene in plastične materiale.

Tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, navedenimi v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C). Ne zamrzujte.

Nenamerna enkratna izpostavljenost temperaturam v območju zmrzišča, nima vpliva na stabilnost zdravila Accofil. Če je bilo zdravilo Accofil zamrznjeno več kot 48 ur ali če je bilo zamrznjeno večkrat, ga NE uporabite.

Znotraj roka uporabnosti lahko pri ambulantni uporabi bolnik vzame zdravilo iz hladilnika in ga hrani pri sobni temperaturi (do 25 °C) enkrat za največ 15 dni. Po tem obdobju se zdravilo ne sme shraniti nazaj v hladilnik in ga je potrebno zavrči.

Injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Kemična in fizikalna stabilnost razredčene raztopine za infundiranje med uporabo sta bili dokazani za obdobje 30 ur pri temperaturi 25 °C ± 2 °C. Z mikrobiološkega stališča je zdravilo treba uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in razmere pred uporabo odgovoren uporabnik, ta čas pa običajno ne sme presegati 30 ur pri temperaturi 25 °C ± 2 °C, razen če je redčenje potekalo v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Napolnjena injekcijska brizga iz stekla tipa I z neločljivo pritrjeno nerjavečo jekleno iglo na konici in merilno lestvico z 1/40 natisnjenimi oznakami od 0,1 ml do 1 ml na telesu brizge. Pokrovček igle na napolnjeni injekcijski brizgi lahko vsebuje suho naravno gumo (glejte poglavje 4.4). Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 0,5 ml raztopine.

Eno pakiranje vsebuje eno, tri, pet, sedem ali deset napolnjenih injekcijskih brizg, z varnostno zaščito za iglo ali brez nje, in alkoholno(-imi) krpico(-ami). Pakiranja brez pretisnega omota so za injekcijske brizge brez varnostne zaščite za iglo. Pretisni omoti so za posamezne brizge s predhodno nameščeno varnostno zaščito za iglo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Po potrebi se lahko zdravilo Accofil razredči v 5-odstotni raztopini glukoze. Raztopine ni nikoli priporočljivo razredčiti na končno koncentracijo, manjšo od 0,2 M e (2 µg) na mililiter.

Raztopino zdravila Accofil morate pred uporabo vizualno pregledati. Uporabljate lahko samo bistre raztopine brez delcev. Ne stresajte.

Pri bolnikih, ki se zdravijo s filgrastimom, razredčenim na koncentracije pod 1,5 M e (15 µg) na mililiter, je treba dodati humani serumski albumin (HSA) do končne koncentracije 2 mg/ml. Primer: Če je končna količina za injiciranje 20 ml, je treba vsem odmerkom filgrastima, manjšim od 30 M e (300 µg), dodati 0,2 ml raztopine humanega serumskega albumina 200 mg/ml (20%).

Zdravilo Accofil ne vsebuje konzervansov. Zaradi morebitnega tveganja za mikrobiološko kontaminacijo so napolnjene brizge zdravila Accofil namenjene samo za enkratno uporabo.

Če je razredčeno s 5-odstotno raztopino glukoze, je zdravilo Accofil združljivo s steklom in različnimi plastičnimi materiali, vključno s PVC, poliolefinom (kopolimerom polipropilena in polietilena) in polipropilenom.

Uporaba napolnjene injekcijske brizge z varnostno zaščito za iglo

Varnostna zaščita za iglo po injiciranju iglo prekrije, da bi tako preprečila poškodbe zaradi vboda z iglo. To na normalno uporabo brizge ne vpliva. Bat brizge potisnite navzdol in ga na koncu injiciranja **močno pritisknite**, da zagotovite popolno izpraznitev brizge. Kožo čvrsto držite do konca injiciranja. Brizgo držite na mestu in počasi dvignite palec z bata brizge. Bat se bo z vašim palcem pomikal navzgor in vzmet bo iglo uvela z mesta injiciranja v varnostno zaščito za iglo.

Uporaba napolnjene injekcijske brizge brez varnostne zaščite za iglo

Odmerek aplicirajte po standardnem protokolu.

Če je napolnjena injekcijska brizga padla na trdo površino, je ne uporabljajte.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18.09.2014
Datum zadnjega podaljšanja: 12. junij 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>

1. IME ZDRAVILA

Accofil 12 M e/0,2 ml raztopina za injiciranje/infundiranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 12 milijonov enot (M e)/120 mikrogramov (μg) filgrastima v 0,2 ml (0,6 mg/ml) raztopine za injiciranje/infundiranje.

Filgrastim je rekombinantni metionilirani humani granulocitne kolonije spodbujajoči faktor, pridobljen v *Escherichia coli* (BL21) s pomočjo tehnologije rekombinantne DNA.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

En ml raztopine vsebuje 50 mg sorbitola (E420).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

koncentrat za raztopino za infundiranje v napolnjeni injekcijski brizgi

bistra, brezbarvna raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Accofil je indicirano za skrajšanje trajanja nevtropenije in v primeru nastanka febrilne nevtropenije pri bolnikih, ki prejemajo citotoksično kemoterapijo za maligne tvorbe (z izjemo kronične mieloične levkemije in mielodisplastičnih sindromov), ter za skrajšanje trajanja nevtropenije pri bolnikih, ki se zdravijo z mieloablativno terapijo, ki ji sledi presaditev kostnega mozga, pri katerih obstaja povečano tveganje za dlje trajajočo hudo nevtropenijo. Varnost in učinkovitost zdravila Accofil sta podobni pri odraslih in otrocih, ki dobivajo citotoksično kemoterapijo.

Zdravilo Accofil je indicirano za izplavljanje krvotvornih matičnih celic v periferno kri (PBPC - *peripheral blood progenitor cells*).

Pri otrocih in odraslih bolnikih s hudo prirojeno, ciklično ali idiopatsko nevtropenijo z absolutnim številom nevtrofilcev (ANC - *Absolute Neutrophil Count*) $\leq 0,5 \times 10^9/\text{L}$ in s hudimi ali ponavljajočimi se okužbami v anamnezi je indicirana dolgotrajna uporaba zdravila Accofil za povečanje števila nevtrofilcev in zmanjšanje pogostnosti pojavljanja in trajanja z okužbami povezanih zapletov.

Zdravilo Accofil je indicirano za zdravljenje trdovratne nevtropenije (ANC manjše ali enako $1,0 \times 10^9/\text{L}$) pri bolnikih z napredujočo okužbo s HIV z namenom zmanjšanja tveganja bakterijskih okužb, ko druge oblike zdravljenja nevtropenije niso primerne.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Accofil se lahko predpiše samo v sodelovanju z onkološkim centrom, ki ima

izkušnje na področju zdravljenja z G-CSF (*granulocyte-colony stimulating factor* – faktorji, ki spodbujajo rast granulocitnih kolonij) in hematologije, in ki razpolaga z ustreznimi diagnostičnimi pripomočki. Postopek izplavljanja in afereze bi moral potekati v sodelovanju z onkološko-hematološkim centrom, ki ima ustrezne izkušnje na tem področju in v katerem lahko na ustrezen način spremljajo krvotvorne matične celice.

Accofil 12 M e./0,2 ml napolnjena injekcijska brizga je posebej zasnovana za dajanje odmerkov, ki so enaki ali nižji od 12 M e., pri pediatričnih bolnikih. Na injekcijski brizgi so natisnjene oznake (večje oznake pri 0,1 ml in manjše oznake pri 0,025 ml do 1,0 ml), ki so potrebne za natančno odmerjanje zdravila Accofil v odmerkih, ki so enaki ali nižji od 12 M e., in doseganje odmerkov, ki so potrebni pri posameznih pediatričnih bolnikih.

Odmerjanje

Uveljavljena citotoksična kemoterapija

Priporočeni odmerek filgrastima je 0,5 M e (5 µg)/kg/dan. Prvi odmerek zdravila Accofil je treba dati vsaj 24 ur po citotoksični kemoterapiji. V randomiziranih kliničnih preskušanjih so uporabljali subkutani odmerek 230 µg/m²/dan (4,0 do 8,4 µg/kg/dan).

Dnevno odmerjanje filgrastima se mora nadaljevati, dokler pričakovano najnižje število nevtrofilcev ne preide na višji novo in se število nevtrofilcev ne povrne na običajno raven. Po uveljavljeni kemoterapiji za trdne tumorje, limfome in pri limfoidni levkemiji se pričakuje, da bo trajanje zdravljenja, če želimo doseči zahtevane kriterije, do 14 dni. Po indukcijskem in konsolidacijskem zdravljenju za hudo mieloično levkemijo je trajanje zdravljenja lahko znatno daljše (tudi do 38 dni), odvisno od vrste, odmerka in sheme odmerjanja citotoksične kemoterapije.

Pri bolnikih, ki prejemajo citotoksično kemoterapijo, se 1-2 dni po začetku zdravljenja s filgrastimom običajno pojavi začasno povečanje števila nevtrofilcev. Če želimo doseči dolgotrajni učinek zdravljenja, pa zdravljenja s filgrastimom ne smemo prekiniti, dokler najnižja vrednost števila nevtrofilcev ne preide na višji nivo in se njihovo število ne povrne na običajno raven. Prezgodnja prekinitve zdravljenja s filgrastimom, preden število nevtrofilcev pade na pričakovano najnižjo raven, ni priporočljiva.

Bolniki, zdravljeni z mieloablativno terapijo, ki ji sledi presaditev kostnega mozga

Priporočeni začetni odmerek filgrastima je 1,0 M e (10 µg)/kg/dan. Prvi odmerek filgrastima je treba dati vsaj 24 ur po citotoksični kemoterapiji, vsaj 24 ur po infuziji kostnega mozga.

Ko obdobje najnižjega števila nevtrofilcev mine, je treba dnevni odmerek filgrastima prilagoditi glede na odziv nevtrofilcev kot sledi:

Število nevtrofilcev	Prilagoditev odmerka filgrastima
> 1,0 x 10 ⁹ /L v obdobju 3 zaporednih dni	Odmerek zmanjšajte na 0,5 M e. (5 µg)/kg/dan
Nato, če ANC ostane > 1,0 x 10 ⁹ /L še v obdobju naslednjih 3 zaporednih dni	Prekinite zdravljenje s filgrastimom
Če se ANC med obdobjem zdravljenja zmanjša na < 1,0 x 10 ⁹ /L, je treba odmerek filgrastima ponovno povečevati v skladu z zgoraj navedenimi koraki	

ANC = absolutno število nevtrofilcev

Za izplavljanje PBPC pri bolnikih, pri katerih se izvaja melosupresivno ali mieloablacijsko zdravljenje, ki mu sledi avtologna presaditev PBPC

Če se filgrastim uporablja samostojno, je priporočeni odmerek za izplavljanje PBPC 1,0 M e. (10 µg) kg/dan 5-7 zaporednih dni. Časovni razpored levkaferoze: eno do dve levkaferezi 5. in 6. dan, kar pogosto zadošča. V drugih okoliščinah utegnejo biti potrebne dodatne levkaferoze. Z dajanjem filgrastima je treba nadaljevati do zadnje levkaferoze.

Priporočeni odmerek filgrastima za izplavljanje PBPC po mielosupresivni kemoterapiji je 0,5 M e. (5 µg) /kg/dan. Dajati ga je treba od prvega dne po zaključeni kemoterapiji in dokler ne preide obdobje pričakovanega najmanjšega števila nevtrofilcev ter se njihovo število normalizira. Levkaferezo je treba narediti v obdobju, ko se absolutno število nevtrofilcev dvigne z ravni $< 0,5 \times 10^9/L$ na $> 5,0 \times 10^9/L$. Pri bolnikih, pri katerih se ni izvajala obsežna kemoterapija, pogosto zadošča ena levkafereza. V drugih okoliščinah so priporočljive dodatne levkafereze.

Za izplavljanje PBPC pri zdravih dajalcih pred alogensko presaditvijo PBPC

Za izplavljanje PBPC pri zdravih dajalcih je treba filgrastim 4 do 5 zaporednih dni uporabljati v odmerku 1,0 M e. (10 µg)/kg/dan. Z levkaferezo je treba začeti 5. dan in jo, če je potrebno, nadaljevati do 6. dne, da se zbere 4×10^6 celic CD34⁺/kg prejemnikove telesne mase.

Pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo

Prirojena nevtropenija

Priporočeni začetni odmerek je 1,2 M e. (12 µg)/kg/dan v enkratnem odmerku ali v deljenih odmerkih.

Idiopatska ali ciklična nevtropenija

Priporočeni začetni odmerek je 0,5 M e. (5 µg)/kg/dan v enkratnem odmerku ali v deljenih odmerkih.

Prilagoditve odmerka

Filgrastim je treba dajati vsak dan s subkutano injekcijo, dokler število nevtrofilcev ne preseže vrednosti $1,5 \times 10^9/L$ in ga je na tej ravni mogoče vzdrževati. Ko je ta odziv dosežen, je treba določiti najmanjši učinkoviti odmerek za vzdrževanje te ravni. Za vzdrževanje ustreznega števila nevtrofilcev je potrebna dolgotrajna vsakodnevna uporaba zdravila. Po enem do dveh tednih zdravljenja je mogoče začetni odmerek podvojiti ali prepoloviti, odvisno od bolnikovega odziva. Nato je mogoče odmerek individualno prilagajati na vsak(a) 1 do 2 tedna, da se ohrani povprečno število nevtrofilcev med $1,5 \times 10^9/L$ in $10 \times 10^9/L$. Pri bolnikih s hudimi okužbami je treba premisliti o hitrejšem povečevanju odmerka. V kliničnih preskušanjih so pri 97 % bolnikov, ki so se odzivali, dosegli popoln odziv z odmerki $\leq 24 \mu\text{g/kg/dan}$. Varnost dolgotrajne uporabe filgrastima v odmerkih več kot $24 \mu\text{g/kg/dan}$ pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo ni bila dokazana.

Pri bolnikih, okuženih s HIV

Zaustavitev napredovanja nevtropenije

Priporočeni začetni odmerek filgrastima je 0,1 M e. (1 µg)/kg/dan, ki se daje vsakodnevno, s titriranjem do največ 0,4 M e. (4 µg)/kg/dan dokler se ne doseže in ne vzdržuje normalno število nevtrofilcev ($\text{ANC} > 2,0 \times 10^9/L$). V kliničnih študijah se je več kot 90 % bolnikov odzvalo na te odmerke in za doseg preobrata nevtropenije so v povprečju potrebovali 2 dni.

Pri majhnem številu bolnikov ($< 10\%$) so bili za doseg odpravljenih nevtropenije potrebni odmerki do 1,0 M e. (10 µg)/kg/dan.

Vzdrževanje normalnega števila nevtrofilcev

Ko je napredovanje nevtropenije ustavljeno, je treba določiti najmanjši učinkoviti odmerek za vzdrževanje normalnega števila nevtrofilcev. Začetni odmerek je priporočljivo prilagoditi na 30 M e. (300 µg)/dan vsak drugi dan. Za vzdrževanje števila nevtrofilcev na ravni $> 2,0 \times 10^9/L$ bi utegnile biti potrebne nadaljnje prilagoditve odmerka glede na bolnikovo absolutno število nevtrofilcev. V kliničnih študijah so morali za vzdrževanje absolutnega števila nevtrofilcev na ravni $> 2,0 \times 10^9/L$ uporabljati 30 M e. (300 µg)/dan v obdobju od enega do sedmih dni na teden; mediana pogostnosti dajanja je znašala 3 dni na teden. Za vzdrževanje ANC na ravni $> 2,0 \times 10^9/L$ bo morda potrebna dolgotrajna uporaba zdravila.

Posebne skupine bolnikov Starostniki

V klinična preskušanja s filgrastimom je bilo vključeno majhno število starejših bolnikov, vendar posebne študije v tej skupini niso bile izvedene in zato ni na voljo posebnih priporočil za odmerjanje.

Bolniki z ledvično okvaro

Raziskave s filgrastimom pri bolnikih s hudo ledvično ali jetrno okvaro so pokazale, da ima zdravilo pri teh bolnikih podoben farmakokinetičen in farmakodinamičen profil kot pri običajnih posameznikih. Prilagajanje odmerka v tem primeru ni potrebno.

Pediatrična uporaba pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo in rakom

V kliničnih preskušanjih je bilo 65% bolnikov, ki so se zdravili zaradi hude kronične nevtropenije, mlajših od 18 let. Za to starostno skupino, ki je vključevala večino bolnikov s prirojeno nevtropenijo, je bila učinkovitost zdravljenja jasna. Pri pediatričnih bolnikih, ki so se zdravili zaradi hude kronične nevtropenije, ni prišlo do razlik v varnostnih profilih.

Podatki iz kliničnih študij pri pediatričnih bolnikih kažejo, da sta varnost in učinkovitost filgrastima pri odraslih in otrocih, ki prejemajo citotoksično kemoterapijo, podobni.

Priporočeni odmerki za pediatrične bolnike so enaki kot za odrasle osebe, ki prejemajo mielosupresivno citotoksično kemoterapijo.

Način uporabe

Vpeljana citotoksična kemoterapija

Filgrastim se lahko daje dnevno v obliki subkutane injekcije ali v obliki 30-minutne intravenske infuzije, raztopljene v 5-odstotni raztopini glukoze (glejte poglavje 6.6). V večini primerov se priporoča subkutana uporaba. Iz raziskave o dajanju enkratnega odmerka obstajajo dokazi, da lahko intravenski način dajanja zdravila skrajša trajanje učinka. Klinična pomembnost tega izsledka v zvezi z večkratnimi odmerki ni jasna. Izbira načina dajanja zdravila bi morala biti odvisna od posameznih kliničnih okoliščin.

Bolniki, zdravljeni z mieloablativno terapijo, ki ji sledi presaditev kostnega mozga

Filgrastim se lahko daje v obliki 30 minutne ali 24-urne intravenske infuzije ali v obliki 24-urne neprekinjene subkutane infuzije.

Filgrastim je treba razredčiti v 20 ml 5-odstotne raztopine glukoze (glejte poglavje 6.6).

Za izplavljanje PBPC pri bolnikih, pri katerih se izvaja mielosupresivno ali mieloablacijsko zdravljenje, ki mu sledi avtologna presaditev PBPC

Če se filgrastim uporablja za izplavljanje PBPC samostojno

Filgrastim se lahko daje v obliki neprekinjene subkutane infuzije ali subkutane injekcije. Za infundiranje je treba filgrastim razredčiti v 20 ml 5-odstotne raztopine glukoze (glejte poglavje 6.6).

Če se filgrastim uporablja za izplavljanje PBPC po mielosupresivni kemoterapiji

Filgrastim se daje v obliki subkutane injekcije.

Za izplavljanje PBPC pri zdravih dajalcih pred alogensko presaditvijo PBPC

Filgrastim se daje v obliki subkutane injekcije.

Bolniki s hudo kronično nevtropenijo

Pri prirojeni, idiopatski ali ciklični nevtropeniji se filgrastim daje s subkutano injekcijo.

Bolniki z okužbo s HIV

Pri zaustavitvi napredovanja nevtropenije in vzdrževanju normalnega števila nevtrofilcev, je treba filgrastim dati s subkutano injekcijo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba v jasno zapisati ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Posebna opozorila in previdnostni ukrepi za vse indikacije

Preobčutljivost

Preobčutljivost, vključno z anafilaktičnimi reakcijami, se je pojavila na začetku ali v nadaljevanju zdravljenja pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje s filgrastimom. Pri bolnikih s klinično pomembno preobčutljivostjo je treba zdravljenje s filgrastimom trajno prekiniti. Filgrastima se ne sme dajati bolnikom s preobčutljivostjo na filgrastim ali pegfilgrastim v anamnezi.

Neželeni učinki na pljučih

Po dajanju G-CSF so poročali o neželenih učinkih na pljučih, zlasti o intersticijski pljučni bolezni. Bolniki, ki so v bližnji preteklosti imeli pljučne infiltrate ali pljučnico, so morda bolj ogroženi. Začetek pojavljanja pljučnih znakov, kot so na primer kašelj, zvišana telesna temperatura in dispneja ob hkratnih radioloških znakih pljučnih infiltratov in ob slabšanju delovanja pljuč, lahko pomeni začetek sindroma akutne dihalne stiske (ARDS – *Acute Respiratory Distress Syndrome*). Z uporabo filgrastima je treba prenehati in uvesti ustrezno zdravljenje.

Glomerulonefritis

Pri bolnikih, ki so prejeli filgrastim in pegfilgrastim, so poročali o glomerulonefritisu. Dogodki glomerulonefritisa so večinoma izginili po zmanjšanju odmerka ali prenehanju dajanja filgrastima in pegfilgrastima. Priporočeno je spremljanje urinskih parametrov.

Sindrom povečane prepustnosti kapilar

O sindromu povečane prepustnosti kapilar, ki je lahko v primeru odlašanja z zdravljenjem življenjsko nevaren, so poročali po dajanju granulocitne kolonije spodbujajočega faktorja. Zanj so značilni hipotenzija, hipoalbuminemija, edem in hemokoncentracija. Bolnike, ki razvijejo simptome sindroma povečane prepustnosti kapilar, je treba skrbno spremljati. Prejeti morajo standardno simptomatsko zdravljenje, v okviru katerega je lahko potrebna tudi intenzivna nega (glejte poglavje 4.8).

Splenomegalija in raztrganje vranice

Po dajanju filgrastima so pri bolnikih in zdravih darovalcih poročali o večinoma asimptomatskih primerih splenomegalije in primerih raztrganja vranice. Nekateri primeri raztrganja vranice so bili smrtni. Zato je treba skrbno spremljati velikost vranice (npr. s kliničnim pregledom, ultrazvokom). Pri darovalcih in/ali bolnikih, ki poročajo o bolečini v levem zgornjem delu trebuha ali konici rame, je treba razmisliti o diagnozi raztrganja vranice. Pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo je zmanjšanje odmerka filgrastima upočasnilo ali ustavilo povečevanje vranice, pri 3 % bolnikov pa je bila potrebna splenektomija.

Rast malignih celic

Granulocitne kolonije stimulirajoči faktor lahko *in vitro* spodbuja rast mieloidnih celic; podobne učinke so *in vitro* opazili tudi pri nekaterih nemieloidnih celicah.

Mielodisplastični sindrom ali kronična mielogena levkemija

Varnost in učinkovitost filgrastima pri bolnikih z mielodisplastičnim sindromom ali kronično mielogeno levkemijo nista bili dokazani. Filgrastim pri teh boleznih ni indiciran. Posebno pozornost

je treba nameniti razlikovanju diagnoze blastne transformacije kronične mieloične levkemije od akutne mieloične levkemije.

Akutna mieloična levkemija

Glede na to, da je podatkov o varnosti in učinkovitosti pri bolnikih s sekundarno akutno mieloično levkemijo malo, je treba filgrastim uporabljati previdno. Varnost in učinkovitost uporabe filgrastima pri bolnikih z na novo nastalo akutno mieloično levkemijo, ki so mlajši od 55 let in imajo dobro citogenetiko [t(8; 21), t(15; 17) in inv (16)], nista bili dokazani.

Trombocitopenija

Pri bolnikih, ki so prejeli filgrastim, so poročali o trombocitopeniji. Število trombocitov je treba skrbno spremljati, zlasti v prvih nekaj tednih zdravljenja s filgrastimom. Pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo, pri katerih se razvije trombocitopenija (število trombocitov $< 100 \times 10^9/l$), je treba razmisliti o začasni prekinitvi ali zmanjšanju odmerka filgrastima.

Levkocitoza

Pri manj kot 5 % bolnikov z rakom, ki so prejeli filgrastim v odmerku, večjem od 0,3 M e/kg/dan ($3 \mu g/kg/dan$), so opazili število belih krvnih celic, $100 \times 10^9/L$ ali več. Ne poročajo o neželenih učinkih, ki bi jih bilo možno neposredno pripisati tej stopnji levkocitoze. Zaradi možnih tveganj, povezanih s hudo levkocitozo, je treba med zdravljenjem s filgrastimom redno meriti število belih krvnih celic. Če število belih krvnih celic po pričakovanem padcu nato preseže vrednost $50 \times 10^9/L$, je treba z zdravljenjem s filgrastimom takoj prenehati. Če bolnik prejema filgrastim za izplavljanje PBPC, je treba z zdravljenjem s filgrastimom prenehati ali zmanjšati odmerek, če število levkocitov preseže vrednost $> 70 \times 10^9/L$.

Imunogenost

Kot pri vseh terapevtskih beljakovinah obstaja možnost nastanka imunogenosti. Stopnje nastanka protiteles proti filgrastimu so na splošno nizke. Vezalna protitelesa sicer nastajajo, kot je pričakovano pri vseh bioloških zdravilih, vendar jih do zdaj še niso povezali z nevtralizacijsko aktivnostjo.

Aortitis

Po dajanju G-CSF zdravim osebam in bolnikom z rakom so poročali o aortitisu. Simptomi, ki so se pojavili, vključujejo povišano telesno temperaturo, bolečine v trebuhu, slabo počutje, bolečine v hrbtu in povišane vrednosti vnetnih označevalcev (npr. C-reaktivnega proteina in števila belih krvnih celic). Aortitis so v večini primerov diagnosticirali s slikanjem s CT, na splošno pa je minil po ukinitvi G-CSF. Glejte tudi poglavje 4.8.

Posebna opozorila in previdnostni ukrepi, povezani s sočasnimi boleznimi

Posebni previdnostni ukrepi pri srpastocelični dispoziciji in srpastocelični anemiji

Med uporabo filgrastima pri bolnikih s srpastocelično dispozicijo ali srpastocelično anemijo so poročali o srpastoceličnih krizah, ki so bile v nekaterih primerih usodne. Pri predpisovanju filgrastima pri bolnikih s srpastocelično dispozicijo ali srpastocelično anemijo morajo biti zdravniki previdni.

Osteoporoza

Pri bolnikih z osnovno osteoporotično boleznijo kosti, ki filgrastim neprekinjeno prejema več kot 6 mesecev, je lahko potrebno spremljanje gostote kosti.

Posebni previdnostni ukrepi pri bolnikih z rakom

Zdravila Filgrastim se ne sme uporabljati za povečanje odmerka citotoksične kemoterapije zunaj uveljavljenih shem odmerjanja.

Tveganja, povezana z velikimi odmerki kemoterapije

Posebna previdnost je potrebna pri zdravljenju bolnikov, ki prejemajo velike odmerke kemoterapije, ker ni bilo dokazano, da bi se glede tumorja izboljšal izid zdravljenja in povečevanje odmerka kemoterapevtikov ima lahko za posledico povečanje škodljivih učinkov, vključno z učinki na srce, pljuča, živčevje in kožo (glejte informacije za predpisovanje posameznih kemoterapevtikov, ki so bili uporabljeni).

Učinek kemoterapije na eritrocite in trombocite

Zdravljenje s filgrastimom samim ne prepreči trombocitopenije in anemije, ki se pojavita zaradi mielosupresivne kemoterapije. Zaradi možnosti prejemanja večjih odmerkov kemoterapije (npr. polnih odmerkov po predpisani shemi), je morda pri bolniku tveganje zaradi trombocitopenije in anemije večje. Priporoča se redno spremljanje števila trombocitov in hematokrita. Posebna previdnost je potrebna, kadar je predpisan en sam kemoterapevtik ali več kemoterapevtikov, za katere se ve, da povzročajo hudo trombocitopenijo.

Ugotovljeno je bilo, da uporaba PBPC, izplavljenih s filgrastimom, zmanjša izrazitost in trajanje trombocitopenije po mielosupresivni ali mieloablastični kemoterapiji.

Mielodisplastični sindrom in akutna mieloična levkemija pri bolnikih z rakom dojke in bolnikih s pljučnim rakom

V opazovalnih študijah po začetku trženja sta bila mielodisplastični sindrom (MDS) in akutna mieloična levkemija (AML) povezana z uporabo pegfilgrastima, alternativnega zdravila G-CSF, v povezavi s kemoterapijo in/ali radioterapijo pri bolnikih z rakom dojke in bolnikih s pljučnim rakom. Podobne povezave med filgrastimom in MDS/AML niso opazili. Kljub temu je treba bolnike z rakom dojke in bolnike s pljučnim rakom spremljati glede znakov in simptomov MDS/AML

Drugi posebni previdnostni ukrepi

Učinki filgrastima pri bolnikih z znatno zmanjšanim številom matičnih celic mieloične vrste niso bili raziskani. Filgrastim deluje predvsem na predhodnike nevtrofilcev in učinkuje tako, da poveča število nevtrofilcev. Zato je lahko odziv nevtrofilcev manjši pri bolnikih, ki imajo zmanjšano število predhodnikov nevtrofilcev (npr. pri bolnikih, zdravljenih z obsežno radioterapijo ali kemoterapijo, ali pri bolnikih s tumorsko infiltracijo kostnega mozga).

Občasno so pri bolnikih, zdravljenih z visokimi odmerki kemoterapije, ki ji je sledila presaditev, poročali o žilnih boleznih, vključno z vensko-okluzivno boleznijo in motnjami ravnovesja tekočin.

Poročali so o reakcijah presadka proti gostitelju (GvHD - *Graft versus Host Disease*) in o smrtnih primerih pri bolnikih, ki so G-CSF prejemali po alogenski presaditvi kostnega mozga (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Povečana krvotvorna aktivnost kostnega mozga kot odziv na zdravljenje z rastnim faktorjem je povezana s prehodnimi nenormalnimi izvidi slikanja kosti. To je treba upoštevati pri razlagi rezultatov slikanja kosti.

Posebni varnostni ukrepi za bolnike, pri katerih se izplavljajo PBPC

Izplavljanje

Prospektivno randomiziranih primerjav dveh priporočenih metod izplavljanja pri isti populaciji bolnikov ni (samo filgrastim ali v kombinaciji z mielosupresivno kemoterapijo). Delež odstopanja med posameznimi bolniki in med laboratorijskimi testi za celice CD34⁺ pomeni, da je neposredna primerjava med različnimi študijami težavna. Zato je težko priporočiti optimalno metodo. Izbira metode izplavljanja je odvisna od splošnih ciljev zdravljenja pri posameznem bolniku.

Predhodna izpostavljenost citotoksičnim zdravilom

Pri bolnikih, ki so prejemali zelo obsežno predhodno mielosupresivno zdravljenje, se lahko zgodi, da izplavljanje PBPC ne zadošča za doseganje priporočenega najmanjšega deleža celic ($2,0 \times 10^6$ celic CD34⁺/kg) ali za pospešitev obnove trombocitov na enako raven.

Nekatera citotoksična zdravila so posebno toksična za krvotvorne matične celice in lahko neugodno vplivajo na izplavljanje matičnih celic v periferno kri. Dalj časa trajajoče dajanje učinkovin kot so melfalan, karmustin (BCNU) in karboplatin pred samim poskusom izplavljanja matičnih celic lahko povzroči zmanjšanje števila izplavljenih matičnih celic. Vendar se je izkazalo, da dajanje melfalana, karboplatina ali karmustina (BCNU) skupaj s filgrastimom ugodno učinkuje na izplavljanje matičnih celic. Če je predvidena presaditev PBPC, je postopek izplavljanja matičnih celic priporočljivo načrtovati v zgodnjem obdobju bolnikovega zdravljenja. Posebno pozornost je treba nameniti številu matičnih celic, izplavljenih pri takšnih bolnikih pred zdravljenjem s kemoterapijo v velikih odmerkih. Če deleži celic po zgoraj navedenih merilih niso zadostni, je treba razmisliti o drugih oblikah zdravljenja, ki ne zahtevajo predhodne podpore matičnih celic.

Ocena deležev matičnih celic

Pri ocenjevanju števila matičnih celic, dobljenih pri bolnikih, ki prejemajo filgrastim, je treba posebno pozornost nameniti načinu kvantifikacije. Rezultati meritev števila celic CD34⁺ s pretočno citometrijo se razlikujejo glede na dejansko uporabljeno metodologijo in je treba priporočila o številu, ki temeljijo na študijah v drugih laboratorijih, razlagati previdno.

Statistična analiza odnosa med številom ponovno infundiranih celic CD34⁺ in hitrostjo obnove trombocitov po kemoterapiji v velikih odmerkih kaže na zapleteno, a stalno medsebojno povezavo.

Najmanjši priporočeni deleži $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ celic/kg temeljijo na objavljenih podatkih, po katerih je to število zadostovalo za hematološko obnovo. Zdi se, da deleži, večji od tega, korelirajo s hitrejšo obnovo, manjši deleži pa s počasnejšo obnovo.

Posebni previdnostni ukrepi pri zdravih dajalcih pred alogensko presaditvijo PBPC

Izplavljanje PBPC zdravim dajalcem ne prinaša neposrednih kliničnih koristi, zato je namenjeno le alogenski presaditvi matičnih celic.

Izplavljanje PBPC je primerno le pri dajalcih, ki izpolnjujejo običajna klinična in laboratorijska merila za darovanje matičnih celic s posebno pozornostjo na hematološke vrednosti in infektivna obolenja.

Varnost in učinkovitost filgrastima pri zdravih dajalcih, mlajših od 16 ali starejših od 60 let, nista bili ocenjeni.

Prehodno trombocitopenijo (število trombocitov $< 100 \times 10^9/L$) so po dajanju filgrastima in levkaferazi ugotovili pri 35 % preučevanih oseb. Med temi so v dveh primerih poročali o številu trombocitov $< 50 \times 10^9/L$, kar so pripisovali postopku levkaferaze.

Če je potrebna več kot ena levkaferaza, je treba posebno pozornost nameniti dajalcem, pri katerih število trombocitov pred levkaferazo znaša $< 100 \times 10^9/L$; običajno se afereze ne sme narediti, če je število trombocitov $< 75 \times 10^9/L$.

Levkaferaze se ne sme narediti pri dajalcih, ki se zdravijo z antikoagulansi, ali imajo znane motnje v hemostazi. Dajalce, ki za izplavljanje PBPC dobivajo G-CFS, je treba spremljati, dokler se jim hematološke vrednosti ne normalizirajo.

Posebni ukrepi za prejemnike alogenskih PBPC, izplavljenih s filgrastimom

Trenutni podatki kažejo, da so lahko imunološka medsebojna delovanja med presajenimi alogenskimi PBPC in prejemnikom v primerjavi s presaditvijo kostnega mozga povezane z večjim tveganjem za akutno in kronično reakcijo presadka proti gostitelju (GvHD).

Posebni previdnostni ukrepi pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo

Filgrastima se ne sme dajati bolnikom s hudo prirojeno nevtropenijo, pri katerih se je razvila levkemija ali imajo znake razvoja levkemije.

Število krvnih celic

Pojavijo se še druge spremembe, vključno z anemijo in prehodnimi povečanji števila mieloičnih matičnih celic, zato je treba število celic natančno spremljati.

Preobrazba v levkemijo ali mielodisplastični sindrom

Posebna pozornost je potrebna pri diagnosticiranju hudih kroničnih nevtropenij, da bi jih lahko razlikovali od drugih motenj hematopoeze, kot na primer aplastične anemije, mielodisplazije in mieloične levkemije. Pred zdravljenjem je treba pregledati celotno krvno sliko, vključno z diferencialno krvno sliko in številom trombocitov, ter oceniti morfologijo kostnega mozga in kariotip.

V kliničnem preskušanju bolnikov s hudo kronično nevtropenijo, ki so dobivali filgrastim, so poročali o mielodisplastičnih sindromih (MDS) ali levkemiji, ki pa niso bili pogosti (pri približno 3 %). Ugotovili so jih samo pri bolnikih s prirojeno nevtropenijo. Mielodisplastični sindromi in levkemija so običajni zapleti pri tem obolenju, njihova povezanost z uporabo filgrastima pa je negotova. V podskupini približno 12 % bolnikov, ki so imeli na začetku normalen citogenetski izvid, so pozneje med rednimi ponovnimi pregledi ugotovili nepravilnosti, vključno z monosomijo 7. Trenutno ni jasno, ali dolgotrajno zdravljenje bolnikov s hudo kronično nevtropenijo poveča bolnikovo nagnjenje k pojavu citogenetskih nenormalnosti, mielodisplastičnega sindroma ali levkemične preobrazbe. Priporočljivo je izvajati morfološke in citogenetske preiskave kostnega mozga v rednih časovnih presledkih (približno na vsakih 12 mesecev).

Drugi posebni previdnostni ukrepi

Izključiti je treba vzroke prehodne nevtropenije, npr. virusne okužbe.

Pogosto so poročali o hematuriji, pri majhnem številu bolnikov pa se je pojavila proteinurija. Za spremljanje teh pojavov je treba redno izvajati preiskave seča.

Varnost in učinkovitost pri novorojenčkih in bolnikih z avtoimunsko nevtropenijo nista bili dokazani.

Posebni previdnostni ukrepi pri bolnikih, okuženih s HIV

Število krvnih celic

Absolutno število nevtrofilcev (ANC) je treba skrbno spremljati, zlasti v obdobju prvih nekaj tednov zdravljenja s filgrastimom. Nekateri bolniki se lahko na začetni odmerek filgrastima odzovejo zelo hitro in z znatnim povečanjem števila nevtrofilcev. Prva 2 do 3 dni zdravljenja je priporočljivo ANC določati vsak dan. Pozneje pa je priporočljivo ANC določati vsaj dvakrat na teden prva dva tedna, nato pa enkrat na teden ali enkrat na dva tedna med vzdrževalnim zdravljenjem. Med intermitentno uporabo filgrastima v odmerku 30 M e/dan (300 µg/dan) lahko sčasoma pride do velikih nihanj ANC. Vzorec krvi za določitev ANC, ko je ta vrednost najnižja, je priporočljivo vzeti tik pred vsakim predvidenim dajanjem filgrastima.

Tveganje, povezano s povečanimi odmerki mielosupresivnih zdravil

Zdravljenje s filgrastimom samim ne prepreči trombocitopenije in anemije, povzročenih z mielosupresivnimi zdravili. Ker lahko bolnik ob zdravljenju s filgrastimom prejme večje odmerke ali večje število takšnih zdravil, je bolnik lahko izpostavljen večjemu tveganju za razvoj trombocitopenije in anemije. Priporočljivo je redno spremljanje krvne slike (glejte zgoraj).

Okužbe in maligna obolenja, ki povzročajo mielosupresijo

Nevtropenija je lahko posledica infiltracije kostnega mozga z oportunističnimi okužbami, npr. kompleksom *Mycobacterium avium* ali malignimi obolenji, kot je limfom. Pri bolnikih z znano

infiltracijo okužbe ali malignim obolenjem v kostni mozeg je treba poleg filgrastima za zdravljenje nevtropenije ustrezno zdraviti tudi osnovno bolezen. Učinki filgrastima na nevtropenijo, ki je posledica infiltracije kostnega mozga z okužbo ali malignega obolenja, niso dobro raziskani.

Vsi bolniki

Zdravilo Accofil vsebuje sorbitol (E420). Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne smejo prejeti tega zdravila, razen če je nujno potrebno.

Pri dojenčkih in majhnih otrocih (mlajših od 2 let) morda še ni diagnosticirana dedna intoleranca za fruktozo. Zdravila, ki vsebujejo sorbitol/fruktozo, aplicirana intravensko, so lahko življenjsko ogrožujoča in morajo biti pri tej starostni skupini kontraindicirana, razen če so klinično nujno potrebna in če na voljo ni druge alternative.

Pred dajanjem zdravila mora biti pri bolniku narejena podrobna anamneza, povezana s simptomi dedne intolerance za fruktozo.

Zdravilo Accofil vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Pokrovček igle na napolnjeni injekcijski brizgi lahko vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Varnost in učinkovitost filgrastima, uporabljenega na isti dan kot je bila uporabljena mielosupresivna citotoksična kemoterapija, nista bili dokončno potrjeni. Zaradi občutljivosti hitro delečih se mieloičnih celic na mielosupresivno citotoksično kemoterapijo filgrastima ni priporočljivo uporabljati v obdobju od 24 ur pred do 24 ur po kemoterapiji. Preliminarni podatki, dobljeni pri manjšem številu bolnikov, ki so se sočasno zdravili s filgrastimom in 5-fluorouracilom, kažejo, da se stopnja izraženosti nevtropenije lahko še poveča.

Možnih medsebojnih delovanj z drugimi hematopoetskimi rastnimi faktorji in citokini v kliničnih preskušanjih še niso raziskovali.

Litij pospešuje sproščanje nevtrofilcev, zato lahko okrepi učinek filgrastima. Čeprav tega medsebojnega delovanja formalno niso raziskovali, pa ni nobenih dokazov za to, da je tako medsebojno delovanje škodljivo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi filgrastima pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja z večjo pogostnostjo pojavljanja izgube zarodkov pri kuncih pri velikih mnogokratnikih klinične izpostavljenosti in ob prisotnosti toksičnosti za samice (glejte poglavje 5.3). V literaturi so opisani primeri, pri katerih je bilo dokazano prehajanje filgrastima preko placente pri nosečnicah.

Uporaba filgrastima med nosečnostjo ni priporočena.

Dojenje

Ni znano, ali se filgrastim/presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za novorojenčka/malčka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba, ali je bolje prenehati z dojenjem ali prenehati/prekiniti zdravljenje s filgrastimom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Filgrastim ni vplival na sposobnost razmnoževanja ali plodnost pri podganjih samcih ali samicah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Accofil lahko ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Po dajanju zdravila Accofil se lahko pojavi omotica (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

a. Povzetek varnostnega profila

Najresnejši neželeni učinki, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem s filgrastimom, vključujejo: anafilaktično reakcijo, hude neželene učinke na pljučih (vključno z intersticijsko pljučnico in sindromom dihalne stiske pri odraslem), sindrom povečane prepustnosti kapilar, hudo splenomegalijo/raztrganje vranice, preobrazbo v mielodisplastični sindrom ali levkemijo pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo, bolezen presadka proti gostitelju (GvHD – *Graft versus Host Disease*) pri bolnikih po alogenski presaditvi kostnega mozga ali presaditvi krvotvornih matičnih celic iz periferne krvi in srpastocelično krizo pri bolnikih s srpastocelično anemijo.

Neželeni učinki, o katerih so najpogostejše poročali, so pireksija, mišično-skeletna bolečina (ki vključuje bolečino v kosteh, bolečino v hrbtu, artralgijsko, mialgijsko, bolečino v okončinah, mišično-skeletno bolečino, mišično-skeletno bolečino v prsih, bolečino v vratu), anemija, bruhanje in navzea. V kliničnih preskušanjih z bolniki z rakom je bila mišično-skeletna bolečina blaga ali zmerna pri 10 % bolnikov, huda pa pri 3 % bolnikov.

b. Povzetek neželenih učinkov v obliki preglednice

Podatki v spodnji preglednici opisujejo neželene učinke, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih in v spontanem poročanju. Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki predstavljeni po padajoči resnosti.

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki			
	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10 000 to < 1/1000)
Infekcijske in parazitske bolezni		sepsa bronhitis okužba zgornjih dihal okužba sečil		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	trombocitopenija anemija ^e	splenomegalija ^a znižane ravni hemoglobina ^e	levkocitoza ^a	raztrganje vranice ^a srpastocelična anemija s krizo ekstramedularna hematopoeza
Bolezni imunskega			preobčutljivost	anafilaktična reakcija

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki			
	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10 000 to < 1/1000)
sistema			preobčutljivost na zdravilo ^a reakcija presadka proti gostitelju ^b	
Presnovne in prehranske motnje		zmanjšan apetit ^c povečane ravni laktatdehidrogenaze v krvi	hiperurikemija povečane ravni sečne kisline v krvi	zmanjšanje ravni glukoze v krvi pseudoprotin ^a (pirofosfatna hondrokalciinoza) motnje volumna tekočine
Psihiatrične motnje		nespečnost		
Bolezni živčevja	glavobol ^a	omotica hipestezijska parestezijska		
Žilne bolezni		hipotenzija hipertenzija	vensko-okluzivna bolezen ^d	sindrom povečane prepustnosti kapilar ^a aortitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		hemoptiza dispneja kašelj ^a orofaringealna bolečina ^{a,e} krvavitev iz nosu	akutni sindrom dihalne stiske ^a dihalna odpoved ^a pljučni edem ^a intersticijska pljučna bolezen ^a pljučni infiltrati ^a pljučna krvavitev hipoksija	
Bolezni prebavil	driska ^{a,c} bruhanje ^{a,c} navzea ^a	zaprtje ^c bolečina v ustih		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		povečane ravni alkalne fosfataze v krvi	povečane ravni gama-glutamilttransferaze	

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki			
	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10 000 to < 1/1000)
		hepatomegalija	povečane ravni aspartat aminotransferaze	
Bolezni kože in podkožja	alopecija ^a	izpuščaj ^a eritem	makulopapulozni izpuščaj	Sweetov sindrom (akutna febrilna nevtrofilna dermatitoza) kožni vaskulitis ^a
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišično-skeletne bolečine ^c	mišični krči	osteoporoza	zmanjšana gostota kosti poslabšanje revmatoidnega artritisa
Bolezni sečil		disuria hematurija	proteinurija	nenormalnosti urina glomerulonefritis
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost ^a vnetje sluznice ^a pireksija	bolečine v prsnem košu ^a astenija ^a bolečina ^a slabo počutje ^c periferni edem ^c	reakcije na mestu injiciranja	
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih		reakcija na transfuzijo ^c		

^aGlejte poglavje c (Opis izbranih neželenih učinkov)

^bObstajajo poročila o reakcijah presadka proti gostitelju in smrtnih primerih bolnikov po alogenski presaditvi kostnega mozga (glejte poglavje c)

^cVključuje bolečine v kosteh, bolečine v hrbtu, artralgijske, mialgijske, bolečine v okončinah, mišično-skeletne bolečine, mišično-skeletne bolečine v prsnem košu, bolečine v vratu

^dPrimere so opazili v obdobju trženja pri bolnikih, pri katerih je bila opravljena presaditev kostnega mozga ali je potekalo izplavljanje PBPC

^eNeželeni dogodki z višjo pojavnostjo pri bolnikih, zdravljenih s filgrastimom, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom, in povezani z osnovno maligno boleznijo ali citotoksično kemoterapijo

c. Opis izbranih neželenih učinkov

GvHD

Poročali so o reakcijah GvHD in o smrtnih primerih pri bolnikih, ki so G-CSF prejeli po alogenski presaditvi kostnega mozga (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Sindrom povečane prepustnosti kapilar

O primerih sindroma povečane prepustnosti kapilar so poročali ob uporabi granulocitne kolonije spodbujajočega faktorja. Do teh primerov je na splošno prihajalo pri bolnikih z napredovalimi malignimi boleznimi ali sepsa ali bolnikih, ki so jemali več zdravil za kemoterapijo ali so bili na

aferezi (glejte poglavje 4.4.)

Sweetov sindrom

Pri bolnikih, ki so se zdravili z filgrastimom, so poročali o primerih Sweetovega sindroma (akutna febrilna nevtrofilna dermatitoza).

Neželeni učinki na pljuči

V kliničnih študijah in v obdobju trženja so neželeni učinki na pljuči vključevali intersticijsko pljučnico, pljučni edem in pljučne infiltrate in so imeli v nekaterih primerih za posledico dihalno odpoved ali sindrom dihalne stiske pri odraslem (ARDS), ki je lahko usoden (glejte poglavje 4.4).

Splenomegalija in raztrganje vranice

Po dajanju filgrastima so poročali o primerih splenomegalije in raztrganja vranice. Nekateri primeri raztrganja vranice so bili smrtni (glejte poglavje 4.4).

Preobčutljivost

O preobčutljivostnih reakcijah, ki so vključevale anafilaksijo, izpuščaj, urtikarijo, angioedem, dispnejo in hipotenzijo in so se pojavljale na začetku ali v nadaljevanju zdravljenja, so poročali v kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravlila. Na splošno so bila ta poročila pogostejša po IV. V nekaterih primerih so se simptomi med ponovno uporabo ponovili, kar nakazuje vzročno povezavo. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi resna alergijska reakcija, je treba z uporabo filgrastima trajno prenehati.

Kožni vaskulitis

Pri bolnikih, zdravljenih s filgrastimom, so poročali o kožnem vaskulitisu. Mehanizem vaskulitisa pri bolnikih, ki prejemajo filgrastim, ni znan. Ob dolgoročni uporabi so o kožnem vaskulitisu poročali pri 2 % bolnikov s hudo kronično nevtropenijo.

Pseudoprotin (pirofosfatna hondrokalciinoza)

Pri rakavih bolnikih, zdravljenih s filgrastimom, so poročali o pseudoprotinu (pirofosfatni hondrokalciinozi).

Levkocitoza

Po zdravljenju s filgrastimom so levkocitozo (število belih krvnih celic $> 50 \times 10^9/L$) opazili pri 41 % zdravih dajalcev, opazili pa so tudi prehodno trombocitopenijo (število trombocitov $< 100 \times 10^9/L$) in levkaferozo so opazili pri 35 % dajalcev (glejte poglavje 4.4).

d. Pediatrična populacija

Podatki iz kliničnih študij pri pediatričnih bolnikih kažejo, da sta varnost in učinkovitost filgrastima pri odraslih in otrocih, ki prejemajo citotoksično kemoterapijo, podobni, kar nakazuje, da od starosti odvisnih razlik v farmakokinetiki filgrastima ni. Edini neželeni učinek, o katerem so dosledno poročali, je bila mišično-skeletna bolečina, ki se ne razlikuje od izkušenj v odrasli populaciji.

Za nadaljnjo oceno filgrastima pri pediatričnih bolnikih ni na voljo dovolj podatkov.

e. Druge posebne skupine

Uporaba pri starejših

V splošnem niso ugotovili razlik v varnosti in učinkovitosti med osebami, starejšimi od 65 let, v primerjavi z mlajšimi odraslimi osebami (> 18 let), ki so prejemali citotoksično kemoterapijo. Klinične izkušnje niso pokazale razlik v odzivnosti med starejšimi in mlajšimi odraslimi bolniki. Za ovrednotenje uporabe zdravlila Accofil pri starejših osebah pri drugih odobrenih indikacijah ni dovolj podatkov.

Pediatrični bolniki s hudo kronično nevtropenijo

Pri pediatričnih bolnikih s hudo kronično nevtropenijo, ki prejemajo kronično zdravljenje s

filgrastimom, so poročali o primerih zmanjšane gostote kosti in osteoporoze.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Učinkov prevelikega odmerjanja zdravila Accofil niso ugotavljali. Po koncu zdravljenja s filgrastimom se število nevtrofilcev v obtoku v 1 do 2 dneh zmanjša za 50 %, na normalno raven pa se povrne v 1 do 7 dneh.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti, kolonije spodbujajoči faktorji, oznaka ATC: L03AA02

Zdravilo Accofil je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>

Faktor, ki spodbuja rast granulocitnih kolonij pri človeku (G-CSF), je glikoprotein, ki uravnava nastajanje nevtrofilcev in njihovo sproščanje iz kostnega mozga. Zdravilo Accofil, ki vsebuje r-metHuG-CSF (filgrastim), v 24 urah izrazito poveča število nevtrofilcev v periferni krvi; število monocitov pa se ob tem le nekoliko poveča. Pri nekaterih bolnikih s hudo kronično nevtropenijo lahko filgrastim nekoliko poveča tudi število eozinofilcev in bazofilcev v obtoku v primerjavi z izhodiščno vrednostjo; nekateri izmed teh bolnikov imajo lahko eozinofilijo ali bazofilijo že pred zdravljenjem. V območju priporočenih odmerkov je povečanje števila nevtrofilcev odvisno od odmerka. Preizkusi kemotaktične in fagocitne funkcije so pokazali, da delujejo nevtrofilci, ki nastanejo kot odziv na zdravljenje s filgrastimom, normalno ali močneje. Po koncu zdravljenja s filgrastimom se število nevtrofilcev v obtoku v 1 do 2 dneh zmanjša za 50 %, na normalno raven pa se povrne v 1 do 7 dneh.

Uporaba filgrastima pri bolnikih, pri katerih se izvaja citotoksična kemoterapija, ima za posledico pomembno zmanjšanje pogostosti pojavljanja, resnosti in trajanja nevtropenije in febrilne nevtropenije. Zdravljenje s filgrastimom znatno zmanjša trajanje febrilne nevtropenije, uporabo antibiotikov in hospitalizacijo po začetku uvedbe kemoterapije za akutno mielogeno levkemijo ali po mieloablacijski terapiji, ki ji sledi presaditev kostnega mozga. Pogostnost pojavljanja zvišane telesne temperature in dokumentiranih okužb se v nobenem od teh primerov ni zmanjšala. Trajanje prisotnosti zvišane telesne temperature se pri bolnikih, pri katerih se je izvajalo mieloablacijsko zdravljenje in nato presaditev kostnega mozga, ni skrajšalo.

Uporaba filgrastima samega ali po kemoterapiji izplavi krvotvorne matične celice v periferno kri. Te avtologne matične celice (PBPC) je mogoče odvzeti in jih infundirati po citotoksičnem zdravljenju z velikimi odmerki, bodisi namesto presaditve kostnega mozga ali kot dodatek k njej. Infundiranje PBPC spodbuja hematopoetsko okrevanje, s čimer skrajša obdobje tveganja za pojav zapletov s krvavitvami in zmanjša potrebo po transfuzijah trombocitov. Prejemniki alogenskih PBPC, izplavljenih s filgrastimom, so veliko prej hematološko okrevali, kar je močno zmanjšalo čas do obnove trombocitov brez podpore v primerjavi z alogensko presaditvijo kostnega mozga.

Retrospektivna evropska študija, v kateri so ocenjevali uporabo G-CSF po alogenski presaditvi kostnega mozga pri bolnikih z akutno levkemijo, je nakazala povečanje tveganja za pojav reakcije presadka proti gostitelju (GvHD - *Graft versus Host Disease*), z zdravljenjem povezane smrtnosti

(TRM - *treatment related mortality*), in smrtnosti, kadar so dajali G-CSF. V drugi retrospektivni mednarodni študiji pri bolnikih z akutnimi in kroničnimi mielogenimi levkemijami niso opazili vpliva na tveganje za pojav GvHD, TRM in smrtnost. Meta-analiza študij alogenskih presaditev, vključno z rezultati devetih prospektivnih randomiziranih preskušanj, 8 retrospektivnih študij in 1 s primeri nadzirane študije ni pokazala vpliva na tveganje akutne GvHD, kronične GvHD ali z zgodnjim zdravljenjem povezane smrtnosti.

Relativno tveganje (95-% IZ) za pojav reakcije presadka proti gostitelju (GvHD) in TRM po zdravljenju z G-CSF po presaditvi kostnega mozga					
Objava	Obdobje študije	N	GvHD akutne stopnje II-IV	Kronična GvHD	TRM
Meta-analiza (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Evropska retrospektivna študija (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Mednarodna retrospektivna študija (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^a Analiza vključuje študije v zvezi s presaditvijo kostnega mozga v tem časovnem obdobju; v nekaterih študijah je bila uporabljena GM-CSF

^b Analiza vključuje bolnike, ki so prejeli presadek kostnega mozga v tem časovnem obdobju

Uporaba filgrastima za izplavljanje PBPC pri zdravih dajalcih pred alogensko presaditvijo PBPC

Pri večini zdravih dajalcev podkožno uporabljeni odmerek filgrastima 10 µg/kg/dan 4 do 5 zaporednih dni omogoča pridobitev $\geq 4 \times 10^6$ celic CD34⁺/kg telesne mase prejemnika po dveh levkaferezah.

Uporaba filgrastima pri bolnikih (otrocih in odraslih) s hudo kronično nevtropenijo (huda prirojena, ciklična in idiopatska nevtropenija) povzroči dolgotrajno povečanje absolutnega števila nevtrofilcev v periferni krvi in zmanjša pogostnost okužb in z njimi povezanih zapletov.

Uporaba filgrastima pri bolnikih, okuženih s HIV, vzdržuje normalno število nevtrofilcev, kar omogoča načrtovano odmerjanje protivirusnih in/ali drugih mielosupresivnih zdravil. Ni nobenih dokazov za to, da bi pri bolnikih, okuženih s HIV, zdravljenje s filgrastimom povzročilo povečanje replikacije HIV.

Tako kot drugi hematopoetski rastni faktorji je tudi G-CSF *in vitro* izkazal spodbujevalen učinek na človeške endotelijske celice.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po podkožnem dajanju priporočenega odmerka se je serumska koncentracija vzdrževala nad vrednostjo 10 ng/ml 8 do 16 ur.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve v krvi je približno 150 ml/kg.

Izločanje

Kaže, da sledi očistek filgrastima farmakokinetiki prvega reda tako pri subkutani in pri intravenski uporabi. Razpolovni čas izločanja filgrastima iz seruma je približno 3,5 ur; očistek znaša približno

0,6 ml/min/kg. Po neprekinjenem infundiranju zdravila Accofil, ki je pri bolnikih, ki okrevajo po avtologni presaditvi kostnega mozga, trajalo do 28 dni, ni bilo nobenih dokazov kopičenja zdravila v telesu in primerljivih razpolovnih eliminacijskih časov.

Linearnost

Obstaja pozitivna linearna korelacija med odmerkom in koncentracijo filgrastima v serumu, bodisi po intravenski ali subkutani uporabi.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Filgrastim so preučevali v študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, ki so trajale do 1 leto. V študijah so zabeležili spremembe, ki so bile posledica pričakovanih farmakoloških učinkov, vključno s povečanjem števila levkocitov, mieloidno hiperplazijo v kostnem mozgu, ekstrapedularno hematopoezo in povečanjem vranice. Po prekinitvi zdravljenja so vse spremembe izginile.

Učinke filgrastima na razvoj ploda so preučevali pri podganah in kuncih. Intravensko (80 µg/kg/dan) dajanje filgrastima kuncem v obdobju organogeneze je bilo toksično za samice in je povečalo število spontanih splavov ter izgub ploda po ugneždenju, opazili pa so tudi manjšo povprečno velikost legla in maso zarodka.

Na podlagi podatkov, o katerih so poročali pri drugem zdravilu s filgrastimom, podobnim zdravilu Accofil, so zabeležili primerljive izsledke ter več malformacij ploda pri odmerku 100 µg/kg/dan, tj. pri odmerku, toksičnem za samice, ki je ustrezal sistemski izpostavljenosti, ki je približno 50- do 90-krat večja izpostavljenosti, ki so jo zabeležili pri bolnikih, ki so prejeli klinični odmerek 5 µg/kg/dan. V tej študiji je znašal odmerek brez opaznih negativnih vplivov za toksičnost zarodka oz. ploda 10 µg/kg/dan, kar ustreza sistemski izpostavljenosti, ki je približno 3- do 5-krat večja od izpostavljenosti, ki so jo zabeležili pri bolnikih, ki so prejeli klinični odmerek.

Pri brejih podganah niso opazili nobene toksičnosti za samice ali plod pri odmerkih do 575 µg/kg/dan. Pri potomcih podgan, ki so prejele filgrastim v obporodnem obdobju in med dojenjem, so zabeležili zaostanek pri zunanji diferenciaciji in zastoj v rasti (≥ 20 µg/kg/dan) ter nekoliko zmanjšano stopnjo preživetja (100 µg/kg/dan).

Filgrastim ni opazno vplival na plodnost podganjih samcev ali samic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

koncentrirana očetna kislina
natrijev hidroksid
sorbitol (E420)
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila Accofil ne smemo mešati z raztopinami natrijevega klorida.

Razredčeni filgrastim se lahko adsorbira na steklene in plastične materiale.

Tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, navedenimi v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C). Ne zamrzujte.

Nenamerna enkratna izpostavljenost temperaturam v območju zmrzišča nima vpliva na stabilnost zdravila Accofil. Če je bilo zdravilo Accofil zamrznjeno več kot 48 ur ali če je bilo zamrznjeno večkrat, ga NE uporabite.

Znotraj roka uporabnosti lahko pri ambulantni uporabi bolnik vzame zdravilo iz hladilnika in ga hrani pri sobni temperaturi (do 25 °C) enkrat za največ 15 dni. Po tem obdobju se zdravila ne sme shraniti nazaj v hladilnik in ga je potrebno zavreči.

Injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Kemična in fizikalna stabilnost razredčene raztopine za infundiranje med uporabo sta bili dokazani za obdobje 30 ur pri temperaturi $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$. Z mikrobiološkega stališča je zdravilo treba uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in razmere pred uporabo odgovoren uporabnik, ta čas pa običajno ne sme presegati 30 ur pri temperaturi od $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$, razen če je redčenje potekalo v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Napolnjena injekcijska brizga iz stekla tipa I z neločljivo pritrjeno nerjavečo jekleno iglo na konici in merilno lestvico z 1/40 natisnjenimi oznakami od 0,1 ml do 1 ml na telesu brizge. Pokrovček igle na napolnjeni injekcijski brizgi lahko vsebuje suho naravno gumo (glejte poglavje 4.4). Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 0,2 ml raztopine.

Eno pakiranje vsebuje eno, tri, pet, sedem ali deset napolnjenih injekcijskih brizg, z varnostno zaščito za iglo ali brez nje, in alkoholno(-imi) krpico(-ami). Pakiranja brez pretisnega omota so za injekcijske brizge brez varnostne zaščite za iglo. Pretisni omoti so za posamezne brizge s predhodno nameščeno varnostno zaščito za iglo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Po potrebi se lahko zdravilo Accofil razredči v 5-odstotni raztopini glukoze. Raztopine ni nikoli priporočljivo razredčiti na končno koncentracijo, manjšo od 0,2 M e (2 µg) na mililiter.

Raztopino zdravila Accofil morate pred uporabo vizualno pregledati. Uporabljate lahko samo bistre raztopine brez delcev. Ne stresajte.

Pri bolnikih, ki se zdravijo s filgrastimom, razredčenim na koncentracije pod 1,5 M e (15 µg) na mililiter, je treba dodati humani serumski albumin (HSA) do končne koncentracije 2 mg/ml. Primer: Če je končna količina za injiciranje 20 ml, je treba vsem odmerkom filgrastima, manjšim od 30 M e (300 µg), dodati 0,2 ml raztopine humanega serumskega albumina 200 mg/ml (20 %).

Zdravilo Accofil ne vsebuje konzervansov. Zaradi morebitnega tveganja za mikrobiološko kontaminacijo so napolnjene brizge zdravila Accofil namenjene samo za enkratno uporabo.

Če je razredčeno s 5-odstotno raztopino glukoze, je zdravilo Accofil združljivo s steklom in različnimi plastičnimi materiali, vključno s PVC, poliolefinom (kopolimerom polipropilena in polietilena) in polipropilenom.

Uporaba napolnjene injekcijske brizge z varnostno zaščito za iglo

Varnostna zaščita za iglo po injiciranju iglo prekrije, da bi tako preprečila poškodbe zaradi vboda z

iglo. To na normalno uporabo brizge ne vpliva. Bat brizge potisnite navzdol in ga na koncu injiciranja **močno pritisnite**, da zagotovite popolno izpraznitev brizge. Kožo čvrsto držite do konca injiciranja. Brizgo držite na mestu in počasi dvignite palec z bata brizge. Bat se bo z vašim palcem pomikal navzgor in vzmet bo iglo uvelkla z mesta injiciranja v varnostno zaščito za iglo.

Uporaba napolnjene injekcijske brizge brez varnostne zaščite za iglo

Odmerek aplicirajte po standardnem protokolu.

Če je napolnjena injekcijska brizga padla na trdo površino, je ne uporabljajte.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18.09.2014
Datum zadnjega podaljšanja: 12. junij 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>

1. IME ZDRAVILA

Accofil 70 M e/0,73 ml raztopina za injiciranje/infundiranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 70 milijonov enot (M e)/700 mikrogramov (μ g) filgrastima v 0,73 ml (0,96 mg/ml) raztopine za injiciranje/infundiranje.

Filgrastim je rekombinantni metionilirani humani granulocitne kolonije spodbujajoči faktor pridobljen v *Escherichia coli* (BL21) s pomočjo tehnologije rekombinantne DNA.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

En ml raztopine vsebuje 50 mg sorbitola (E420).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

koncentrat za raztopino za infundiranje v napolnjeni injekcijski brizgi

bistra, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Accofil je indicirano za skrajšanje trajanja nevtropenije in v primeru nastanka febrilne nevtropenije pri bolnikih, ki prejemajo citotoksično kemoterapijo za maligne tvorbe (z izjemo kronične mieloične levkemije in mielodisplastičnih sindromov), ter za skrajšanje trajanja nevtropenije pri bolnikih, ki se zdravijo z mieloablativno terapijo, ki ji sledi presaditev kostnega mozga, pri katerih obstaja povečano tveganje za dlje trajajočo hudo nevtropenijo. Varnost in učinkovitost zdravila Accofil sta podobni pri odraslih in otrocih, ki dobivajo citotoksično kemoterapijo.

Zdravilo Accofil je indicirano za izplavljanje krvotvornih matičnih celic v periferno kri (PBPC - *peripheral blood progenitor cells*).

Pri otrocih in odraslih bolnikih s hudo prirojeno, ciklično ali idiopatsko nevtropenijo z absolutnim številom nevtrofilcev (ANC - *Absolute Neutrophil Count*) $\leq 0,5 \times 10^9/L$ in s hudimi ali ponavljajočimi se okužbami v anamnezi je indicirana dolgotrajna uporaba zdravila Accofil za povečanje števila nevtrofilcev in zmanjšanje pogostnosti pojavljanja in trajanja z okužbami povezanih zapletov.

Zdravilo Accofil je indicirano za zdravljenje trdovratne nevtropenije (ANC manjše ali enako $1,0 \times 10^9/L$) pri bolnikih z napredovalo okužbo s HIV z namenom zmanjšanja tveganja bakterijskih okužb, ko druge oblike zdravljenja nevtropenije niso primerne.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Accofil se lahko predpiše samo v sodelovanju z onkološkim centrom, ki ima

izkušnje na področju zdravljenja z G-CSF (*granulocyte-colony stimulating factor* – faktorji, ki spodbujajo rast granulocitnih kolonij) in hematologije, in ki razpolaga z ustreznimi diagnostičnimi pripomočki. Postopek izplavljanja in afereze bi moral potekati v sodelovanju z onkološko-hematološkim centrom, ki ima ustrezne izkušnje na tem področju in v katerem lahko na ustrezen način spremljajo krvotvorne matične celice.

Accofil 70 M e./0,73 ml napolnjena injekcijska brizga je posebej zasnovana za dajanje odmerkov 10 µg/kg/dan filgrastima pri odraslih bolnikih, s čimer se zmanjša število potrebnih aplikacij z več napolnjenimi brizgami po 30 M e./0,5 ml in 48 M e./0,5 ml v naslednjih okoliščinah:

- S kemoterapijo nepovezano izplavljanje krvotvornih matičnih celic v periferno kri (PBPC) za avtologno presaditev PBPC
- Izplavljanje PBPC po mielosupresivni kemoterapiji
- Za izplavljanje PBPC pri zdravih prostovoljcih za uporabo pri alogenski presaditvi PBPC
- Za skrajšanje trajanja nevtropenije pri bolnikih, ki se zdravijo z mieloablativno terapijo, ki ji sledi presaditev kostnega mozga

Odmerjanje

Uveljavljena citotoksična kemoterapija

Priporočeni odmerek filgrastima je 0,5 M e (5 µg)/kg/dan. Prvi odmerek zdravila Accofil je treba dati vsaj 24 ur po citotoksični kemoterapiji. V randomiziranih kliničnih preskušanjih so uporabljali subkutani odmerek 230 µg/m²/dan (4,0 do 8,4 µg/kg/dan).

Dnevno odmerjanje filgrastima se mora nadaljevati, dokler pričakovano najnižje število nevtrofilcev ne preide na višji novo in se število nevtrofilcev ne povrne na običajno raven. Po uveljavljeni kemoterapiji za trdne tumorje, limfome in pri limfoidni levkemiji se pričakuje, da bo trajanje zdravljenja, če želimo doseči zahtevane kriterije, do 14 dni. Po indukcijskem in konsolidacijskem zdravljenju za hudo mieloično levkemijo je trajanje zdravljenja lahko znatno daljše (tudi do 38 dni), odvisno od vrste, odmerka in sheme odmerjanja citotoksične kemoterapije.

Pri bolnikih, ki prejemajo citotoksično kemoterapijo, se 1-2 dni po začetku zdravljenja s filgrastimom običajno pojavi začasno povečanje števila nevtrofilcev. Če želimo doseči dolgotrajni učinek zdravljenja, pa zdravljenja s filgrastimom ne smemo prekiniti, dokler najnižja vrednost števila nevtrofilcev ne preide na višji nivo in se njihovo število ne povrne na običajno raven. Prezgodnja prekinitev zdravljenja s filgrastimom, preden število nevtrofilcev pade na pričakovano najnižjo raven, ni priporočljiva.

Bolniki, zdravljeni z mieloablativno terapijo, ki ji sledi presaditev kostnega mozga

Priporočeni začetni odmerek filgrastima je 1,0 M e (10 µg)/kg/dan. Prvi odmerek filgrastima je treba dati vsaj 24 ur po citotoksični kemoterapiji, vsaj 24 ur po infuziji kostnega mozga.

Ko obdobje najnižjega števila nevtrofilcev mine, je treba dnevni odmerek filgrastima prilagoditi glede na odziv nevtrofilcev kot sledi:

Število nevtrofilcev	Prilagoditev odmerka filgrastima
> 1,0 x 10 ⁹ /L v obdobju 3 zaporednih dni	Odmerek zmanjšajte na 0,5 M e. (5 µg)/kg/dan
Nato, če ANC ostane > 1,0 x 10 ⁹ /L še v obdobju naslednjih 3 zaporednih dni	Prekinite zdravljenje s filgrastimom
Če se ANC med obdobjem zdravljenja zmanjša na < 1,0 x 10 ⁹ /L, je treba odmerek filgrastima ponovno povečevati v skladu z zgoraj navedenimi koraki	

ANC = absolutno število nevtrofilcev

Za izplavljanje PBPC pri bolnikih, pri katerih se izvaja mielosupresivno ali mieloablacijsko zdravljenje, ki mu sledi avtologna presaditev PBPC

Če se filgrastim uporablja samostojno, je priporočeni odmerek za izplavljanje PBPC 1,0 M e. (10 µg)/kg/dan 5-7 zaporednih dni. Časovni razpored levkaferoze: eno do dve levkaferoze 5 in 6. dan, kar pogosto zadošča. V drugih okoliščinah utegnejo biti potrebne dodatne levkaferoze. Z dajanjem filgrastima je treba nadaljevati do zadnje levkaferoze.

Priporočeni odmerek filgrastima za izplavljanje po mielosupresivni kemoterapiji je 0,5 M e (5 µg) /kg/dan. Dajati ga je treba od prvega dne po zaključeni kemoterapiji in dokler ne preide obdobje pričakovanega najmanjšega števila nevtrofilcev ter se njihovo število normalizira. Levkaferozo je treba narediti v obdobju, ko se absolutno število nevtrofilcev dvigne z ravni $< 0,5 \times 10^9/L$ na $> 5,0 \times 10^9/L$. Pri bolnikih, pri katerih se ni izvajala obsežna kemoterapija, pogosto zadošča ena levkaferoza. V drugih okoliščinah so priporočljive dodatne levkaferoze.

Za izplavljanje PBPC pri zdravih dajalcih pred alogensko presaditvijo PBPC

Za izplavljanje PBPC pri zdravih dajalcih je treba filgrastim 4 do 5 zaporednih dni uporabljati v odmerku 1,0 M e (10 µg)/kg/dan. Z levkaferozo je treba začeti 5. dan in jo, če je potrebno, nadaljevati do 6. dne, da se zbere 4×10^6 celic CD34⁺/kg prejemnikove telesne mase.

Pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo

Prirojena nevtropenija

Priporočeni začetni odmerek je 1,2 M e. (12 µg)/kg/dan v enkratnem odmerku ali v deljenih odmerkih.

Idiopatska ali ciklična nevtropenija

Priporočeni začetni odmerek je 0,5 M e. (5 µg)/kg/dan v enkratnem odmerku ali v deljenih odmerkih.

Prilagoditve odmerka

Filgrastim je treba dajati vsak dan s subkutano injekcijo, dokler število nevtrofilcev ne preseže vrednosti $1,5 \times 10^9/L$ in ga je na tej ravni mogoče vzdrževati. Ko je ta odziv dosežen, je treba določiti najmanjši učinkoviti odmerek za vzdrževanje te ravni. Za vzdrževanje ustreznega števila nevtrofilcev je potrebna dolgotrajna vsakodnevna uporaba zdravila. Po enem do dveh tednih zdravljenja je mogoče začetni odmerek podvojiti ali prepoloviti, odvisno od bolnikovega odziva. Nato je mogoče odmerek individualno prilagajati na vsak(a) 1 do 2 tedna, da se ohrani povprečno število nevtrofilcev med $1,5 \times 10^9/L$ in $10 \times 10^9/L$. Pri bolnikih s hudimi okužbami je treba premisliti o hitrejšem povečevanju odmerka. V kliničnih preskušanjih so pri 97% bolnikov, ki so se odzivali, dosegli popoln odziv z odmerki $\leq 24 \mu\text{g/kg/dan}$. Varnost dolgotrajne uporabe filgrastima v odmerkih več kot $24 \mu\text{g/kg/dan}$ pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo ni bila dokazana.

Pri bolnikih, okuženih s HIV

Zaustavitev napredovanja nevtropenije

Priporočeni začetni odmerek filgrastima je 0,1 M e. (1 µg)/kg/dan, ki se daje vsakodnevno, s titriranjem do največ 0,4 M e. (4 µg) /kg/dan dokler se ne doseže in ne vzdržuje normalno število nevtrofilcev ($\text{ANC} > 2,0 \times 10^9/L$). V kliničnih študijah se je več kot 90% bolnikov odzvalo na te odmerke in za dosego preobrata nevtropenije so v povprečju potrebovali 2 dni.

Pri majhnem številu bolnikov ($< 10\%$) so bili za dosego odpravljenе nevtropenije potrebni odmerki do 1,0 M e. (10 µg)/kg/dan.

Vzdrževanje normalnega števila nevtrofilcev

Ko je napredovanje nevtropenije ustavljeno, je treba določiti najmanjši učinkoviti odmerek za vzdrževanje normalnega števila nevtrofilcev. Začetni odmerek je priporočljivo prilagoditi na 30 M e. (300 µg)/dan vsak drugi dan. Za vzdrževanje števila nevtrofilcev na ravni $> 2,0 \times 10^9/L$ bi utegnile

biti potrebne nadaljnje prilagoditve odmerka glede na bolnikovo absolutno število nevtrofilcev. V kliničnih študijah so morali za vzdrževanje absolutnega števila nevtrofilcev na ravni $> 2,0 \times 10^9/L$ uporabljati 30 M e. (300 μg) dan v obdobju od enega do sedmih dni na teden; mediana pogostnosti dajanja je znašala 3 dni na teden. Za vzdrževanje ANC na ravni $> 2,0 \times 10^9/L$ bo morda potrebna dolgotrajna uporaba zdravila.

Posebne skupine bolnikov Starostniki

V klinična preskušanja s filgrastimom je bilo vključeno majhno število starejših bolnikov, vendar posebne študije v tej skupini niso bile izvedene in zato ni na voljo posebnih priporočil za odmerjanje.

Bolniki z ledvično okvaro

Raziskave s filgrastimom pri bolnikih s hudo ledvično ali jetrno okvaro so pokazale, da ima zdravilo pri teh bolnikih podoben farmakokinetičen in farmakodinamičen profil kot pri običajnih posameznikih. Prilagajanje odmerka v tem primeru ni potrebno.

Pediatrična uporaba pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo in rakom

V kliničnih preskušanjih je bilo 65% bolnikov, ki so se zdravili zaradi hude kronične nevtropenije, mlajših od 18 let. Za to starostno skupino, ki je vključevala večino bolnikov s prirojeno nevtropenijo, je bila učinkovitost zdravljenja jasna. Pri pediatričnih bolnikih, ki so se zdravili zaradi hude kronične nevtropenije, ni prišlo do razlik v varnostnih profilih.

Podatki iz kliničnih študij pri pediatričnih bolnikih kažejo, da sta varnost in učinkovitost filgrastima pri odraslih in otrocih, ki prejemajo citotoksično kemoterapijo, podobni.

Priporočeni odmerki za pediatrične bolnike so enaki kot za odrasle osebe, ki prejemajo mielosupresivno citotoksično kemoterapijo.

Način uporabe

Vpeljana citotoksična kemoterapija

Filgrastim se lahko daje dnevno v obliki subkutane injekcije ali v obliki 30-minutne intravenske infuzije, raztopljene v 5-odstotni raztopini glukoze (glejte poglavje 6.6). V večini primerov se priporoča subkutana uporaba. Iz raziskave o dajanju enkratnega odmerka obstajajo dokazi, da lahko intravenski način dajanja zdravila skrajša trajanje učinka. Klinična pomembnost tega izsledka v zvezi z večkratnimi odmerki ni jasna. Izbira načina dajanja zdravila bi morala biti odvisna od posameznih kliničnih okoliščin.

Bolniki, zdravljeni z mieloablativno terapijo, ki ji sledi presaditev kostnega mozga

Filgrastim se lahko daje v obliki 30-minutne ali 24-urne intravenske infuzije ali v obliki 24-urne neprekinjene subkutane infuzije.

Filgrastim je treba razredčiti v 20 ml 5-odstotne raztopine glukoze (glejte poglavje 6.6).

Za izplavljanje PBPC pri bolnikih, pri katerih se izvaja mielosupresivno ali mieloablacijsko zdravljenje, ki mu sledi avtologna presaditev PBPC

Če se filgrastim uporablja za izplavljanje PBPC samostojno

Filgrastim se lahko daje v obliki neprekinjene subkutane infuzije ali subkutane injekcije. Za infundiranje je treba filgrastim razredčiti v 20 ml 5-odstotne raztopine glukoze (glejte poglavje 6.6).

Če se filgrastim uporablja za izplavljanje PBPC po mielosupresivni kemoterapiji

Filgrastim se daje v obliki subkutane injekcije.

Za izplavljanje PBPC pri zdravih dajalcih pred alogensko presaditvijo PBPC

Filgrastim se daje v obliki subkutane injekcije.

Bolniki s hudo kronično nevtropenijo

Pri prirojeni, idiopatski ali ciklični nevtropeniji se filgrastim daje s subkutano injekcijo.

Bolniki z okužbo s HIV

Pri zaustavitvi napredovanja nevtropenije in vzdrževanju normalnega števila nevtrofilcev, je treba filgrastim dati s subkutano injekcijo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba zapisati ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Posebna opozorila in previdnostni ukrepi za vse indikacije

Preobčutljivost

Preobčutljivost, vključno z anafilaktičnimi reakcijami, se je pojavila na začetku ali v nadaljevanju zdravljenja pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje s filgrastimom. Pri bolnikih s klinično pomembno preobčutljivostjo je treba zdravljenje s filgrastimom trajno prekiniti. Filgrastima se ne sme dajati bolnikom s preobčutljivostjo na filgrastim ali pegfilgrastim v anamnezi.

Neželeni učinki na pljučih

Po dajanju G-CSF so poročali o neželenih učinkih na pljučih, zlasti o intersticijski pljučni bolezni. Bolniki, ki so v bližnji preteklosti imeli pljučne infiltrate ali pljučnico, so morda bolj ogroženi. Začetek pojavljanja pljučnih znakov, kot so na primer kašelj, zvišana telesna temperatura in dispneja ob hkratnih radioloških znakih pljučnih infiltratov in ob slabšanju delovanja pljuč, lahko pomeni začetek sindroma akutne dihalne stiske (ARDS – *Acute Respiratory Distress Syndrome*). V teh primerih je treba z uporabo filgrastima prenehati in uvesti ustrezno zdravljenje.

Glomerulonefritis

Pri bolnikih, ki so prejeli filgrastim in pegfilgrastim, so poročali o glomerulonefritisu. Dogodki glomerulonefritisa so večinoma izginili po zmanjšanju odmerka ali prenehanju dajanja filgrastima in pegfilgrastima. Priporočeno je spremljanje urinskih parametrov.

Sindrom povečane prepustnosti kapilar

O sindromu povečane prepustnosti kapilar, ki je lahko v primeru odlašanja z zdravljenjem smrtno nevaren, so poročali po dajanju granulocitne kolonije spodbujajočega faktorja. Zanj so značilni hipotenzija, hipoalbuminemija, edem in hemokonzracija. Bolnike, ki razvijejo simptome sindroma povečane prepustnosti kapilar, je treba skrbno spremljati. Prejeti morajo standardno simptomatsko zdravljenje, v okviru katerega je lahko potrebna tudi intenzivna nega (glejte poglavje 4.8).

Splenomegalija in raztrganje vranice

Po dajanju filgrastima so pri bolnikih in zdravih darovalcih poročali o primerih splenomegalije in primerih raztrganja vranice. Nekateri primeri raztrganja vranice so bili smrtni. Zato je treba skrbno spremljati velikost vranice (npr. s kliničnim pregledom, ultrazvokom). Pri darovalcih in/ali bolnikih, ki poročajo o bolečini v levem zgornjem delu trebuha ali konici rame, je treba razmisliti o diagnozi raztrganja vranice. Pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo je zmanjšanje odmerka filgrastima upočasnilo ali ustavilo povečevanje vranice, pri 3 % bolnikov pa je bila potrebna splenektomija.

Rast malignih celic

Granulocitne kolonije stimulirajoči faktor lahko *in vitro* spodbuja rast mieloičnih celic; podobne učinke so *in vitro* opazili tudi pri nekaterih nemieloičnih celicah.

Mielodisplastični sindrom ali kronična mieloična levkemija

Varnost in učinkovitost filgrastima pri bolnikih z mielodisplastičnim sindromom ali kronično mielogeno levkemijo nista bili dokazani. Filgrastim pri teh boleznih ni indiciran. Posebno pozornost je treba nameniti razlikovanju diagnoze blastne transformacije kronične mieloične levkemije od akutne mieloične levkemije.

Akutna mieloična levkemija

Glede na to, da je podatkov o varnosti in učinkovitosti pri bolnikih s sekundarno akutno mieloično levkemijo malo, je treba filgrastim uporabljati previdno. Varnost in učinkovitost uporabe filgrastima pri bolnikih z na novo nastalo akutno mieloično levkemijo, ki so mlajši od 55 let in imajo dobro citogenetiko [t(8; 21), t(15; 17) in inv (16)], nista bili dokazani.

Trombocitopenija

Pri bolnikih, ki so prejeli filgrastim, so poročali o trombocitopeniji. Število trombocitov je treba skrbno spremljati, zlasti v prvih nekaj tednih zdravljenja s filgrastimom. Pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo, pri katerih se razvije trombocitopenija (število trombocitov $< 100 \times 10^9/l$), je treba razmisliti o začasni prekinitvi ali zmanjšanju odmerka filgrastima.

Levkocitoza

Pri manj kot 5% bolnikov z rakom, ki so prejeli filgrastim v odmerku, večjem od 0,3 M e/kg/dan (3 mikrograme/kg/dan), so opazili število belih krvnih celic, $100 \times 10^9/L$ ali več. Ne poročajo o neželenih učinkih, ki bi jih bilo možno neposredno pripisati tej stopnji levkocitoze. Zaradi možnih tveganj, povezanih s hudo levkocitozo, je treba med zdravljenjem s filgrastimom redno meriti število belih krvnih celic. Če število belih krvnih celic po pričakovanem padcu nato preseže vrednost $50 \times 10^9/L$, je treba z zdravljenjem s filgrastimom takoj prenehati. Če bolnik prejema filgrastim za izplavljanje PBPC, je treba z zdravljenjem s filgrastimom prenehati ali zmanjšati odmerek, če število levkocitov preseže vrednost $> 70 \times 10^9/L$.

Imunogenost

Kot pri vseh terapevtskih beljakovinah obstaja možnost nastanka imunogenosti. Stopnje nastanka protiteles proti filgrastimu so na splošno nizke. Vezalna protitelesa sicer nastajajo, kot je pričakovano pri vseh bioloških zdravilih, vendar jih do zdaj še niso povezali z nevtralizacijsko aktivnostjo.

Aortitis

Po dajanju G-CSF zdravim osebam in bolnikom z rakom so poročali o aortitisu. Simptomi, ki so se pojavili, vključujejo povišano telesno temperaturo, bolečine v trebuhu, slabo počutje, bolečine v hrbtu in povišane vrednosti vnetnih označevalcev (npr. C-reaktivnega proteina in števila belih krvnih celic). Aortitis so v večini primerov diagnosticirali s slikanjem s CT, na splošno pa je minil po ukinitvi G-CSF. Glejte tudi poglavje 4.8.

Posebna opozorila in previdnostni ukrepi, povezani s sočasnimi boleznimi

Posebni previdnostni ukrepi pri srpastocelični dispozičiji in srpastocelični anemiji

Med uporabo filgrastima pri bolnikih s srpastocelično dispozičijo ali srpastocelično anemijo so poročali o srpastoceličnih krizah, ki so bile v nekaterih primerih usodne. Pri predpisovanju filgrastima pri bolnikih s srpastocelično dispozičijo ali srpastocelično anemijo morajo biti zdravniki previdni.

Osteoporoza

Pri bolnikih z osnovno osteoporotično boleznijo kosti, ki filgrastim neprekinjeno prejema več kot 6 mesecev, je lahko potrebno spremljanje gostote kosti.

Posebni previdnostni ukrepi pri bolnikih z rakom

Zdravilo Filgrastim se ne sme uporabljati za povečanje odmerka citotoksične kemoterapije zunaj uveljavljenih shem odmerjanja.

Tveganja, povezana z velikimi odmerki kemoterapije

Posebna previdnost je potrebna pri zdravljenju bolnikov, ki prejemajo velike odmerke kemoterapije, ker ni bilo dokazano, da bi se glede tumorja izboljšal izid zdravljenja in povečevanje odmerka kemoterapevtikov ima lahko za posledico povečanje škodljivih učinkov, vključno z učinki na srce, pljuča, živčevje in kožo (glejte informacije za predpisovanje posameznih kemoterapevtikov, ki so bili uporabljeni).

Učinek kemoterapije na eritrocite in trombocite

Zdravljenje s filgrastimom samim ne prepreči trombocitopenije in anemije, ki se pojavita zaradi mielosupresivne kemoterapije. Zaradi možnosti prejemanja večjih odmerkov kemoterapije (npr. polnih odmerkov po predpisani shemi), je morda pri bolniku tveganje zaradi trombocitopenije in anemije večje. Priporoča se redno spremljanje števila trombocitov in hematokrita. Posebna previdnost je potrebna, kadar je predpisan en sam kemoterapevtik ali več kemoterapevtikov, za katere se ve, da povzročajo hudo trombocitopenijo.

Ugotovljeno je bilo, da uporaba PBPC, izplavljenih s filgrastimom, zmanjša izrazitost in trajanje trombocitopenije po mielosupresivni ali mieloablastičski kemoterapiji.

Mielodisplastični sindrom in akutna mieloična levkemija pri bolnikih z rakom dojke in bolnikih s pljučnim rakom

V opazovalnih študijah po začetku trženja sta bila mielodisplastični sindrom (MDS) in akutna mieloična levkemija (AML) povezana z uporabo pegfilgrastima, alternativnega zdravila G-CSF, v povezavi s kemoterapijo in/ali radioterapijo pri bolnikih z rakom dojke in bolnikih s pljučnim rakom. Podobne povezave med filgrastimom in MDS/AML niso opazili. Kljub temu je treba bolnike z rakom dojke in bolnike s pljučnim rakom spremljati glede znakov in simptomov MDS/AML

Drugi posebni previdnostni ukrepi

Učinki filgrastima pri bolnikih z znatno zmanjšanim številom matičnih celic mieloične vrste niso bili raziskani. Filgrastim deluje predvsem na predhodnike nevtrofilcev in učinkuje tako, da poveča število nevtrofilcev. Zato je lahko odziv nevtrofilcev manjši pri bolnikih, ki imajo zmanjšano število predhodnikov nevtrofilcev (npr. pri bolnikih, zdravljenih z obsežno radioterapijo ali kemoterapijo, ali pri bolnikih s tumorsko infiltracijo kostnega mozga).

Občasno so pri bolnikih, zdravljenih z visokimi odmerki kemoterapije, ki ji je sledila presaditev, poročali o žilnih boleznih, vključno z vensko-okluzivno boleznijo in motnjami ravnovesja tekočin.

Poročali so o reakcijah presadka proti gostitelju (GvHD - *Graft versus Host Disease*) in o smrtnih primerih pri bolnikih, ki so G-CSF prejemali po alogenski presaditvi kostnega mozga (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Povečana krvotvorna aktivnost kostnega mozga kot odziv na zdravljenje z rastnim faktorjem je povezana s prehodnimi nenormalnimi izvidi slikanja kosti. To je treba upoštevati pri razlagi rezultatov slikanja kosti.

Posebni varnostni ukrepi za bolnike, pri katerih se izplavljajo PBPC

Izplavljanje

Prospektivno randomiziranih primerjav dveh priporočenih metod izplavljanja pri isti populaciji bolnikov ni (samo filgrastim ali v kombinaciji z mielosupresivno kemoterapijo). Delež odstopanja med posameznimi bolniki in med laboratorijskimi testi za celice CD34⁺ pomeni, da je neposredna primerjava med različnimi študijami težavna. Zato je težko priporočiti optimalno metodo. Izbira metode izplavljanja je odvisna od splošnih ciljev zdravljenja pri posameznem bolniku.

Predhodna izpostavljenost citotoksičnim zdravilom

Pri bolnikih, ki so prejeli zelo obsežno predhodno mielosupresivno zdravljenje, se lahko zgodi, da izplavljanje PBPC ne zadošča za doseganje priporočenega najmanjšega deleža celic ($\geq 2,0 \times 10^6$ celic CD34⁺/kg) ali za pospešitev obnove trombocitov na enako raven.

Nekatera citotoksična zdravila so posebno toksična za krvotvorne matične celice in lahko neugodno vplivajo na izplavljanje matičnih celic v periferno kri. Dalj časa trajajoče dajanje učinkovin kot so melfalan, karmustin (BCNU) in karboplatin pred samim poskusom izplavljanja matičnih celic lahko povzroči zmanjšanje števila izplavljenih matičnih celic. Vendar se je izkazalo, da dajanje melfalana, karboplatina ali karmustina (BCNU) skupaj s filgrastimom ugodno učinkuje na izplavljanje matičnih celic. Če je predvidena presaditev PBPC, je postopek izplavljanja matičnih celic priporočljivo načrtovati v zgodnjem obdobju bolnikovega zdravljenja. Posebno pozornost je treba nameniti številu matičnih celic, izplavljenih pri takšnih bolnikih pred zdravljenjem s kemoterapijo v velikih odmerkih. Če deleži celic po zgoraj navedenih merilih niso zadostni, je treba razmisliti o drugih oblikah zdravljenja, ki ne zahtevajo predhodne podpore matičnih celic.

Ocena deležev matičnih celic

Pri ocenjevanju števila matičnih celic, dobljenih pri bolnikih, ki prejema filgrastim, je treba posebno pozornost nameniti načinu kvantifikacije. Rezultati meritev števila celic CD34⁺ s pretočno citometrijo se razlikujejo glede na dejansko uporabljeno metodologijo in je treba priporočila o številu, ki temeljijo na študijah v drugih laboratorijih, razlagati previdno.

Statistična analiza odnosa med številom ponovno infundiranih celic CD34⁺ in hitrostjo obnove trombocitov po kemoterapiji v velikih odmerkih kaže na zapleteno, a stalno medsebojno povezavo.

Najmanjši priporočeni deleži $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ celic/kg temeljijo na objavljenih podatkih, po katerih je to število zadostovalo za hematološko obnovo. Zdi se, da deleži, večji od tega, korelirajo s hitrejšo obnovo, manjši deleži pa s počasnejšo obnovo.

Posebni previdnostni ukrepi pri zdravih dajalcih pred alogensko presaditvijo PBPC

Izplavljanje PBPC zdravim dajalcem ne prinaša neposrednih kliničnih koristi, zato je namenjeno le alogenski presaditvi matičnih celic.

Izplavljanje PBPC je primerno le pri dajalcih, ki izpolnjujejo običajna klinična in laboratorijska merila za darovanje matičnih celic s posebno pozornostjo na hematološke vrednosti in infektivna obolenja.

Varnost in učinkovitost filgrastima pri zdravih dajalcih, mlajših od 16 ali starejših od 60 let, nista bili ocenjeni.

Prehodno trombocitopenijo (število trombocitov $< 100 \times 10^9/L$) so po dajanju filgrastima in levkaferezi ugotovili pri 35% preučevanih oseb. Med temi so v dveh primerih poročali o številu trombocitov $< 50 \times 10^9/L$, kar so pripisovali postopku levkafereze.

Če je potrebna več kot ena levkafereza, je treba posebno pozornost nameniti dajalcem, pri katerih število trombocitov pred levkaferezo znaša $< 100 \times 10^9/L$; običajno se afereze ne sme narediti, če je število trombocitov $< 75 \times 10^9/L$.

Levkafereze se ne sme narediti pri dajalcih, ki se zdravijo z antikoagulansi, ali imajo znane motnje v hemostazi. Dajalce, ki za izplavljanje PBPC dobivajo G-CFS, je treba spremljati, dokler se jim hematološke vrednosti ne normalizirajo.

Posebni ukrepi za prejemnike alogenskih PBPC, izplavljenih s filgrastimom

Trenutni podatki kažejo, da so lahko imunološka medsebojna delovanja med presajenimi

alogenskimi PBPC in prejemnikom v primerjavi s presaditvijo kostnega mozga povezane z večjim tveganjem za akutno in kronično reakcijo presadka proti gostitelju (GvHD).

Posebni previdnostni ukrepi pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo

Filgrastima se ne sme dajati bolnikom s hudo prirojeno nevtropenijo, pri katerih se je razvila levkemija ali imajo znake razvoja levkemije.

Število krvnih celic

Pojavijo se še druge spremembe, vključno z anemijo in prehodnimi povečanji števila mieloičnih matičnih celic, zato je treba število celic natančno spremljati.

Preobrazba v levkemijo ali mielodisplastični sindrom

Posebna pozornost je potrebna pri diagnosticiranju hudih kroničnih nevtropenij, da bi jih lahko razlikovali od drugih motenj hematopoeze, kot na primer aplastične anemije, mielodisplazije in mieloične levkemije. Pred zdravljenjem je treba pregledati celotno krvno sliko, vključno z diferencialno krvno sliko in številom trombocitov, ter oceniti morfologijo kostnega mozga in kariotip.

V kliničnem preskušanju bolnikov s hudo kronično nevtropenijo, ki so dobivali filgrastim, so poročali o mielodisplastičnih sindromih (MDS) ali levkemiji, ki pa niso bili pogosti (pri približno 3%). Ugotovili so jih samo pri bolnikih s prirojeno nevtropenijo. Mielodisplastični sindromi in levkemija so običajni zapleti pri tem obolenju, njihova povezanost z uporabo filgrastima pa je negotova. V podskupini približno 12% bolnikov, ki so imeli na začetku normalen citogenetski izvid, so pozneje med rednimi ponovnimi pregledi ugotovili nepravilnosti, vključno z monosomijo 7. Trenutno ni jasno, ali dolgotrajno zdravljenje bolnikov s hudo kronično nevtropenijo poveča bolnikovo nagnjenje k pojavu citogenetskih nenormalnosti, mielodisplastičnega sindroma ali levkemične preobrazbe. Priporočljivo je izvajati morfološke in citogenetske preiskave kostnega mozga v rednih časovnih presledkih (približno na vsakih 12 mesecev).

Drugi posebni previdnostni ukrepi

Izključiti je treba vzroke prehodne nevtropenije, npr. virusne okužbe.

Pogosto so poročali o hematuriji, pri majhnem številu bolnikov pa se je pojavila proteinurija. Za spremljanje teh pojavov je treba redno izvajati preiskave seča.

Varnost in učinkovitost pri novorojenčkih in bolnikih z avtoimunsko nevtropenijo nista bili dokazani.

Posebni previdnostni ukrepi pri bolnikih, okuženih s HIV

Število krvnih celic

Absolutno število nevtrofilcev (ANC) je treba skrbno spremljati, zlasti v obdobju prvih nekaj tednov zdravljenja s filgrastimom. Nekateri bolniki se lahko na začetni odmerek filgrastima odzovejo zelo hitro in z znatnim povečanjem števila nevtrofilcev. Prva 2 do 3 dni zdravljenja je priporočljivo ANC določati vsak dan. Pozneje pa je priporočljivo ANC določati vsaj dvakrat na teden prva dva tedna, nato pa enkrat na teden ali enkrat na dva tedna med vzdrževalnim zdravljenjem. Med intermitentno uporabo filgrastima v odmerku 30 M e/dan (300 µg/dan) lahko sčasoma pride do velikih nihanj ANC. Vzorec krvi za določitev ANC, ko je ta vrednost najnižja, je priporočljivo vzeti tik pred vsakim predvidenim dajanjem filgrastima.

Tveganje, povezano s povečanimi odmerki mielosupresivnih zdravil

Zdravljenje s filgrastimom samim ne prepreči trombocitopenije in anemije, povzročenih z mielosupresivnimi zdravili. Ker lahko bolnik ob zdravljenju s filgrastimom prejme večje odmerke ali večje število takšnih zdravil, je bolnik lahko izpostavljen večjemu tveganju za razvoj trombocitopenije in anemije. Priporočljivo je redno spremljanje krvne slike (glejte zgoraj).

Okužbe in maligna obolenja, ki povzročajo mielosupresijo

Nevtropenija je lahko posledica infiltracije kostnega mozga z oportunističnimi okužbami, npr. kompleksom *Mycobacterium avium* ali malignimi obolenji, kot je limfom. Pri bolnikih z znano infiltracijo okužbe ali malignim obolenjem v kostni mozeg je treba poleg filgrastima za zdravljenje nevtropenije ustrezno zdraviti tudi osnovno bolezen. Učinki filgrastima na nevtropenijo, ki je posledica infiltracije kostnega mozga z okužbo ali malignega obolenja, niso dobro raziskani.

Vsi bolniki

Zdravilo Accofil vsebuje sorbitol (E420). Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne smejo prejeti tega zdravila, razen če je nujno potrebno.

Pri dojenčkih in majhnih otrocih (mlajših od 2 let) morda še ni diagnosticirana dedna intoleranca za fruktozo. Zdravila, ki vsebujejo sorbitol/fruktozo, aplicirana intravensko, so lahko življenjsko ogrožujoča in morajo biti pri tej starostni skupini kontraindicirana, razen če so klinično nujno potrebna in če na voljo ni druge alternative.

Pred dajanjem zdravila mora biti pri bolniku narejena podrobna anamneza, povezana s simptomi dedne intolerance za fruktozo.

Zdravilo Accrofil vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Pokrovček igle na napolnjeni injekcijski brizgi lahko vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa), ki lahko povzroči hude alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Varnost in učinkovitost filgrastima, uporabljenega na isti dan kot je bila uporabljena mielosupresivna citotoksična kemoterapija, nista bili dokončno potrjeni. Zaradi občutljivosti hitro delečih se mieloičnih celic na mielosupresivno citotoksično kemoterapijo filgrastima ni priporočljivo uporabljati v obdobju od 24 ur pred do 24 ur po kemoterapiji. Preliminarni podatki, dobljeni pri manjšem številu bolnikov, ki so se sočasno zdravili s filgrastimom in 5-fluorouracilom, kažejo, da se stopnja izraženosti nevtropenije lahko še poveča.

Možnih medsebojnih delovanj z drugimi hematopoetskimi rastnimi faktorji in citokini v kliničnih preskušanjih še niso raziskovali.

Litij pospešuje sproščanje nevtrofilcev, zato lahko okrepi učinek filgrastima. Čeprav tega medsebojnega delovanja formalno niso raziskovali, pa ni nobenih dokazov za to, da je tako medsebojno delovanje škodljivo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi filgrastima pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja z večjo pogostnostjo pojavljanja izgube zarodkov pri kuncih pri velikih mnogokratnikih klinične izpostavljenosti in ob prisotnosti toksičnosti za samice (glejte poglavje 5.3). V literaturi so opisani primeri, pri katerih je bilo dokazano prehajanje filgrastima preko placente pri nosečnicah.

Uporaba filgrastima med nosečnostjo ni priporočena.

Dojenje

Ni znano, ali se filgrastim/presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za novorojenčka/malčka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba, ali je bolje prenehati z dojenjem ali prenehati/prekiniti

zdravljenje s filgrastimom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Filgrastim ni vplival na sposobnost razmnoževanja ali plodnost pri podganjih samcih ali samicah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Accofil lahko ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Po dajanju zdravila Accofil se lahko pojavi omotica (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

a. Povzetek varnostnega profila

Najresnejši neželeni učinki, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem s filgrastimom, vključujejo: anafilaktično reakcijo, hude neželene učinke na pljučih (vključno z intersticijsko pljučnico in sindromom dihalne stiske pri odraslem), sindrom povečane prepustnosti kapilar, hudo splenomegalijo/raztrganje vranice, preobrazbo v mielodisplastični sindrom ali levkemijo pri bolnikih s hudo kronično nevtropenijo, bolezen presadka proti gostitelju (GvHD – *Graft versus Host Disease*) pri bolnikih po alogenski presaditvi kostnega mozga ali presaditvi krvotvornih matičnih celic iz periferne krvi in srpastocelično krizo pri bolnikih s srpastocelično anemijo.

Neželeni učinki, o katerih so najpogostejše poročali, so pireksija, mišično-skeletna bolečina (ki vključuje bolečino v kosteh, bolečino v hrbtu, artralgijsko, mialgijsko, bolečino v okončinah, mišično-skeletno bolečino, mišično-skeletno bolečino v prsih, bolečino v vratu), anemija, bruhanje in navzea. V kliničnih preskušanjih z bolniki z rakom je bila mišično-skeletna bolečina blaga ali zmerna pri 10 % bolnikov, huda pa pri 3 % bolnikov.

b. Povzetek neželenih učinkov v obliki preglednice

Podatki v spodnji preglednici opisujejo neželene učinke, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih in v spontanem poročanju. Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki predstavljeni po padajoči resnosti.

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki			
	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000)
Infekcijske in parazitske bolezni		sepsa bronhitis okužba zgornjih dihal okužba sečil		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	trombocitopenija a anemija ^e	splenomegalija ^a znižane ravni hemoglobina ^c	levkocitoza ^a	raztrganje vranice ^a srpastocelična anemija s krizo ekstramedularna hematopoeza

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki			
	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000)
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost preobčutljivost na zdravilo ^a reakcija presadka proti gostitelju ^b	anafilaktična reakcija
Presnovne in prehranske motnje		zmanjšan apetit ^c povečane ravni laktatdehidrogenaze v krvi	hiperurikemija povečane ravni sečne kisline v krvi	zmanjšanje ravni glukoze v krvi pseudoprotin ^a (pirofosfatna hondrokalcinoza) motnje volumna tekočine
Psihiatrične motnje		nespečnost		
Bolezni živčevja	glavobol ^a	omotica hipestezija parestezija		
Žilne bolezni		hipotenzija hipertenzija	vensko-okluzivna bolezen ^d	sindrom povečane prepusnosti kapilar ^a aortitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		hemoptiza dispneja kašelj ^a orofaringealna bolečina ^{a,e} krvavitev iz nosu	akutni sindrom dihalne stiske ^a dihalna odpoved ^a pljučni edem ^a intersticijska pljučna bolezen ^a pljučni infiltrati ^a pljučna krvavitev hipoksija	
Bolezni prebavil	driska ^{a,e} bruhanje ^{a,e} navzea ^a	zaprtje ^c bolečina v ustih		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		povečane ravni alkalne fosfataze v krvi hepatomegalija	povečane ravni gama-glutamiltransferaze povečane ravni aspartat aminotransferaze	

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki			
	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000)
Bolezni kože in podkožja	alopecija ^a	izpuščaj ^a eritem	makulopapulozni izpuščaj	Sweetov sindrom (akutna febrilna nevtrofilna dermatitoza) kožni vaskulitis ^a
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišično-skeletne bolečine ^c	mišični krči	osteoporoza	zmanjšana gostota kosti poslabšanje revmatoidnega artritis
Bolezni sečil		disuria hematurija	proteinurija	nenormalnosti urina glomerulonefritis
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost ^a vnetje sluznice ^a pireksija	bolečine v prsnem košu ^a astenija ^a bolečina ^a slabo počutje ^c periferni edem ^c	reakcije na mestu injiciranja	
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih		reakcija na transfuzijo ^e		

^aglejte poglavje c (Opis izbranih neželenih učinkov)

^bObstajajo poročila o reakcijah presadka proti gostitelju in smrtnih primerih bolnikov po alogenski presaditvi kostnega mozga (glejte poglavje c)

^cVključuje bolečine v kosteh, bolečine v hrbtu, artralgijske, mialgijske, bolečine v okončinah, mišično-skeletne bolečine, mišično-skeletne bolečine v prsnem košu, bolečine v vratu

^dPrimere so opazili v obdobju trženja pri bolnikih, pri katerih je bila opravljena presaditev kostnega mozga ali je potekalo izplavljanje PBPC

^eNeželeni dogodki z višjo pojavnostjo pri bolnikih, zdravljenih s filgrastimom, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom, in povezani z osnovno maligno boleznijo ali citotoksično kemoterapijo

c. Opis izbranih neželenih učinkov

GvHD

Poročali so o reakcijah GvHD in o smrtnih primerih pri bolnikih, ki so G-CSF prejeli po alogenski presaditvi kostnega mozga (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Sindrom povečane prepustnosti kapilar

O primerih sindroma povečane prepustnosti kapilar so poročali ob uporabi granulocitne kolonije spodbujajočega faktorja. Do teh primerov je na splošno prihajalo pri bolnikih z napredovalimi malignimi boleznimi ali sepsa ali bolnikih, ki so jemali več zdravil za kemoterapijo ali so bili na aferezi (glejte poglavje 4.4.)

Sweetov sindrom

Pri bolnikih, ki so se zdravili z filgrastimom, so poročali o primerih Sweetovega sindroma (akutna febrilna nevtrofilna dermatitoza).

Neželeni učinki na pljuči

V kliničnih študijah in v obdobju trženja so neželeni učinki na pljuči vključevali intersticijsko pljučnico, pljučni edem in pljučne infiltrate in so imeli v nekaterih primerih za posledico dihalno odpoved ali sindrom dihalne stiske pri odraslem (ARDS), ki je lahko usoden (glejte poglavje 4.4).

Splenomegalija in raztrganje vranice

Po dajanju filgrastima so poročali o primerih splenomegalije in raztrganja vranice. Nekateri primeri raztrganja vranice so bili smrtni (glejte poglavje 4.4).

Preobčutljivost

O preobčutljivostnih reakcijah, ki so vključevale anafilaksijo, izpuščaj, urtikarijo, angioedem, dispnejo in hipotenzijo in so se pojavljale na začetku ali v nadaljevanju zdravljenja, so poročali v kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila. Na splošno so bila ta poročila pogostejša po IV. V nekaterih primerih so se simptomi med ponovno uporabo ponovili, kar nakazuje vzročno povezavo. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi resna alergijska reakcija, je treba z uporabo filgrastima trajno prenehati.

Kožni vaskulitis

Pri bolnikih, zdravljenih s filgrastimom, so poročali o kožnem vaskulitisu. Mehanizem vaskulitisa pri bolnikih, ki prejemajo filgrastim, ni znan. Ob dolgoročni uporabi so o kožnem vaskulitisu poročali pri 2 % bolnikov s hudo kronično nevtropenijo.

Pseudoprotin (pirofosfatna hondrokalciinoza)

Pri rakavih bolnikih, zdravljenih s filgrastimom, so poročali o pseudoprotinu (pirofosfatni hondrokalciinozi).

Levkocitoza

Po zdravljenju s filgrastimom so levkocitozo (število belih krvnih celic $> 50 \times 10^9/L$) opazili pri 41 % zdravih dajalcev, opazili pa so tudi prehodno trombocitopenijo (število trombocitov $< 100 \times 10^9/L$) in levkaferozo so opazili pri 35 % dajalcev (glejte poglavje 4.4).

d. Pediatrična populacija

Podatki iz kliničnih študij pri pediatričnih bolnikih kažejo, da sta varnost in učinkovitost filgrastima pri odraslih in otrocih, ki prejemajo citotoksično kemoterapijo, podobni, kar nakazuje, da od starosti odvisnih razlik v farmakokinetiki filgrastima ni. Edini neželeni učinek, o katerem so dosledno poročali, je bila mišično-skeletna bolečina, ki se ne razlikuje od izkušenj v odrasli populaciji.

Za nadaljnjo oceno filgrastima pri pediatričnih bolnikih ni na voljo dovolj podatkov.

e. Druge posebne skupine

Uporaba pri starejših

V splošnem niso ugotovili razlik v varnosti in učinkovitosti med osebami, starejšimi od 65 let, v primerjavi z mlajšimi odraslimi osebami (> 18 let), ki so prejemali citotoksično kemoterapijo. Klinične izkušnje niso pokazale razlik v odzivnosti med starejšimi in mlajšimi odraslimi bolniki. Za ovrednotenje uporabe zdravila Accofil pri starejših osebah pri drugih odobrenih indikacijah ni dovolj podatkov.

Pediatrični bolniki s hudo kronično nevtropenijo

Pri pediatričnih bolnikih s hudo kronično nevtropenijo, ki prejemajo kronično zdravljenje s filgrastimom, so poročali o primerih zmanjšane gostote kosti in osteoporoze.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Učinkov prevelikega odmerjanja zdravila Accofil niso ugotavljali. Po koncu zdravljenja s filgrastimom se število nevtrofilcev v obtoku v 1 do 2 dneh zmanjša za 50%, na normalno raven pa se povrne v 1 do 7 dneh.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti, kolonije spodbujajoči faktorji, oznaka ATC: L03AA02

Zdravilo Accofil je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>

Faktor, ki spodbuja rast granulocitnih kolonij pri človeku (G-CSF), je glikoprotein, ki uravnava nastajanje nevtrofilcev in njihovo sproščanje iz kostnega mozga. Zdravilo Accofil, ki vsebuje r-metHuG-CSF (filgrastim), v 24 urah izrazito poveča število nevtrofilcev v periferni krvi; število monocitov pa se ob tem le nekoliko poveča. Pri nekaterih bolnikih s hudo kronično nevtropenijo lahko filgrastim nekoliko poveča tudi število eozinofilcev in bazofilcev v obtoku v primerjavi z izhodiščno vrednostjo; nekateri izmed teh bolnikov imajo lahko eozinofilijo ali bazofilijo že pred zdravljenjem. V območju priporočenih odmerkov je povečanje števila nevtrofilcev odvisno od odmerka. Preizkusi kemotaktične in fagocitne funkcije so pokazali, da delujejo nevtrofilci, ki nastanejo kot odziv na zdravljenje s filgrastimom, normalno ali močneje. Po koncu zdravljenja s filgrastimom se število nevtrofilcev v obtoku v 1 do 2 dneh zmanjša za 50%, na normalno raven pa se povrne v 1 do 7 dneh.

Uporaba filgrastima pri bolnikih, pri katerih se izvaja citotoksična kemoterapija, ima za posledico pomembno zmanjšanje pogostnosti pojavljanja, resnosti in trajanja nevtropenije in febrilne nevtropenije. Zdravljenje s filgrastimom znatno zmanjša trajanje febrilne nevtropenije, uporabo antibiotikov in hospitalizacijo po začetku uvedbe kemoterapije za akutno mielogeno levkemijo ali po mieloablacijski terapiji, ki ji sledi presaditev kostnega mozga. Pogostnost pojavljanja zvišane telesne temperature in dokumentiranih okužb se v nobenem od teh primerov ni zmanjšala. Trajanje prisotnosti zvišane telesne temperature se pri bolnikih, pri katerih se je izvajalo mieloablacijsko zdravljenje in nato presaditev kostnega mozga, ni skrajšalo.

Uporaba filgrastima samega ali po kemoterapiji izplavi krvotvorne matične celice v periferno kri. Te avtologne matične celice (PBPC) je mogoče odvzeti in jih infundirati po citotoksičnem zdravljenju z velikimi odmerki, bodisi namesto presaditve kostnega mozga ali kot dodatek k njej. Infundiranje PBPC spodbuja hematopoetsko okrevanje, s čimer skrajša obdobje tveganja za pojav zapletov s krvavitvami in zmanjša potrebo po transfuzijah trombocitov.

Prejemniki alogenskih PBPC, izplavljenih s filgrastimom, so veliko prej hematološko okrevali, kar je močno zmanjšalo čas do obnove trombocitov brez podpore v primerjavi z alogensko presaditvijo kostnega mozga.

Retrospektivna evropska študija, v kateri so ocenjevali uporabo G-CSF po alogenski presaditvi kostnega mozga pri bolnikih z akutno levkemijo, je nakazala povečanje tveganja za pojav reakcije presadka proti gostitelju (GvHD - *Graft versus Host Disease*), z zdravljenjem povezane smrtnosti

(TRM - *treatment related mortality*), in smrtnosti, kadar so dajali G-CSF. V drugi retrospektivni mednarodni študiji pri bolnikih z akutnimi in kroničnimi mielogenimi levkemijami niso opazili vpliva na tveganje za pojav GvHD, TRM in smrtnost. Meta-analiza študij alogenskih presaditev, vključno z rezultati devetih prospektivnih randomiziranih preskušanj, 8 retrospektivnih študij in 1 s primeri nadzirane študije ni pokazala vpliva na tveganje akutne GvHD, kronične GvHD ali z zgodnjim zdravljenjem povezane smrtnosti.

Relativno tveganje (95-% IZ) za pojav reakcije presadka proti gostitelju (GvHD) in TRM po zdravljenju z G-CSF po presaditvi kostnega mozga					
Objava	Obdobje študije	N	GvHD akutne stopnje II-IV	Kronična GvHD	TRM
Meta-analiza (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Evropska retrospektivna študija (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Mednarodna retrospektivna študija (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^a Analiza vključuje študije v zvezi s presaditvijo kostnega mozga v tem časovnem obdobju; v nekaterih študijah je bila uporabljena GM-CSF

^b Analiza vključuje bolnike, ki so prejeli presadek kostnega mozga v tem časovnem obdobju

Uporaba filgrastima za izplavljanje PBPC pri zdravih dajalcih pred alogensko presaditvijo PBPC

Pri večini zdravih dajalcev podkožno uporabljeni odmerek filgrastima 10 µg/kg/dan 4 do 5 zaporednih dni omogoča pridobitev $\geq 4 \times 10^6$ celic CD34⁺/kg telesne mase prejemnika po dveh levkaferezah.

Uporaba filgrastima pri bolnikih (otročih in odraslih) s hudo kronično nevtropenijo (huda prirojena, ciklična in idiopatska nevtropenija) povzroči dolgotrajno povečanje absolutnega števila nevtrofilcev v periferni krvi in zmanjša pogostnost okužb in z njimi povezanih zapletov.

Uporaba filgrastima pri bolnikih, okuženih s HIV, vzdržuje normalno število nevtrofilcev, kar omogoča načrtovano odmerjanje protivirusnih in/ali drugih mielosupresivnih zdravil. Ni nobenih dokazov za to, da bi pri bolnikih, okuženih s HIV, zdravljenje s filgrastimom povzročilo povečanje replikacije HIV.

Tako kot drugi hematopoetski rastni faktorji je tudi G-CSF *in vitro* izkazal spodbujevalen učinek na človeške endotelijske celice.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po podkožnem dajanju priporočenega odmerka se je serumska koncentracija vzdrževala nad vrednostjo 10 ng/ml 8 do 16 ur.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve v krvi je približno 150 ml/kg.

Izločanje

Kaže, da sledi očistek filgrastima farmakokinetiki prvega reda tako pri subkutani in pri intravenski

uporabi. Razpolovni čas izločanja filgrastima iz seruma je približno 3,5 ur; očistek znaša približno 0,6 ml/min/kg. Po neprekinjenem infundiranju zdravila Accofil, ki je pri bolnikih, ki okrevajo po avtologni presaditvi kostnega mozga, trajalo do 28 dni, ni bilo nobenih dokazov kopičenja zdravila v telesu in primerljivih razpolovnih eliminacijskih časov.

Linearnost

Obstaja pozitivna linearna korelacija med odmerkom in koncentracijo filgrastima v serumu, bodisi po intravenski ali subkutani uporabi.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Filgrastim so preučevali v študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, ki so trajale do 1 leto. V študijah so zabeležili spremembe, ki so bile posledica pričakovanih farmakoloških učinkov, vključno s povečanjem števila levkocitov, mieloidno hiperplazijo v kostnem mozgu, ekstramedularno hematopoezo in povečanjem vranice. Po prekinitvi zdravljenja so vse spremembe izginile.

Učinke filgrastima na razvoj ploda so preučevali pri podganah in kuncih. Intravensko (80 µg/kg/dan) dajanje filgrastima kuncem v obdobju organogeneze je bilo toksično za samice in je povečalo število spontanih splavov ter izgub ploda po ugnezdenju, opazili pa so tudi manjšo povprečno velikost legla in maso zarodka.

Na podlagi podatkov, o katerih so poročali pri drugem zdravilu s filgrastimom, podobnim zdravilu Accofil, so zabeležili primerljive izsledke ter več malformacij ploda pri odmerku 100 µg/kg/dan, tj. pri odmerku, toksičnem za samice, ki je ustrezal sistemski izpostavljenosti, ki je približno 50- do 90-krat večja izpostavljenosti, ki so jo zabeležili pri bolnikih, ki so prejemali klinični odmerek 5 µg/kg/dan. V tej študiji je znašal odmerek brez opaznih negativnih vplivov za toksičnost zarodka oz. ploda 10 µg/kg/dan, kar ustreza sistemski izpostavljenosti, ki je približno 3- do 5-krat večja od izpostavljenosti, ki so jo zabeležili pri bolnikih, ki so prejemali klinični odmerek.

Pri brejih podganah niso opazili nobene toksičnosti za samice ali plod pri odmerkih do 575 µg/kg/dan. Pri potomcih podgan, ki so prejemale filgrastim v obporodnem obdobju in med dojenjem, so zabeležili zaostanek pri zunanji diferenciaciji in zastoj v rasti (≥ 20 µg/kg/dan) ter nekoliko zmanjšano stopnjo preživetja (100 µg/kg/dan).

Filgrastim ni opazno vplival na plodnost podganjih samcev ali samic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

koncentrirana očetna kislina
natrijev hidroksid
sorbitol (E420)
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila Accofil ne smemo mešati z raztopinami natrijevega klorida.

Razredčeni filgrastim se lahko adsorbira na steklene in plastične materiale.

Tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, navedenimi v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C). Ne zamrzujte.

Nenamerna enkratna izpostavljenost temperaturam v območju zmrzišča, nima vpliva na stabilnost zdravila Accofil. Če je bilo zdravilo Accofil zamrznjeno več kot 48 ur ali če je bilo zamrznjeno večkrat, ga NE uporabite.

Znotraj roka uporabnosti lahko pri ambulantni uporabi bolnik vzame zdravilo iz hladilnika in ga hrani pri sobni temperaturi (do 25 °C) enkrat za največ 15 dni. Po tem obdobju se zdravila ne sme shraniti nazaj v hladilnik in ga je potrebno zavrči.

Injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Kemična in fizikalna stabilnost razredčene raztopine za infundiranje med uporabo sta bili dokazani za obdobje 30 ur pri temperaturi 25 °C ± 2 °C. Z mikrobiološkega stališča je zdravilo treba uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in razmere pred uporabo odgovoren uporabnik, ta čas pa običajno ne sme presegati 30 ur pri temperaturi 25 °C ± 2 °C, razen če je redčenje potekalo v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Napolnjena injekcijska brizga iz stekla tipa I z neločljivo pritrjeno nerjavečo jekleno iglo na konici in merilno lestvico z 1/40 natisnjenimi oznakami od 0,1 ml do 1 ml na telesu brizge. Pokrovček igle na napolnjeni injekcijski brizgi lahko vsebuje suho naravno gumo (glejte poglavje 4.4). Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 0,73 ml raztopine.

Eno pakiranje vsebuje eno, tri, pet, sedem ali deset napolnjenih injekcijskih brizg, z varnostno zaščito za iglo ali brez nje, in alkoholno(-imi) krpico(-ami). Pakiranja brez pretisnega omota so za injekcijske brizge brez varnostne zaščite za iglo. Pretisni omoti so za posamezne brizge s predhodno nameščeno varnostno zaščito za iglo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Po potrebi se lahko zdravilo Accofil razredči v 5-odstotni raztopini glukoze. Raztopine ni nikoli priporočljivo razredčiti na končno koncentracijo, manjšo od 0,2 M e (2 µg) na mililiter.

Raztopino zdravila Accofil morate pred uporabo vizualno pregledati. Uporabljate lahko samo bistre raztopine brez delcev. Ne stresajte.

Pri bolnikih, ki se zdravijo s filgrastimom, razredčenim na koncentracije pod 1,5 M e (15 µg) na mililiter, je treba dodati humani serumski albumin (HSA) do končne koncentracije 2 mg/ml. Primer: Če je končna količina za injiciranje 20 ml, je treba vsem odmerkom filgrastima, manjšim od 30 M e. (300 µg), dodati 0,2 ml raztopine humanega serumskega albumina 200 mg/ml (20%).

Zdravilo Accofil ne vsebuje konzervansov. Zaradi morebitnega tveganja za mikrobiološko kontaminacijo so napolnjene brizge zdravila Accofil namenjene samo za enkratno uporabo.

Če je razredčeno s 5-odstotno raztopino glukoze, je zdravilo Accofil združljivo s steklom in različnimi plastičnimi materiali, vključno s PVC, poliolefinom (kopolimerom polipropilena in polietilena) in polipropilenom.

Uporaba napolnjene injekcijske brizge z varnostno zaščito za iglo

Varnostna zaščita za iglo po injiciranju iglo prekrije, da bi tako preprečila poškodbe zaradi vboda z iglo. To na normalno uporabo brizge ne vpliva. Bat brizge potisnite navzdol in ga na koncu

injiciranja **močno pritisnite**, da zagotovite popolno izpraznitev brizge. Kožo čvrsto držite do konca injiciranja. Brizgo držite na mestu in počasi dvignite palec z bata brizge. Bat se bo z vašim palcem pomikal navzgor in vzmet bo iglo uvlekla z mesta injiciranja v varnostno zaščito za iglo.

Uporaba napolnjene injekcijske brizge brez varnostne zaščite za iglo

Odmerek aplicirajte po standardnem protokolu.

Če je napolnjena injekcijska brizga padla na trdo površino, je ne uporabljajte.

Odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/14/946/28
EU/1/14/946/29
EU/1/14/946/30
EU/1/14/946/31
EU/1/14/946/32
EU/1/14/946/33
EU/1/14/946/34
EU/1/14/946/35
EU/1/14/946/36

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18.09.2014
Datum zadnjega podaljšanja: 12. junij 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PRIOZVAJALCI) BIOLOŠKE
UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC
(PRIOZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA
SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PRIOZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PRIOZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

Intas Pharmaceuticals Ltd.

Plot no: 423/ P/A

Sarkhej Bavla Highway

Village Moraiya; Taluka: Sanand,

Ahmedabad – 382213 Gujarat,

Indija

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Poljska

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 vloge dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Zunanja ovojnina

1. IME ZDRAVILA

Accofil 30 M e/0,5 ml raztopina za injiciranje/infundiranje
filgrastim

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena brizga vsebuje 30 M e. filgrastima v 0,5 ml (0,6 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Koncentrirana očetna kislina, natrijev hidroksid, sorbitol (E420), polisorbit 80 in voda za injekcije.
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 napolnjena injekcijska brizga (0,5 ml) + 1 alkoholna krpica
"5 napolnjenih injekcijskih brizg (0,5 ml) + 5 alkoholnih krpice"
"3 napolnjene injekcijske brizge (0,5 ml) + 3 alkoholne krpice"
"10 napolnjenih injekcijskih brizg (0,5 ml) + 10 alkoholnih krpice"

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Samo za enkratno uporabo.
za subkutano ali intravensko uporabo
Ne stresajte.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/14/946/001 – 1 napolnjena injekcijska brizga
EU/1/14/946/002 – 5 napolnjenih injekcijskih brizg
EU/1/14/946/006 – 3 napolnjene injekcijske brizge
EU/1/14/946/009 – 10 napolnjenih injekcijskih brizg

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Accofil 30 M e./0,5 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Zunanja ovojnina – Napolnjena injekcijska brizga z varnostno zaščito za iglo

1. IME ZDRAVILA

Accofil 30 M e/0,5 ml raztopina za injiciranje/infundiranje
filgrastim

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena brizga vsebuje 30 M e. filgrastima v 0,5 ml (0,6 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Koncentrirana očetna kislina, natrijev hidroksid, sorbitol (E420), polisorbit 80 in voda za injekcije.
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 napolnjena injekcijska brizga (0,5 ml) + 1 alkoholna krpica
"3 napolnjene injekcijske brizge (0,5 ml) + 3 alkoholne krpice"
"5 napolnjenih injekcijskih brizg (0,5 ml) + 5 alkoholnih krpic"
"10 napolnjenih injekcijskih brizg (0,5 ml) + 10 alkoholnih krpic"
"7 napolnjenih injekcijskih brizg (0,5 ml) + 7 alkoholnih krpic"

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Samo za enkratno uporabo.
za subkutano ali intravensko uporabo
Ne stresajte.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/14/946/005 – 1 napolnjena injekcijska brizga z varnostno zaščito za iglo
EU/1/14/946/008 – 5 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostno zaščito za iglo
EU/1/14/946/007 – 3 napolnjene injekcijske brizge z varnostno zaščito za iglo
EU/1/14/946/010 – 10 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostno zaščito za iglo
EU/1/14/946/017 – 7 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostno zaščito za iglo

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Accofil 30 M e./0,5 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Accofil 30 M e/0,5 ml raztopina za injiciranje/infundiranje
filgrastim
s.c./i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Zunanja ovojnina

1. IME ZDRAVILA

Accofil 48 M e/0,5 ml raztopina za injiciranje/infundiranje
filgrastim

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena brizga vsebuje 48 M e. filgrastima v 0,5 ml (0,96 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Koncentrirana očetna kislina, natrijev hidroksid, sorbitol (E420), polisorbit 80 in voda za injekcije.
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 napolnjena injekcijska brizga (0,5 ml) + 1 alkoholna krpica
"5 napolnjenih injekcijskih brizg (0,5 ml) + 5 alkoholnih krpic"
"3 napolnjene injekcijske brizge (0,5 ml) + 3 alkoholne krpice"
"10 napolnjenih injekcijskih brizg (0,5 ml) + 10 alkoholnih krpic"

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Samo za enkratno uporabo.
za subkutano ali intravensko uporabo
Ne stresajte.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/14/946/003 – 1 napolnjena injekcijska brizga
EU/1/14/946/004 – 5 napolnjenih injekcijskih brizg
EU/1/14/946/012 – 3 napolnjene injekcijske brizge
EU/1/14/946/015 – 10 napolnjenih injekcijskih brizg

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Accofil 48 M e./0,5 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Zunanja ovojnina – Napolnjena injekcijska brizga z varnostno zaščito za iglo

1. IME ZDRAVILA

Accofil 48 M e/0,5 ml raztopina za injiciranje/infundiranje
filgrastim

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena brizga vsebuje 48 M e. filgrastima v 0,5 ml (0,96 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Koncentrirana očetna kislina, natrijev hidroksid, sorbitol (E420), polisorbit 80 in voda za injekcije.
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 napolnjena injekcijska brizga (0,5 ml) + 1 alkoholna krpica
"3 napolnjene injekcijske brizge (0,5 ml) + 3 alkoholne krpice"
"5 napolnjenih injekcijskih brizg (0,5 ml) + 5 alkoholnih krpic"
"10 napolnjenih injekcijskih brizg (0,5 ml) + 10 alkoholnih krpic"
"7 napolnjenih injekcijskih brizg (0,5 ml) + 7 alkoholnih krpic"

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Samo za enkratno uporabo.
za subkutano ali intravensko uporabo
Ne stresajte.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/14/946/011 – 1 napolnjena injekcijska brizga z varnostno zaščito za iglo
EU/1/14/946/014 – 5 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostno zaščito za iglo
EU/1/14/946/013 – 3 napolnjene injekcijske brizge z varnostno zaščito za iglo
EU/1/14/946/016 – 10 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostno zaščito za iglo
EU/1/14/946/018 – 7 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostno zaščito za iglo

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Accofil 48 M e./0,5 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Accofil 48 M e/0,5 ml raztopina za injiciranje/infundiranje
filgrastim
s.c./i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Zunanja ovojnina

1. IME ZDRAVILA

Accofil 12 M e/0,2 ml raztopina za injiciranje/infundiranje
filgrastim

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena brizga vsebuje 12 M e. filgrastima v 0,2 ml (0,6 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Koncentrirana očetna kislina, natrijev hidroksid, sorbitol (E420), polisorbit 80 in voda za injekcije.
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 napolnjena injekcijska brizga (0,2 ml) + 1 alkoholna krpica
"5 napolnjenih injekcijskih brizg (0,2 ml) + 5 alkoholnih krpice"
"3 napolnjene injekcijske brizge (0,2 ml) + 3 alkoholne krpice"
"10 napolnjenih injekcijskih brizg (0,2 ml) + 10 alkoholnih krpice"

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Samo za enkratno uporabo.
za subkutano ali intravensko uporabo
Ne stresajte.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.
Injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/14/946/019 – 1 napolnjena injekcijska brizga
EU/1/14/946/020 – 3 napolnjene injekcijske brizge
EU/1/14/946/021 – 5 napolnjenih injekcijskih brizg
EU/1/14/946/022 – 10 napolnjenih injekcijskih brizg

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Accofil 12 M e./0,2 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Zunanja ovojnina – Napolnjena injekcijska brizga z varnostno zaščito za iglo

1. IME ZDRAVILA

Accofil 12 M e/0,2 ml raztopina za injiciranje/infundiranje
filgrastim

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena brizga vsebuje 12 M e. filgrastima v 0,2 ml (0,6 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Koncentrirana očetna kislina, natrijev hidroksid, sorbitol (E420), polisorbit 80 in voda za injekcije.
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 napolnjena injekcijska brizga (0,2 ml) + 1 alkoholna krpica
"3 napolnjene injekcijske brizge (0,2 ml) + 3 alkoholne krpice"
"5 napolnjenih injekcijskih brizg (0,2 ml) + 5 alkoholnih krpic"
"10 napolnjenih injekcijskih brizg (0,2 ml) + 10 alkoholnih krpic"
"7 napolnjenih injekcijskih brizg (0,2 ml) + 7 alkoholnih krpic"

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Samo za enkratno uporabo.
za subkutano ali intravensko uporabo
Ne stresajte.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/14/946/023 – 1 napolnjena injekcijska brizga z varnostno zaščito za iglo
EU/1/14/946/024 – 3 napolnjene injekcijske brizge z varnostno zaščito za iglo
EU/1/14/946/025 – 5 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostno zaščito za iglo
EU/1/14/946/026 – 7 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostno zaščito za iglo
EU/1/14/946/027 – 10 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostno zaščito za iglo

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Accofil 12 M e./0,2 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Accofil 12 M e/0,2 ml raztopina za injiciranje/infundiranje
filgrastim
s.c./i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,2 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Zunanja ovojnina

1. IME ZDRAVILA

Accofil 70 M e/0,73 ml raztopina za injiciranje/infundiranje
filgrastim

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena brizga vsebuje 70 M e. filgrastima v 0,73 ml (0,96 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Koncentrirana očetna kislina, natrijev hidroksid, sorbitol (E420), polisorbit 80 in voda za injekcije.
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 napolnjena injekcijska brizga (0,73 ml) + 1 alkoholna krpica
"5 napolnjenih injekcijskih brizg (0,73 ml) + 5 alkoholnih krpic"
"3 napolnjene injekcijske brizge (0,73 ml) + 3 alkoholne krpice"
"10 napolnjenih injekcijskih brizg (0,73 ml) + 10 alkoholnih krpic"

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Samo za enkratno uporabo.
za subkutano ali intravensko uporabo
Ne stresajte.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/14/946/028 – 1 napolnjena injekcijska brizga
EU/1/14/946/029 – 3 napolnjene injekcijske brizge
EU/1/14/946/030 – 5 napolnjenih injekcijskih brizg
EU/1/14/946/031 – 10 napolnjenih injekcijskih brizg

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Accofil 70 M e./0,73 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Zunanja ovojnina – Napolnjena injekcijska brizga z varnostno zaščito za iglo

1. IME ZDRAVILA

Accofil 70 M e/0,73 ml raztopina za injiciranje/infundiranje
filgrastim

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena brizga vsebuje 70 M e. filgrastima v 0,73 ml (0,96 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Koncentrirana očetna kislina, natrijev hidroksid, sorbitol (E420), polisorbit 80 in voda za injekcije.
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 napolnjena injekcijska brizga (0,5 ml) + 1 alkoholna krpica
"3 napolnjene injekcijske brizge (0,5 ml) + 3 alkoholne krpice"
"5 napolnjenih injekcijskih brizg (0,5 ml) + 5 alkoholnih krpic"
"10 napolnjenih injekcijskih brizg (0,5 ml) + 10 alkoholnih krpic"
"7 napolnjenih injekcijskih brizg (0,5 ml) + 7 alkoholnih krpic"

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Samo za enkratno uporabo.
za subkutano ali intravensko uporabo
Ne stresajte.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/14/946/032 – 1 napolnjena injekcijska brizga z varnostno zaščito za iglo
EU/1/14/946/033 – 3 napolnjene injekcijske brizge z varnostno zaščito za iglo
EU/1/14/946/034 – 5 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostno zaščito za iglo
EU/1/14/946/035 – 7 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostno zaščito za iglo
EU/1/14/946/036 – 10 napolnjenih injekcijskih brizg z varnostno zaščito za iglo

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Accofil 70 M e./0,73 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Accofil 70 M e/0,73 ml raztopina za injiciranje/infundiranje
filgrastim
s.c./i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,73 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Accofil 30 M e./0,5 ml (0,6 mg/ml) raztopina za injiciranje ali infundiranje v napolnjeni injekcijski brizgi filgrastim

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj navodilo vsebuje

1. Kaj je zdravilo Accofil in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Accofil
3. Kako uporabljati zdravilo Accofil
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Accofil
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Accofil in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Accofil

Zdravilo Accofil je faktor rasti belih krvničk (granulocitne kolonije stimulirajoči faktor) in spada v skupino zdravil, imenovanih citokini. Faktorji rasti so beljakovine, ki se naravno proizvajajo v telesu, lahko pa jih izdelamo tudi s pomočjo biotehnologije za uporabo kot zdravilo. Zdravilo Accofil deluje tako, da spodbuja kostni mozeg, da proizvaja več belih krvnih celic.

Zmanjšanje števila belih krvnih celic (nevtropenija) se lahko pojavi zaradi več razlogov in zmanjša sposobnost vašega telesa za boj proti okužbi. Zdravilo Accofil spodbuja kostni mozeg, da hitro proizvaja nove bele krvne celice.

Zdravilo Accofil se lahko uporablja:

- za povečanje števila belih krvnih celic po zdravljenju s kemoterapijo za pomoč pri preprečevanju okužb;
- za povečanje števila belih krvnih celic po presaditvi kostnega mozga za pomoč pri preprečevanju okužb;
- pred kemoterapijo z visokimi odmerki, zato da kostni mozeg proizvede več matičnih celic, ki jih je mogoče zbrati in vam jih vrniti po zdravljenju. Te se lahko vzame od vas ali od darovalca. Matične celice se bodo nato vrstile v kostni mozeg in proizvedle krvne celice;
- za povečanje števila belih krvnih celic, če imate hudo kronično nevtropenijo, za pomoč pri preprečevanju okužb;
- pri bolnikih z napredovalo okužbo s HIV, kar bo pomagalo zmanjšati tveganje za okužbe.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Accofil

Ne uporabljajte zdravila Accofil

- če ste alergični na filgrastim ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Accofil se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

Pred začetkom zdravljenja obvestite zdravnika:

- **če imate** srpastocelično anemijo (zdravilo Accofil lahko povzroči srpastocelično krizo);
- **če imate** osteoporozo (bolezen kosti).

Takoj obvestite zdravnika, če med zdravljenjem z zdravilom Accofil opazite naslednje:

- bolečine v zgornjem delu trebuha, bolečine pod prsnim košem na levi strani ali bolečine na vrhu levega ramena (to so lahko simptomi povečanja vranice (splenomegalija) ali morebitnega raztrganja vranice);
- nenavadne krvavitve ali podplutbe (to so lahko simptomi zmanjšanja trombocitov v krvi (trombocitopenija) z zmanjšano sposobnostjo strjevanja krvi;
- nenadne znake alergije, kot so izpuščaj, srbečica ali koprivnica, zatekanje obraza, ustnic, jezika ali drugih delov telesa, kratka sapa, sopenje ali težave z dihanjem (to so lahko znaki hude alergijske reakcije oz. preobčutljivosti);
- zabuhlost obraza ali gležnjev, kri v urinu, rjavo obarvan urin ali če izločate manj urina kot običajno (glomerulonefritis).
- vnetje aorte (velike žile, ki prenaša kri od srca po telesu), o katerem so redko poročali pri bolnikih z rakom in zdravih darovalcih. Simptomi lahko vključujejo povišano telesno temperaturo, bolečine v trebuhu, slabo počutje, bolečine v hrbtu in povišane vrednosti vnetnih označevalcev. Obvestite zdravnika, če se pri vas pojavijo ti simptomi.

Izguba odziva na filgrastim

Če odziv izgubite ali ga z zdravljenjem s filgrastimom ne morete vzdrževati, bo zdravnik poiskal vzroke, vključno z ugotavljanjem, ali ste razvili protitelesa, ki nevtralizirajo delovanje filgrastima.

Zdravnik vas bo morda skrbno spremljal. Glejte poglavje 4 navodil za uporabo.

Če imate hudo kronično nevtropenijo, obstaja tveganje za razvoj raka krvi (levkemija, mielodisplastični sindrom (MDS)). O tveganjih za razvoj raka krvi in preiskavah se pogovorite z zdravnikom. Če se je pri vas razvil ali obstaja verjetnost, da se bo razvil rak krvi, zdravila Accofil ne uporabljajte, razen po navodilu zdravnika.

Če ste darovalec matičnih celic, morate biti stari od 16 do 60 let.

Posebej pozorni bodite z ostalimi zdravili, ki stimulirajo bele krvničke

Zdravilo Accofil spada v skupino zdravil, ki stimulirajo nastajanje belih krvničk. Zdravstveni delavec mora vedno natančno dokumentirati zdravilo, ki ga uporabljate.

Ostala zdravila in Accofil

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali bi lahko jemali katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Zdravila Accofil pri nosečnicah in doječih materah niso preučevali.

Jemanje zdravila Accofil med nosečnostjo ni priporočljivo.

Pomembno je, da zdravnika obvestite, če:

- ste noseči ali dojite;
- mislite, da bi lahko bili noseči; ali če
- načrtujete zanositev.

Če med jemanjem zdravila Accofil zanosite, o tem obvestite svojega zdravnika.

Če vam zdravnik ne naroči drugače, morate ob uporabi zdravila Accofil prenehati dojiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Accofil lahko ima blag vpliv na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. To zdravilo lahko povzroča omotico. Priporočljivo je, da po uporabi zdravila Accofil počakate in ugotovite, kako se počutite, preden upravljate vozila ali stroje.

Zdravilo Accofil vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na napolnjeno injekcijsko brizgo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Zdravilo Accofil vsebuje sorbitol

To zdravilo vsebuje 50 mg sorbitola v vsakem ml. Sorbitol je vir fruktoze. Če imate (ali ima vaš otrok) dedno intoleranco za fruktozo, redko genetsko bolezen, vi (ali vaš otrok) ne smete dobiti tega zdravila. Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne morejo razgraditi fruktoze, kar lahko povzroči resne neželene učinke.

Preden boste dobili zdravilo, morate zdravniku povedati, da imate (ali ima vaš otrok) dedno intoleranco za fruktozo. Povedati morate tudi, če vaš otrok ne more več uživati sladke hrane ali pijače, ker mu je po njej slabo, bruha ali ima težave, kot so napihnjenost, želodčni krči ali driska.

Alergija na naravni kavčuk (lateks). Pokrovček igle na napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje suho naravno gumo (pridobljeno iz lateksa), ki lahko povzroči hudo alergijsko reakcijo.

3. Kako uporabljati zdravilo Accofil

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.

Kako se daje zdravilo Accofil in koliko ga moram vzeti

Zdravilo Accofil se običajno daje kot dnevna injekcija v tkivo tik pod kožo (znana kot subkutana injekcija). Lahko se daje tudi kot dnevna počasna injekcija v veno (znana kot intravenska infuzija). Običajni odmerek se razlikuje glede na vašo bolezen in telesno maso. Zdravnik vam bo povedal, koliko zdravila Accofil morate jemati.

Bolniki, ki jim je bil presajen kostni mozeg po kemoterapiji

Prvi odmerek zdravila Accofil boste običajno prejeli vsaj 24 ur po kemoterapiji in vsaj 24 ur po presaditvi kostnega mozga.

Vas ali osebe, ki skrbijo za vas, lahko naučite dajati subkutane injekcije tako, da lahko nadaljujete z zdravljenjem doma. Vendar tega ne smete poskušati, razen če vas je vaš zdravstveni delavec najprej

ustrezno usposobil.

Kako dolgo bom moral/a jemati zdravilo Accofil?

Zdravilo Accofil boste morali jemati, dokler ne bo število belih krvnih celic normalno. Redno vam bodo opravljali krvne preiskave za spremljanje števila belih krvnih celic v telesu. Zdravnik vam bo povedal, kako dolgo boste morali jemati zdravilo Accofil.

Uporaba pri otrocih

Zdravilo Accofil se uporablja za zdravljenje otrok, ki prejemajo kemoterapijo ali imajo izjemno nizko število belih krvnih celic (nevtropenijo). Odmerjanje pri otrocih, ki prejemajo kemoterapijo, je enako kot pri odraslih.

Navodila za samoinjiciranje

To poglavje vsebuje podatke o tem, kako si sami injicirate zdravilo Accofil. Pomembno je, da si injekcije ne poskušate dati sami, če vas nista zdravnik ali medicinska sestra tega posebej naučila. Če ste negotovi glede samoinjiciranja ali če imate kakšna vprašanja, se za pomoč obrnite na zdravnika ali medicinsko sestro.

Kako si sami vbrizgate zdravilo Accofil?

Injekcijo si boste morali dati v tkivo tik pod kožo. Temu pravimo subkutano injiciranje. Injekcije si boste morali vsak dan dajati ob približno istem času.

Oprema, ki jo boste potrebovali

Za subkutano samoinjiciranje boste potrebovali:

- napolnjeno injekcijsko brizgo z zdravilom Accofil,
- alkoholno krpico ali podobno.

Kaj moram narediti, preden si dam subkutano injekcijo zdravila Accofil?

Pokrovček lahko z injekcijske brizge snamete šele tik pred injiciranjem.

- a. Vzemite napolnjeno injekcijsko brizgo z zdravilom Accofil iz hladilnika.
- b. Preverite datum izteka roka uporabnosti zdravila na nalepki napolnjene injekcijske brizge (Uporabno do:). Ne uporabite ga, če je zadnji dan navedenega meseca že potekel ali če ga več kot 15 dni niste hranili v hladilniku oziroma je zdravilo kako drugače poteklo.
- c. Preverite videz raztopine Accofil. Tekočina mora biti bistra in brezbarvna. Če so v njej delci, je ne smete uporabiti.
- d. Da bo injiciranje manj neprijetno, pustite napolnjeno injekcijsko brizgo stati 30 minut zunaj hladilnika. Zdravila Accofil **ne smete** segrevati na kak drug način (na primer v mikrovalovni pečici ali v vroči vodi).
- e. **Temeljito si umijte roke.**
- f. Poiščite si udoben, dobro osvetljen prostor in si pripravite vse, kar boste potrebovali, tako da bo pri roki (z zdravilom Accofil napolnjeno injekcijsko brizgo in alkoholno krpico)

Kako si pripravim z zdravilom Accofil napolnjeno injekcijo?

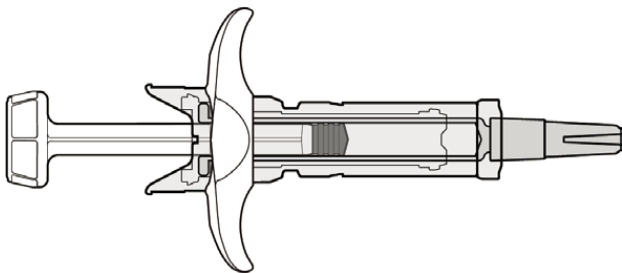
Pred injiciranjem zdravila Accofil morate narediti naslednje:

Če je napolnjena injekcijska brizga padla na trdo površino, je ne uporabljajte.

1. korak: preverite celovitost sistema

Prepričajte se, da je sistem nedotaknjen/nepoškodovan. Zdravila ne uporabljajte, če opazite poškodbe (zlom injekcijske brizge ali varnostne zaščite za iglo) ali če sestavni deli niso dobro pričvrščeni in če je varnostna zaščita za iglo pred uporabo v varnostnem položaju, kot je prikazano na sliki 9, saj to nakazuje, da je sistem že bil uporabljen. Zdravilo se praviloma ne sme uporabiti, če ni ustrezno glede na sliko 1. Če zdravilo ni ustrezno, ga zavržite v posodo za biološko nevarne snovi (ostre odpadke).

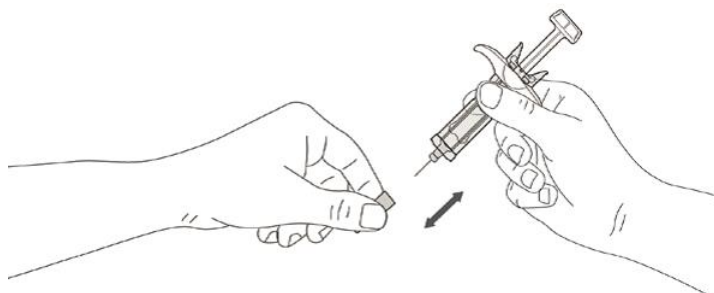
Slika 1



2. korak: odstranite pokrovček igle

- a. Odstranite zaščitni pokrovček, kot je prikazano na sliki 2. Telo varnostne zaščite za iglo primite v eno roko tako, da bo igla obrnjena stran od vas, in se ne dotikajte bata. Pokrovček igle z drugo roko potegnite z igle. Pokrovček igle po odstranitvi zavrzite v posodo za biološko nevarne snovi (ostre odpadke).
- b. V napolnjeni injekcijski brizgi lahko opazite majhen zračni mehurček. Pred injiciranjem vam zračnega mehurčka ni treba odstraniti. Injiciranje raztopine z zračnim mehurčkom je neškodljivo.
- c. V brizgi je morda več tekočine, kot je potrebujete. S pomočjo merila na telesu brizge nastavite ustrezen odmerek zdravila Accofil, ki vam ga je predpisal zdravnik. Iztisnite odvečno tekočino, tako da pritisnete bat navzgor do številke (ml) na brizgi, ki je enaka predpisanemu odmerku.
- d. Še enkrat preverite, če je v brizgi ustrezen odmerek zdravila Accofil.
- e. Zdaj lahko napolnjeno injekcijsko brizgo uporabite.

Slika 2

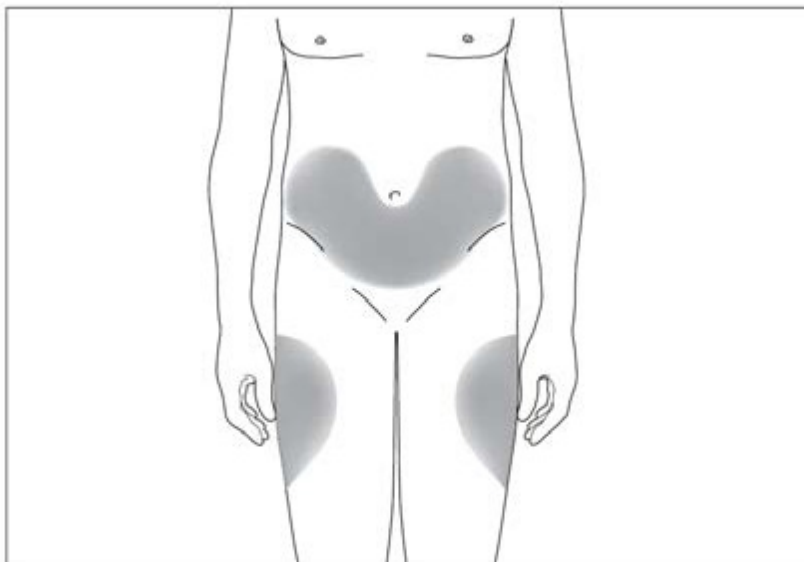


Kam naj si dam injekcijo?

Najprimernejši mesti za samoinjiciranje sta:

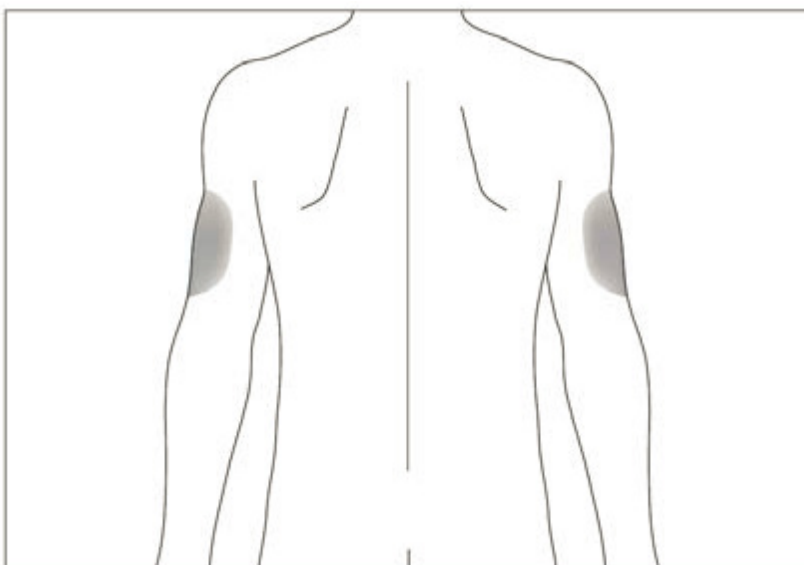
- zgornji del stegen; in
- trebuh, razen predela okrog popka (glejte sliko 3).

Slika 3



Če vam daje injekcijo kdo drug, vam jo lahko da tudi v zadnji del nadlakti (glejte sliko 4).

Slika 4



Mesto vboda spreminjajte pri vsakem injiciranju in se tako izognite bolečini na eni strani.

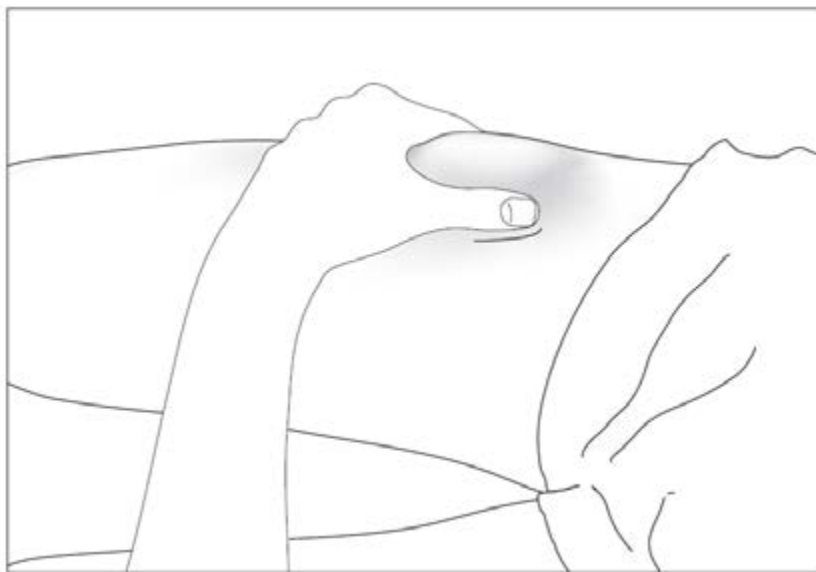
3. korak: zabodite iglo

- S palcem in kazalcem ene roke nežno primite kožo.
- Iglo z drugo roko zabodite v mesto injiciranja brez dotikanja bata brizge (pod kotom 45–90 stopinj). (glejte slike 6 in 7)

Kako naj si dam injekcijo?

Razkužite mesto injiciranja z alkoholno krpico in primite kožo s palcem in kazalcem, ne da bi jo stiskali (glejte sliko 5).

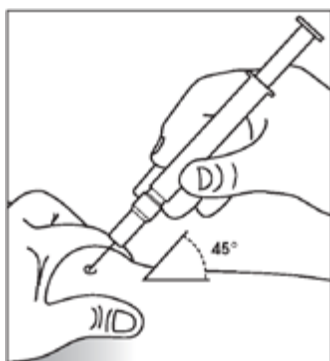
Slika 5



Napolnjena injekcijska brizga brez varnostne zaščite za iglo

- Zabodite iglo do konca v kožo, kot sta vam pokazala medicinska sestra ali zdravnik (glejte sliko 6).
- Nekoliko izvlecite bat, da preverite, da krvna žila v koži ni bila predrta. Če vidite kri v brizgi, potegnite iglo ven in jo ponovno vstavite na drugem mestu.
- Med tem ko kožo še naprej držite med palcem in kazalcem, bat počasi in enakomerno potisnite, dokler ni vbrizgan celoten odmerek, bata pa ni mogoče potisniti še naprej. Ne prenehajte pritiskati na bat!
- Injicirajte samo odmerek, ki vam ga je predpisal zdravnik.
- Ko ste raztopino vbrizgali, iglo izvlecite, medtem pa še vedno pritiskajte na bat, nato pa kožo izpustite.
- Uporabljeno injekcijsko brizgo dajte v poseben vsebnik za odlaganje. Vsako brizgo uporabite le za eno injiciranje.

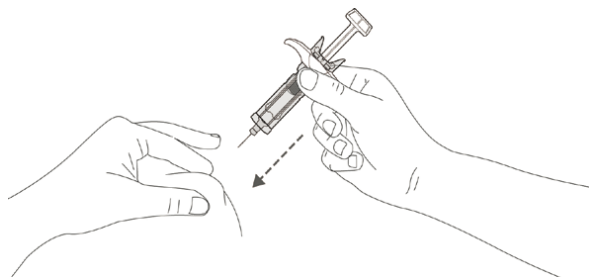
Slika 6



Napolnjena injekcijska brizga z varnostno zaščito za iglo

- Zabodite iglo do konca v kožo, kot sta vam pokazala medicinska sestra ali zdravnik.
- Nekoliko izvlecite bat, da preverite, da krvna žila v koži ni bila predrta. Če vidite kri v brizgi, potegnite iglo ven in jo ponovno vstavite na drugem mestu.
- Po navodilih spodaj si injicirajte samo odmerek, ki vam ga je predpisal zdravnik.

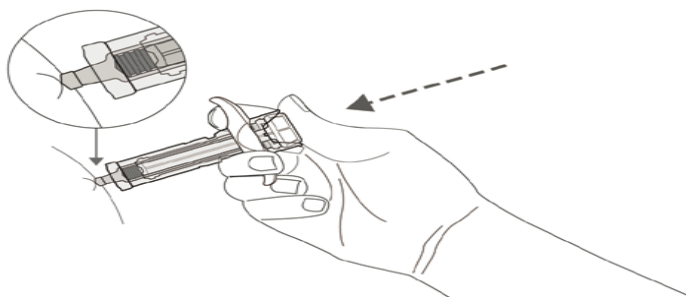
Slika 7



4. korak: injiciranje

Palec postavite na bat brizge. Bat brizge potisnite navzdol in ga na koncu injiciranja **močno pritisnite**, da zagotovite popolno izpraznitev brizge (glejte sliko 8). Kožo čvrsto držite do konca injiciranja.

Slika 8

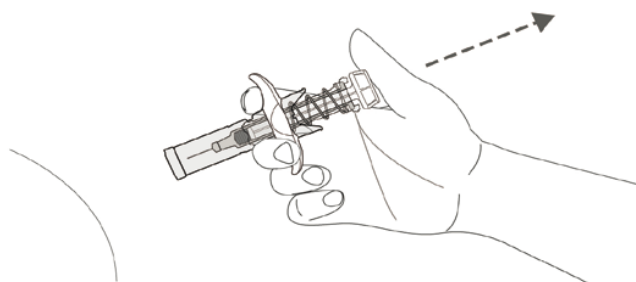


5. korak: zaščita za iglo

Varnostni sistem se aktivira, ko je bat v celoti spuščen:

- Brizgo držite na mestu in počasi dvignite palec z bata brizge.
- Bat se bo z vašim palcem pomikal navzgor in vzmet bo iglo uvlekla z mesta injiciranja v varnostno zaščito za iglo (glejte sliko 9).

Slika 9



Ne pozabite

Če imate kakršnekoli težave, naj vas ne bo strah poprositi zdravnika ali medicinske sestre za pomoč in nasvet.

Odlaganje rabljenih injekcijskih brizg

Varnostna zaščita za iglo preprečuje poškodbe zaradi vboda z iglo po uporabi, tako da za odstranjevanje niso potrebni nobeni posebni previdnostni ukrepi. Brizgo zavržite, kot vam je naročil zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt.

Če ste uporabili več zdravila Accofil, kot bi smeli

Ne povečujte odmerka, ki vam ga je predpisal zdravnik. Če menite, da ste injicirali več zdravila, kot bi smeli, se čimprej posvetujte z zdravnikom.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Accofil

Če ste izpustili injekcijo ali ste si vbrizgali premalo zdravila, se čim prej posvetujte z zdravnikom. Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili kateri koli izpuščen odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Med zdravljenjem **takoj povejte zdravniku**:

- če se pri vas pojavi alergijska reakcija, vključno s šibkostjo, padcem krvnega tlaka, težavami z dihanjem, oteklostjo obraza (anafilaksa), kožnim izpuščajem, srbečim izpuščajem (urtikarija), oteklostjo obraza, ustnic, ust, jezika ali žrela (angioedem) in kratko sapo (dispneja).
- če se pojavi kašelj, povišana telesna temperatura ali težave z dihanjem (dispneja), je to lahko znak sindroma akutne dihalne stiske (ARDS - *Acute Respiratory Distress Syndrome*).
- če se pojavi poškodba ledvic (glomerulonefritis). Poškodbe ledvic so bile opažene pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Accofil. Če opazite zabuhlost obraza ali gležnjev, kri v urinu, rjavo obarvan urin ali če izločate manj urina kot običajno, o tem takoj obvestite zdravnika.
- če začutite bolečino v levem zgornjem delu trebuha (abdomna), bolečino pod levim delom prsnega koša ali v zgornjem predelu ramen, saj lahko te bolečine nakazujejo težave z vranico (povečanje vranice (splenomegalija) ali raztrganje vranice).
- če se zdravite zaradi hude kronične nevtropenije in imate kri v urinu (hematurija). Zdravnik bo morda redno opravljal preiskave urina, če se pri vas pojavlja ta neželeni učinek ali če v urinu odkrije beljakovine (proteinurija).
- če opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov ali kombinacijo naslednjih neželenih učinkov: otekanje ali zabuhlost, ki lahko nastopita v povezavi z zmanjšano pogostostjo uriniranja, težave z dihanjem, otekanje trebuha in občutek polnosti ter splošen občutek utrujenosti.

Ti simptomi se ponavadi razvijajo zelo hitro. Lahko gre za simptome stanja, ki se imenuje sindrom povečane prepustnosti kapilar in povzroči uhajanje krvi iz drobnih krvnih žil v vaše telo ter zahteva nujno medicinsko pomoč.

- če se pojavi kombinacija katerih koli naslednjih neželenih učinkov: povišana telesna temperatura, drgetanje ali močan občutek mraza, hiter srčni utrip, zmedenost ali dezorientiranost, zasoplost, zelo huda bolečina ali občutek nelagodja ter lepljiva ali potna koža.

Lahko gre za simptome stanja, ki se imenuje sepsa (ali zastrupitev krvi) in pomeni hudo okužbo z vnetnim odzivom celotnega telesa, ki je lahko življenjsko nevarna in zahteva nujno medicinsko pomoč.

Pogost neželeni učinek zdravila Accofil so bolečine v mišicah in kosteh (mišično-skeletne bolečine), ki jih je mogoče olajšati z jemanjem običajnih protibolečinskih zdravil (analgetikov). Pri bolnikih, pri katerih poteka presaditev matičnih celic ali kostnega mozga, se lahko pojavi bolezen presadka proti gostitelju (GvHD - *Graft versus host disease*); to je reakcija celic dajalca proti bolniku, ki prejme presadek; znaki in simptomi vključujejo izpuščaj na dlaneh ali podplatih ter razjede in vnetja v ustih, na črevesju, jetrih, koži ali očeh, pljučih, nožnici in sklepih.

Pri zdravih dajalcih matičnih celic so opazili povečanje števila belih krvnih celic (levkocitoza), zmanjšanje števila trombocitov, kar zmanjša sposobnost krvi za strjevanje (trombocitopenija), zato bo to spremljal zdravnik.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 oseb)

- bruhanje
- navzea
- neobičajno izpadanje ali tanjšanje las (alopecija)
- utrujenost (izčrpanost)
- občutljivost in otekanje sluznice prebavil, ki poteka od ust do zadnjika (sluznično vnetje)
- zmanjšanje števila trombocitov, kar zmanjša sposobnost strjevanja krvi (trombocitopenija)
- nizko število rdečih krvnih celic (anemija)
- povišana telesna temperatura (pireksija)
- glavobol
- driska

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 oseb)

- vnetje pljuč (bronhitis)
- okužba zgornjih dihal
- okužba sečil
- zmanjšan apetit
- težave s spanjem (nespečnost)
- omotica
- zmanjšana občutljivost, zlasti kože (hipestezija)
- mravljinčenje ali odrevenelost dlani ali stopal (parestezija)
- nizek krvni tlak (hipotenzija)
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- kašelj
- izkašljevanje krvi (hemoptiza)
- bolečine v ustih in žrelu (orofaringealne bolečine)
- krvavitev iz nosu (epistaksa)
- zaprtost
- bolečine v ustih
- povečanje jeter (hepatomegalija)
- kožni izpuščaj
- pordelost kože (eritem)
- mišični krči
- bolečine pri uriniranju (disurija)
- bolečine v prsnem košu
- bolečine
- splošna šibkost (astenija)
- splošno slabo počutje (malaise)
- otekanje dlani in stopal (periferni edem)
- povečanje nekaterih encimov v krvi
- spremembe v krvni kemiji
- reakcija na transfuzijo

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 oseb)

- povečanje števila belih krvnih celic (levkocitoza)
- alergijska reakcija (preobčutljivost)
- zavrnitev presajenega kostnega mozga (bolezen presadka proti gostitelju)
- visoke ravni sečne kisline v krvi, kar lahko povzroči protin (hiperurikemija) (povišane ravni sečne kisline v krvi)
- poškodovanje jeter zaradi blokade majhnih žil v jetrih (vensko-okluzivna bolezen)

- težave s pljuči, kar povzroči zasoplost (dihalna odpoved)
- oteklost in/ali tekočina v pljučih (pljučni edem)
- vnetje pljuč (intersticijska pljučna bolezen)
- nenormalni rentgenski izvidi pljuč (pljučni infiltrati)
- krvavitev iz pljuč (pljučna krvavitev)
- pomanjkanje absorpcije kisika v pljučih (hipoksija)
- izbočen kožni izpuščaj (makulopapulozni izpuščaj)
- bolezen, zaradi katere se manjša gostota kosti, ki zato postajajo šibke, krhkejše in bolj nagnjene k zlomom (osteoporoza)
- reakcije na mestu injiciranja

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 oseb):

- vnetje aorte (velike žile, ki prenaša kri od srca po telesu), glejte poglavje 2.
- hude bolečine v kosteh, prsnem košu, črevesju ali sklepih (srpastocelična anemija s krizo)
- nenadna življenjsko nevarna alergijska reakcija (anafilaktična reakcija)
- bolečine in oteklost sklepov, podobna protinu (pseudoprotin)
- spremenjen način telesnega reguliranja tekočin v telesu, ki lahko povzroči zabuhlost (motnje volumna tekočine)
- vnetje krvnih žil v koži (kožni vaskulitis)
- boleče izbočene rane vijolične barve na okončinah in včasih na obrazu in vratu z zvišano telesno temperaturo (Sweetov sindrom)
- poslabšanje revmatoidnega artritisa
- neobičajne spremembe urina
- zmanjšanje gostote kosti
- nastajanje krvnih celic izven kostnega mozga (ekstramedularna hematopoeza)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Accofil

To zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Accofil ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na zunanji ovojnini in na napolnjeni injekcijski brizgi poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C). Ne zamrzujte.

Brizgo lahko vzamete iz hladilnika in jo pustite na sobni temperaturi (pri temperaturi do 25 °C) za eno obdobje največ 15 dni, ki pa se ne sme izteči kasneje kot rok uporabnosti, naveden na ovojni. Po tem obdobju se zdravila ne sme shraniti nazaj v hladilnik in ga je potrebno zavreči.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojni za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne uporabljajte zdravila Accofil, če opazite, da je raztopina motna, obarvana ali so v njej delci.

Uporabljene igle ne pokrivajte s pokrovčkom, ker se lahko pomotoma zbodete. Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne

potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Accofil

- Učinkovina je filgrastim. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 300 µg/0,5 ml (300 mikrogramov) filgrastima v 0,5 ml, kar ustreza 0,6 mg/ml.
- Druge sestavine zdravila so koncentrirana očetna kislina, natrijev hidroksid, sorbitol (E420), polisorbitat 80 in voda za injekcije.

Izgled zdravila Accofil in vsebina pakiranja

Zdravilo Accofil je bistra, brezbarvna raztopina za injiciranje ali infundiranje v napolnjeni injekcijski brizgi z merilno lestvico z 1/40 natisnjenimi oznakami od 0,1 ml do 1 ml na telesu brizge in z injekcijsko iglo. Vsaka napolnjena injekcijska brizga vsebuje 0,5 ml raztopine.

Zdravilo Accofil je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 1, 3, 5, 7 in 10 napolnjenih injekcijskih brizg, z vnaprej nameščeno varnostno zaščito za iglo ali brez nje, in alkoholne krpice.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne:

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Zdravilo Accofil ne vsebuje konzervansov. Ker obstaja tveganje mikrobne kontaminacije, so z zdravilom Accofil napolnjene brizge namenjene izključno enkratni uporabi.

Nenamerna do 48-urna izpostavljenost temperaturam v območju zmrzišča nima neugodnega vpliva na stabilnost zdravila Accofil. V primeru izpostavljenosti, ki presega 48 ur, ali večkratne zamrznitve zdravila Accofil NE SMETE uporabiti.

Za izboljšanje sledljivosti granulocitne kolonije spodbujajočih faktorjev je treba ime zdravila (Accofil) in številko serije uporabljenega zdravila jasno zapisati v bolnikovo kartoteko.

Zdravila Accofil ne smemo mešati z raztopino natrijevega klorida. Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena spodaj. Če ni razredčen v skladu s spodnjimi navodili, se razredčen filgrastim lahko adsorbira na steklene in plastične materiale.

Po potrebi lahko zdravilo Accofil razredčite v 5-odstotni glukozi. Raztopine ni nikoli priporočljivo razredčiti na končno koncentracijo, manjšo od 0,2 M e (2 µg) na mililiter.

Raztopino morate pred uporabo vizualno pregledati. Uporabljate lahko samo bistre raztopine brez delcev.

Pri bolnikih, ki se zdravijo s filgrastimom, razredčenim na koncentracije pod 1,5 M e (15 µg) na mililiter, je treba dodati humani serumski albumin (HSA) do končne koncentracije 2 mg/ml. Primer: Če je končna količina za injiciranje 20 ml, je treba vsem odmerkom filgrastima, manjšim od 30 M e (300 µg), dodati 0,2 ml humanega serumskega albumina 200 mg/ml (20 %) raztopine.

Če je razredčeno s 5-odstotno raztopino glukoze, je zdravilo Accofil kompatibilno s steklom in različnimi plastičnimi materiali, vključno s PVC, poliolefinom (kopolimerom polipropilena in polietilena) in polipropilenom.

Po redčenju

Razredčena raztopina za infundiranje ostane kemično in fizikalno stabilna še 30 ur pri temperaturi $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$. Z mikrobiološkega vidika morate zdravilo porabiti takoj. Če zdravila ne porabite takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje hranjenja pred uporabo in ti ne bi smeli trajati dlje kot 30 ur pri temperaturi $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, razen če postopek redčenja ni potekal v nadzorovanih in preverjeno aseptičnih pogojih.

Uporaba napolnjene brizge z varnostno zaščito za iglo

Varnostna zaščita za iglo po injiciranju takoj prekrije iglo in s tem ščiti pred morebitnimi poškodbami zaradi vboda. To ne vpliva na normalno uporabo brizge. Ob koncu vbizgavanja pritisnite bat in **močno potisnite**, da se brizga izprazni. Kožo trdno držite, dokler se injiciranje ne konča. Injekcijsko brizgo držite pri miru in počasi dvignite palec z vrha bata. Bat se bo skupaj z vašim palcem premaknil navzgor, vzmet pa bo umaknila iglo z mesta injiciranja v varnostno zaščito za iglo.

Uporaba napolnjene injekcijske brizge brez varnostne zaščite za iglo

Odmerek aplicirajte po standardnem protokolu.

Če je napolnjena injekcijska brizga padla na trdo površino, je ne uporabljajte.

Odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodilo za uporabo

Accofil 48 M e./0,5 ml (0,96 mg/ml) raztopina za injiciranje ali infundiranje v napolnjeni injekcijski brizgi filgrastim

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj navodilo vsebuje

1. Kaj je zdravilo Accofil in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Accofil
3. Kako uporabljati zdravilo Accofil
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Accofil
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Accofil in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Accofil

Zdravilo Accofil je faktor rasti belih krvničk (granulocitne kolonije stimulirajoči faktor) in spada v skupino zdravil, imenovanih citokini. Faktorji rasti so beljakovine, ki se naravno proizvajajo v telesu, lahko pa jih izdelamo tudi s pomočjo biotehnologije za uporabo kot zdravilo. Zdravilo Accofil deluje tako, da spodbuja kostni mozeg, da proizvaja več belih krvnih celic.

Zmanjšanje števila belih krvnih celic (nevtropenija) se lahko pojavi zaradi več razlogov in zmanjša sposobnost vašega telesa za boj proti okužbi. Zdravilo Accofil spodbuja kostni mozeg, da hitro proizvaja nove bele krvne celice.

Zdravilo Accofil se lahko uporablja:

- za povečanje števila belih krvnih celic po zdravljenju s kemoterapijo za pomoč pri preprečevanju okužb;
- za povečanje števila belih krvnih celic po presaditvi kostnega mozga za pomoč pri preprečevanju okužb;
- pred kemoterapijo z visokimi odmerki, zato da kostni mozeg proizvede več matičnih celic, ki jih je mogoče zbrati in vam jih vrniti po zdravljenju. Te se lahko vzame od vas ali od darovalca. Matične celice se bodo nato vrstile v kostni mozeg in proizvedle krvne celice;
- za povečanje števila belih krvnih celic, če imate hudo kronično nevtropenijo, za pomoč pri preprečevanju okužb;
- pri bolnikih z napredovalo okužbo s HIV, kar bo pomagalo zmanjšati tveganje za okužbe.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Accofil

Ne uporabljajte zdravila Accofil

- če ste alergični na filgrastim ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Accofil se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

Pred začetkom zdravljenja obvestite zdravnika:

- **če imate** srpastocelično anemijo (zdravilo Accofil lahko povzroči srpastocelično krizo);
- **če imate** osteoporozo (bolezen kosti).

Takoj obvestite zdravnika, če med zdravljenjem z zdravilom Accofil opazite naslednje:

- bolečine v zgornjem delu trebuha, bolečine pod prsnim košem na levi strani ali bolečine na vrhu levega ramena (to so lahko simptomi povečanja vranice ali morebitnega raztrganja vranice);
- nenavadne krvavitve ali podplutbe (to so lahko simptomi zmanjšanja trombocitov v krvi (trombocitopenija) z zmanjšano sposobnostjo strjevanja krvi;
- nenadne znake alergije, kot so izpuščaj, srbečica ali koprivnica, zatekanje obraza, ustnic, jezika ali drugih delov telesa, kratka sapa, sopenje ali težave z dihanjem (to so lahko znaki hude alergijske reakcije oz. preobčutljivosti);
- zabuhlost obraza ali gležnjev, kri v urinu, rjavo obarvan urin ali če izločate manj urina kot običajno (glomerulonefritis).
- vnetje aorte (velike žile, ki prenaša kri od srca po telesu), o katerem so redko poročali pri bolnikih z rakom in zdravih darovalcih. Simptomi lahko vključujejo povišano telesno temperaturo, bolečine v trebuhu, slabo počutje, bolečine v hrbtu in povišane vrednosti vnetnih označevalcev. Obvestite zdravnika, če se pri vas pojavijo ti simptomi.

Izguba odziva na filgrastim

Če odziv izgubite ali ga z zdravljenjem s filgrastimom ne morete vzdrževati, bo zdravnik poiskal vzroke, vključno z ugotavljanjem, ali ste razvili protitelesa, ki nevtralizirajo delovanje filgrastima.

Zdravnik vas bo morda skrbno spremljal. Glejte poglavje 4 navodil za uporabo.

Če imate hudo kronično nevtropenijo, obstaja tveganje za razvoj raka krvi (levkemija, mielodisplastični sindrom (MDS)). O tveganjih za razvoj raka krvi in preiskavah se pogovorite z zdravnikom. Če se je pri vas razvil ali obstaja verjetnost, da se bo razvil rak krvi, zdravila Accofil ne uporabljajte, razen po navodilu zdravnika.

Če ste darovalec matičnih celic, morate biti stari od 16 do 60 let.

Posebej pozorni bodite z ostalimi zdravili, ki stimulirajo bele krvničke

Zdravilo Accofil spada v skupino zdravil, ki stimulirajo nastajanje belih krvničk. Zdravstveni delavec mora vedno natančno dokumentirati zdravilo, ki ga uporabljate.

Ostala zdravila in Accofil

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali bi lahko jemali katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Zdravila Accofil pri nosečnicah in doječih materah niso preučevali.

Jemanje zdravila Accofil med nosečnostjo ni priporočljivo.

Pomembno je, da svojega zdravnika obvestite, če:

- ste noseči ali dojite;
- mislite, da bi lahko bili noseči; ali če
- načrtujete zanositev.

Če med jemanjem zdravila Accofil zanosite, o tem obvestite svojega zdravnika.

Če vam zdravnik ne naroči drugače, morate ob uporabi zdravila Accofil prenehati dojit.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Accofil lahko ima blag vpliv na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. To zdravilo lahko povzroča omotico. Priporočljivo je, da po uporabi zdravila Accofil počakate in ugotovite, kako se počutite, preden upravljate vozila ali stroje.

Zdravilo Accofil vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na napolnjeno injekcijsko brizgo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Zdravilo Accofil vsebuje sorbitol

To zdravilo vsebuje 50 mg sorbitola v vsakem ml. Sorbitol je vir fruktoze. Če imate (ali ima vaš otrok) dedno intoleranco za fruktozo, redko genetsko bolezen, vi (ali vaš otrok) ne smete dobiti tega zdravila. Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne morejo razgraditi fruktoze, kar lahko povzroči resne neželene učinke.

Preden boste dobili zdravilo, morate zdravniku povedati, da imate (ali ima vaš otrok) dedno intoleranco za fruktozo. Povedati morate tudi, če vaš otrok ne more več uživati sladke hrane ali pijače, ker mu je po njej slabo, bruha ali ima težave, kot so napihnjenost, želodčni krči ali driska.

Alergija na naravni kavčuk (lateks). Pokrovček igle na napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje suho naravno gumo (pridobljeno iz lateksa), ki lahko povzroči hudo alergijsko reakcijo.

3. Kako uporabljati zdravilo Accofil

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.

Kako se daje zdravilo Accofil in koliko ga moram vzeti

Zdravilo Accofil se običajno daje kot dnevna injekcija v tkivo tik pod kožo (znana kot subkutana injekcija). Lahko se daje tudi kot dnevna počasna injekcija v veno (znana kot intravenska infuzija). Običajni odmerek se razlikuje glede na vašo bolezen in telesno maso. Zdravnik vam bo povedal, koliko zdravila Accofil morate jemati.

Bolniki, ki jim je bil presajen kostni mozeg po kemoterapiji

Prvi odmerek zdravila Accofil boste običajno prejeli vsaj 24 ur po kemoterapiji in vsaj 24 ur po presaditvi kostnega mozga.

Vas ali osebe, ki skrbijo za vas, lahko naučite dajati subkutane injekcije tako, da lahko nadaljujete z zdravljenjem doma. Vendar tega ne smete poskušati, razen če vas je vaš zdravstveni delavec najprej

ustrezno usposobil.

Kako dolgo bom moral/a jemati zdravilo Accofil?

Zdravilo Accofil boste morali jemati, dokler ne bo število belih krvnih celic normalno. Redno vam bodo opravljali krvne preiskave za spremljanje števila belih krvnih celic v telesu. Zdravnik vam bo povedal, kako dolgo boste morali jemati zdravilo Accofil.

Uporaba pri otrocih

Zdravilo Accofil se uporablja za zdravljenje otrok, ki prejemajo kemoterapijo ali imajo izjemno nizko število belih krvnih celic (nevtropenijo). Odmerjanje pri otrocih, ki prejemajo kemoterapijo, je enako kot pri odraslih.

Navodila za samoinjiciranje

To poglavje vsebuje podatke o tem, kako si sami injicirate zdravilo Accofil. Pomembno je, da si injekcije ne poskušate dati sami, če vas nista zdravnik ali medicinska sestra tega posebej naučila. Če ste negotovi glede samoinjiciranja ali če imate kakšna vprašanja, se za pomoč obrnite na svojega zdravnika ali medicinsko sestro.

Kako si sami vbrizgate zdravilo Accofil?

Injekcijo si boste morali dati v tkivo tik pod kožo. Temu pravimo subkutano injiciranje. Injekcije si boste morali vsak dan dajati ob približno istem času.

Oprema, ki jo boste potrebovali

Za subkutano samoinjiciranje boste potrebovali:

- napolnjeno injekcijsko brizgo z zdravilom Accofil,
- alkoholno krpico ali podobno.

Kaj moram narediti, preden si dam subkutano injekcijo zdravila Accofil?

Pokrovček lahko z injekcijske brizge snamete šele tik pred injiciranjem.

- a. Vzemite napolnjeno injekcijsko brizgo z zdravilom Accofil iz hladilnika.
- b. Preverite datum izteka roka uporabnosti zdravila na nalepki napolnjene injekcijske brizge (Uporabno do:). Ne uporabite ga, če je zadnji dan navedenega meseca že potekel ali če ga več kot 15 dni niste hranili v hladilniku oziroma je zdravilo kako drugače poteklo.
- c. Preverite videz raztopine Accofil. Tekočina mora biti bistra in brezbarvna. Če so v njej delci, je ne smete uporabiti.
- d. Da bo injiciranje manj neprijetno, pustite napolnjeno injekcijsko brizgo stati 30 minut zunaj hladilnika. Zdravila Accofil **ne smete** segrevati na kak drug način (na primer v mikrovalovni pečici ali v vroči vodi).
- e. **Temeljito si umijte roke.**
- f. Poiščite si udoben, dobro osvetljen prostor in si pripravite vse, kar boste potrebovali, tako da bo pri roki (z zdravilom Accofil napolnjeno injekcijsko brizgo in alkoholno krpico)

Kako si pripravim z zdravilom Accofil napolnjeno injekcijo?

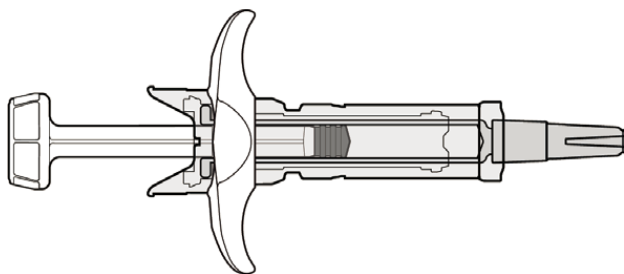
Pred injiciranjem zdravila Accofil morate narediti naslednje:

Če je napolnjena injekcijska brizga padla na trdo površino, je ne uporabljajte.

1. korak: preverite celovitost sistema

Prepričajte se, da je sistem nedotaknjen/nepoškodovan. Zdravila ne uporabljajte, če opazite poškodbe (zlom injekcijske brizge ali varnostne zaščite za iglo) ali če sestavni deli niso dobro pričvrščeni in če je varnostna zaščita za iglo pred uporabo v varnostnem položaju, kot je prikazano na sliki 9, saj to nakazuje, da je sistem že bil uporabljen. Zdravilo se praviloma ne sme uporabiti, če ni ustrezno glede na sliko 1. Če zdravilo ni ustrezno, ga zavržite v posodo za biološko nevarne snovi (ostre odpadke).

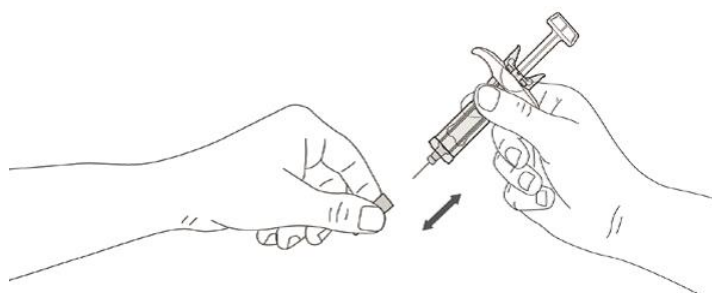
Slika 1



2. korak: odstranite pokrovček igle

- a. Odstranite zaščitni pokrovček, kot je prikazano na sliki 2. Telo varnostne zaščite za iglo primite v eno roko tako, da bo igla obrnjena stran od vas, in se ne dotikajte bata. Pokrovček igle z drugo roko potegnite z igle. Pokrovček igle po odstranitvi zavrzite v posodo za biološko nevarne snovi (ostre odpadke).
- b. V napolnjeni injekcijski brizgi lahko opazite majhen zračni mehurček. Pred injiciranjem vam zračnega mehurčka ni treba odstraniti. Injiciranje raztopine z zračnim mehurčkom je neškodljivo.
- c. V brizgi je morda več tekočine, kot je potrebujete. S pomočjo merila na telesu brizge nastavite ustrezen odmerek zdravila Accofil, ki vam ga je predpisal zdravnik. Iztisnite odvečno tekočino, tako da pritisnete bat navzgor do številke (ml) na brizgi, ki je enaka predpisanemu odmerku.
- d. Še enkrat preverite, če je v brizgi ustrezen odmerek zdravila Accofil.
- e. Zdaj lahko napolnjeno injekcijsko brizgo uporabite.

Slika 2

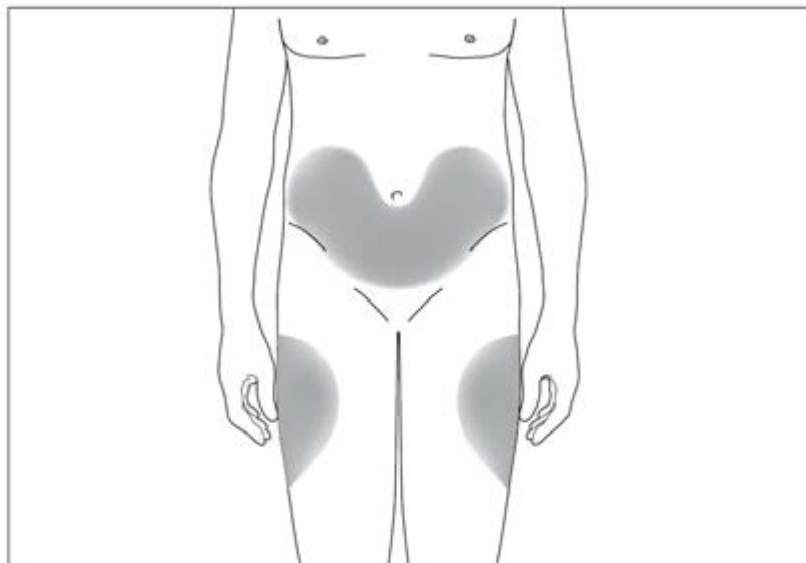


Kam naj si dam injekcijo?

Najprimernejši mesti za samoinjiciranje sta:

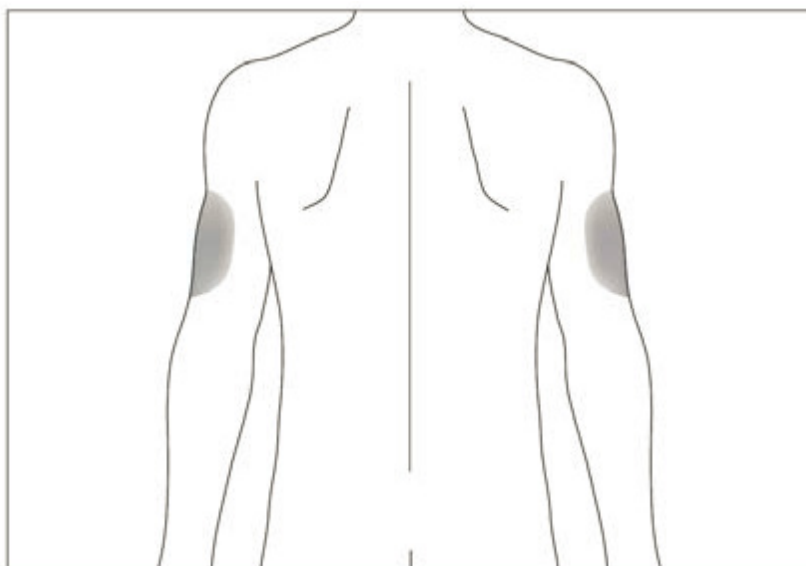
- zgornji del stegen; in
- trebuh, razen predela okrog popka (glejte sliko 3).

Slika 3



Če vam daje injekcijo kdo drug, vam jo lahko da tudi v zadnji del nadlakti (glejte sliko 4).

Slika 4



Mesto vboda spreminjajte pri vsakem injiciranju in se tako izognite bolečini na eni strani.

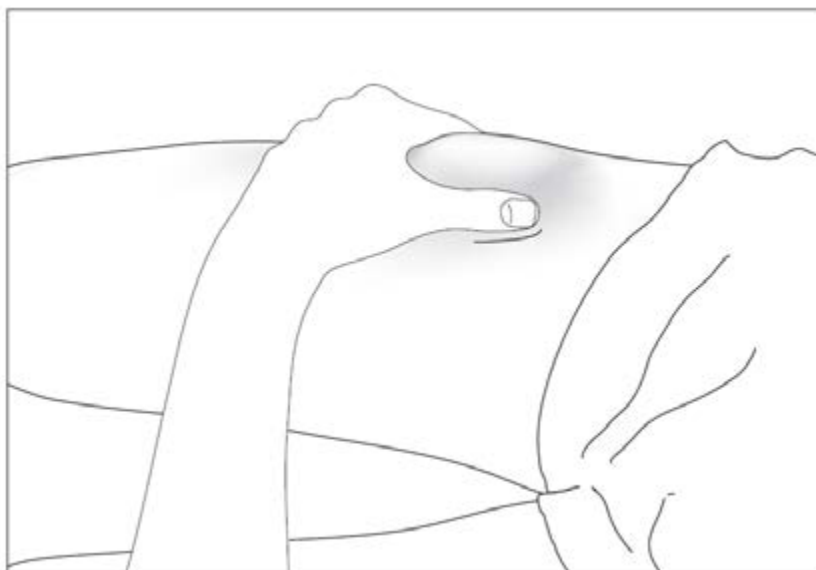
3. korak: zabodite iglo

- S palcem in kazalcem ene roke nežno primite kožo.
- Iglo z drugo roko zabodite v mesto injiciranja brez dotikanja bata brizge (pod kotom 45–90 stopinj). (glejte slike 6 in 7)

Kako naj si dam injekcijo?

Razkužite mesto injiciranja z alkoholno krpico in primite kožo s palcem in kazalcem, ne da bi jo stiskali (glejte sliko 5).

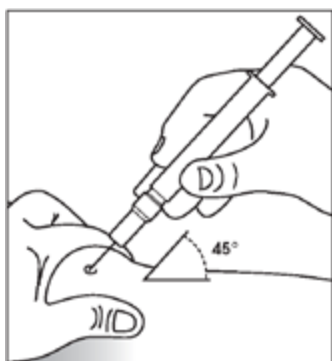
Slika 5



Napolnjena injekcijska brizga brez varnostne zaščite za iglo

- Zabodite iglo do konca v kožo, kot sta vam pokazala medicinska sestra ali zdravnik (glejte sliko 6).
- Nekoliko izvlecite bat, da preverite, da krvna žila v koži ni bila predrta. Če vidite kri v brizgi, potegnite iglo ven in jo ponovno vstavite na drugem mestu.
- Med tem ko kožo še naprej držite med palcem in kazalcem, bat počasi in enakomerno potisnite, dokler ni vbrizgan celoten odmerek, bata pa ni mogoče potisniti še naprej. Ne prenehajte pritiskati na bat!
- Injicirajte samo odmerek, ki vam ga je predpisal zdravnik.
- Ko ste raztopino vbrizgali, iglo izvlecite, medtem pa še vedno pritiskajte na bat, nato pa kožo izpustite.
- Uporabljeno injekcijsko brizgo dajte v poseben vsebnik za odlaganje. Vsako brizgo uporabite le za eno injiciranje.

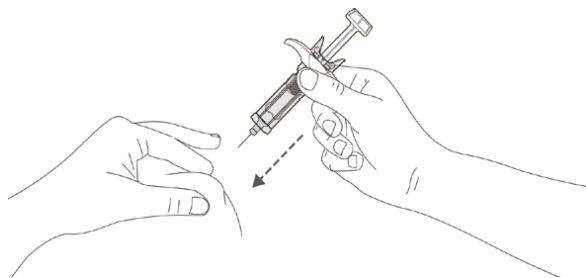
Slika 6



Napolnjena injekcijska brizga z varnostno zaščito za iglo

1. Zabodite iglo do konca v kožo, kot sta vam pokazala medicinska sestra ali zdravnik.
2. Nekoliko izvlecite bat, da preverite, da krvna žila v koži ni bila predrta. Če vidite kri v brizgi, potegnite iglo ven in jo ponovno vstavite na drugem mestu. Po navodilih spodaj si injicirajte samo odmerek, ki vam ga je predpisal zdravnik.

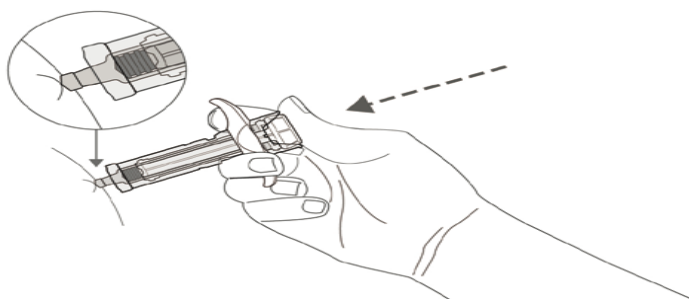
Slika 7



4. korak: injiciranje

Palec postavite na bat brizge. Bat brizge potisnite navzdol in ga na koncu injiciranja **močno pritisknite**, da zagotovite popolno izpraznitev brizge (glejte sliko 8). Kožo čvrsto držite do konca injiciranja.

Slika 8

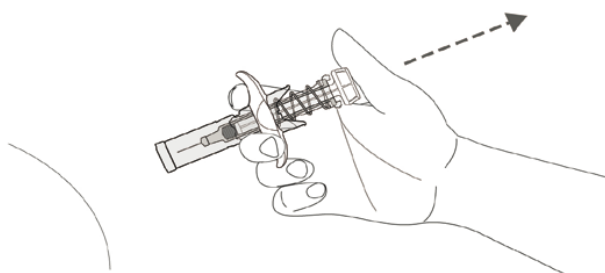


5. korak: zaščita za iglo

Varnostni sistem se aktivira, ko je bat v celoti spuščen:

- Brizgo držite na mestu in počasi dvignite palec z bata brizge.
- Bat se bo z vašim prstom pomikal navzgor in vzmet bo iglo uvlekla z mesta injiciranja v varnostno zaščito za iglo (glejte sliko 9).

Slika 9



Ne pozabite

Če imate kakršnekoli težave, naj vas ne bo strah poprositi svojega zdravnika ali medicinske sestre za pomoč in nasvet.

Odlaganje rabljenih injekcijskih brizg

Varnostna zaščita za iglo preprečuje poškodbe zaradi vboda z iglo po uporabi, tako da za odstranjevanje niso potrebni nobeni posebni previdnostni ukrepi. Brizgo zavrzite, kot vam je naročil zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt.

Če ste uporabili več zdravila Accofil, kot bi smeli

Ne povečujte odmerka, ki vam ga je predpisal zdravnik. Če menite, da ste injicirali več zdravila, kot bi smeli, se čimprej posvetujte z zdravnikom.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Accofil

Če ste izpustili injekcijo ali ste si vbrizgali premalo zdravila, se s svojim zdravnikom čim prej posvetujte o tem, kdaj morate injicirati naslednji odmerek. Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili kateri koli izpuščen odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Med zdravljenjem **takoj povejte zdravniku**:

- če se pri vas pojavi alergijska reakcija, vključno s šibkostjo, padcem krvnega tlaka, težavami z dihanjem, oteklostjo obraza (anafilaksa), kožnim izpuščajem, srbečim izpuščajem (urtikarija), oteklostjo obraza, ustnic, ust, jezika ali žrela (angioedem) in kratko sapo (dispneja).
- če se pojavi kašelj, povišana telesna temperatura ali težave z dihanjem (dispneja), je to lahko znak sindroma akutne dihalne stiske (ARDS - *Acute Respiratory Distress Syndrome*).
- če se pojavi poškodba ledvic (glomerulonefritis). Poškodbe ledvic so bile opažene pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Accofil. Če opazite zabuhlost obraza ali gležnjev, kri v urinu, rjavo obarvan urin ali če izločate manj urina kot običajno, o tem takoj obvestite zdravnika.
- če začutite bolečino v levem zgornjem delu trebuha (abdomna), bolečino pod levim delom prsnega koša ali v zgornjem predelu ramen, saj lahko te bolečine nakazujejo težave z vranico (povečanje vranice (splenomegalija) ali raztrganje vranice).
- če se zdravite zaradi hude kronične nevtropenije in imate kri v urinu (hematurija). Zdravnik bo morda redno opravljal preiskave urina, če se pri vas pojavlja ta neželeni učinek ali če v urinu odkrije beljakovine (proteinurija).
- če opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov ali kombinacijo naslednjih neželenih učinkov: otekanje ali zabuhlost, ki lahko nastopita v povezavi z zmanjšano pogostostjo uriniranja, težave z dihanjem, otekanje trebuha in občutek polnosti ter splošen občutek utrujenosti. Ti simptomi se ponavadi razvijajo zelo hitro.

Lahko gre za simptome stanja, ki se imenuje sindrom povečane prepustnosti kapilar in povzroči uhajanje krvi iz drobnih krvnih žil v vaše telo ter zahteva nujno medicinsko pomoč.

- če se pojavi kombinacija katerih koli naslednjih neželenih učinkov: povišana telesna temperatura, drgetanje ali močan občutek mraza, hiter srčni utrip, zmedenost ali dezorientiranost, zasoplost, zelo huda bolečina ali občutek nelagodja ter lepljiva ali potna koža.

Lahko gre za simptome stanja, ki se imenuje sepsa (ali zastrupitev krvi) in pomeni hudo okužbo z vnetnim odzivom celotnega telesa, ki je lahko življenjsko nevarna in zahteva nujno medicinsko pomoč.

Pogost neželeni učinek zdravila Accofil so bolečine v mišicah in kosteh (mišično-skeletne bolečine), ki jih je mogoče olajšati z jemanjem običajnih protibolečinskih zdravil (analgetikov). Pri bolnikih, pri katerih poteka presaditev matičnih celic ali kostnega mozga, se lahko pojavi bolezen presadka proti gostitelju (GvHD - *Graft versus host disease*); to je reakcija celic dajalca proti bolniku, ki prejme presadek; znaki in simptomi vključujejo izpuščaj na dlaneh ali podplatih ter razjede in vnetja v ustih, na črevesju, jetrih, koži ali očeh, pljučih, nožnici in sklepih.

Pri zdravih dajalcih matičnih celic so opazili povečanje števila belih krvnih celic (levkocitoza), zmanjšanje števila trombocitov, kar zmanjša sposobnost krvi za strjevanje (trombocitopenija), zato bo to spremljal zdravnik.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 oseb)

- bruhanje
- navzea
- neobičajno izpadanje ali tanjšanje las (alopecija)
- utrujenost (izčrpanost)
- občutljivost in otekanje sluznice prebavil, ki poteka od ust do zadnjika (sluznično vnetje)
- zmanjšanje števila trombocitov, kar zmanjša sposobnost strjevanja krvi (trombocitopenija)
- nizko število rdečih krvnih celic (anemija)
- povišana telesna temperatura (pireksija)
- glavobol
- driska

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 oseb)

- vnetje pljuč (bronhitis)
- okužba zgornjih dihal
- okužba sečil
- zmanjšan apetit
- težave s spanjem (nespečnost)
- omotica
- zmanjšana občutljivost, zlasti kože (hipestezija)
- mravljinčenje ali odrevenelost dlani ali stopal (parestezija)
- nizek krvni tlak (hipotenzija)
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- kašelj
- izkašljevanje krvi (hemoptiza)
- bolečine v ustih in žrelu (orofaringealne bolečine)
- krvavitev iz nosu (epistaksa)
- zaprtost
- bolečine v ustih
- povečanje jeter (hepatomegalija)
- kožni izpuščaj
- pordelost kože (eritem)
- mišični krči
- bolečine pri uriniranju (disurija)
- bolečine v prsnem košu
- bolečina
- splošna šibkost (astenija)
- splošno slabo počutje (malaise)
- otekanje dlani in stopal (periferni edem)
- povečanje nekaterih encimov v krvi
- spremembe v krvni kemiji
- reakcija na transfuzijo

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 oseb)

- povečanje števila belih krvnih celic (levkocitoza)
- alergijska reakcija (preobčutljivost)
- zavrnitev presajenega kostnega mozga (bolezen presadka proti gostitelju)
- visoke ravni sečne kisline v krvi, kar lahko povzroči protin (hiperurikemija) (povišane ravni sečne kisline v krvi)
- poškodovanje jeter zaradi blokade majhnih žil v jetrih (vensko-okluzivna bolezen)

- težave s pljuči, kar povzroči zasoplost (dihalna odpoved)
- oteklost in/ali tekočina v pljučih (pljučni edem)
- vnetje pljuč (intersticijska pljučna bolezen)
- nenormalni rentgenski izvidi pljuč (pljučni infiltrati)
- krvavitev iz pljuč (pljučna krvavitev)
- pomanjkanje absorpcije kisika v pljučih (hipoksija)
- izbočen kožni izpuščaj (makulopapulozni izpuščaj)
- bolezen, zaradi katere se manjša gostota kosti, ki zato postajajo šibke, krhkejše in bolj nagnjene k zlomom (osteoporoza)
- reakcije na mestu injiciranja

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 oseb)

- vnetje aorte (velike žile, ki prenaša kri od srca po telesu), glejte poglavje 2.
- hude bolečine v kosteh, prsnem košu, črevesju ali sklepih (srpastocelična anemija s krizo)
- nenadna življenjsko nevarna alergijska reakcija (anafilaktična reakcija)
- bolečine in oteklost sklepov, podobna protinu (pseudoprotin)
- spremenjen način telesnega reguliranja tekočin v telesu, ki lahko povzroči zabuhlost (motnje volumna tekočine)
- vnetje krvnih žil v koži (kožni vaskulitis)
- boleče izbočene rane vijolične barve na okončinah in včasih na obrazu in vratu z zvišano telesno temperaturo (Sweetov sindrom)
- poslabšanje revmatoidnega artritisa
- neobičajne spremembe urina
- zmanjšanje gostote kosti
- nastajanje krvnih celic izven kostnega mozga (ekstramedularna hematopoeza)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Accofil

To zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Accofil ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na zunanji ovojnini in na napolnjeni injekcijski brizgi poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C). Ne zamrzujte.

Brizgo lahko vzamete iz hladilnika in jo pustite na sobni temperaturi (pri temperaturi do 25 °C) za eno obdobje največ 15 dni, ki pa se ne sme izteči kasneje kot rok uporabnosti, naveden na ovojni. Po tem obdobju se zdravila ne sme shraniti nazaj v hladilnik in ga je potrebno zavreči.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojni za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne uporabljajte zdravila Accofil, če opazite, da je raztopina motna, obarvana ali so v njej delci.

Uporabljene igle ne pokrivajte s pokrovčkom, ker se lahko pomotoma zbodete. Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Accofil

- Učinkovina je filgrastim. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 48 M e./0,5 ml (480 mikrogramov) filgrastima v 0,5 ml, kar ustreza 0,96 mg/ml.
- Druge sestavine zdravila so koncentrirana očetna kislina, natrijev hidroksid, sorbitol (E420), polisorbit 80 in voda za injekcije.

Izgled zdravila Accofil in vsebina pakiranja

Zdravilo Accofil je bistra, brezbarvna raztopina za injiciranje ali infundiranje v napolnjeni injekcijski brizgi z merilno lestvico z 1/40 natisnjenimi oznakami od 0,1 ml do 1 ml na telesu brizge in z injekcijsko iglo. Vsaka napolnjena injekcijska brizga vsebuje 0,5 ml raztopine.

Zdravilo Accofil je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 1, 3, 5, 7 in 10 napolnjenih injekcijskih brizg, z vnaprej nameščeno varnostno zaščito za iglo ali brez nje, in alkoholne krpice.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne:

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Zdravilo Accofil ne vsebuje konzervansov. Ker obstaja tveganje mikrobne kontaminacije, so z zdravilom Accofil napolnjene brizge namenjene izključno enkratni uporabi.

Naključna do 48-urna izpostavljenost temperaturam v območju zmrzišča nima neugodnega vpliva na stabilnost zdravila Accofil. V primeru izpostavljenosti, ki presega 48 ur, ali večkratne zamrznitve zdravila Accofil NE SMETE uporabiti.

Za izboljšanje sledljivosti granulocitne kolonije spodbujajočih faktorjev je treba ime zdravila (Accofil) in številko serije uporabljenega zdravila jasno zapisati v bolniško kartoteko.

Zdravila Accofil ne smemo mešati z raztopino natrijevega klorida. Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena spodaj. Če ni razredčen v skladu s spodnjimi navodili, se razredčen filgrastim lahko adsorbira na steklene in plastične materiale.

Po potrebi lahko zdravilo Accofil razredčite v 5-odstotni glukozi. Raztopine ni nikoli priporočljivo razredčiti na končno koncentracijo, manjšo od 0,2 M e (2 µg) na mililiter.

Raztopino morate pred uporabo vizualno pregledati. Uporabljate lahko samo bistre raztopine brez delcev.

Pri bolnikih, ki se zdravijo s filgrastimom, razredčenim na koncentracije pod 1,5 M e (15 µg) na mililiter, je treba dodati humani serumski albumin (HSA) do končne koncentracije 2 mg/ml. Primer: Če je končna količina za injiciranje 20 ml, je treba vsem odmerkom filgrastima, manjšim od 30 M e (300 µg), dodati 0,2 ml humanega serumskega albumina 200 mg/ml (20 %) raztopine.

Če je razredčeno s 5-odstotno raztopino glukoze, je zdravilo Accofil kompatibilno s steklom in različnimi plastičnimi materiali, vključno s PVC, poliolefinom (kopolimerom polipropilena in polietilena) in polipropilenom.

Po redčenju

Razredčena raztopina za infundiranje ostane kemično in fizikalno stabilna še 30 ur pri temperaturi $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$. Z mikrobiološkega vidika morate zdravilo porabiti takoj. Če zdravila ne porabite takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje hranjenja pred uporabo in ti ne bi smeli trajati dlje kot 30 ur pri temperaturi $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, razen če postopek redčenja ni potekal v nadzorovanih in preverjeno aseptičnih pogojih.

Uporaba napolnjene brizge z varnostno zaščito za iglo

Varnostna zaščita za iglo po injiciranju takoj prekrije iglo in s tem ščiti pred morebitnimi poškodbami zaradi vboda. To ne vpliva na normalno uporabo brizge. Ob koncu vbrijgavanja pritisnite bat in **močno potisnite**, da se brizga izprazni. Kožo trdno držite, dokler se injiciranje ne konča. Injekcijsko brizgo držite pri miru in počasi dvignite palec z vrha bata. Bat se bo skupaj z vašim palcem premaknil navzgor, vzmet pa bo umaknila iglo z mesta injiciranja v varnostno zaščito za iglo.

Uporaba napolnjene injekcijske brizge brez varnostne zaščite za iglo

Odmerek aplicirajte po standardnem protokolu.

Če je napolnjena injekcijska brizga padla na trdo površino, je ne uporabljajte.

Odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodilo za uporabo

Accofil 12 M e/0,2 ml (0,6 mg/ml) raztopina za injiciranje ali infundiranje v napolnjeni injekcijski brizgi filgrastim

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj navodilo vsebuje

1. Kaj je zdravilo Accofil in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Accofil
3. Kako uporabljati zdravilo Accofil
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Accofil
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Accofil in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Accofil

Zdravilo Accofil je faktor rasti belih krvničk (granulocitne kolonije stimulirajoči faktor) in spada v skupino zdravil, imenovanih citokini. Faktorji rasti so beljakovine, ki se naravno proizvajajo v telesu, lahko pa jih izdelamo tudi s pomočjo biotehnologije za uporabo kot zdravilo. Zdravilo Accofil deluje tako, da spodbuja kostni mozeg, da proizvaja več belih krvnih celic.

Zmanjšanje števila belih krvnih celic (nevtropenija) se lahko pojavi zaradi več razlogov in zmanjša sposobnost vašega telesa za boj proti okužbi. Zdravilo Accofil spodbuja kostni mozeg, da hitro proizvaja nove bele krvne celice.

Zdravilo Accofil se lahko uporablja:

- za povečanje števila belih krvnih celic po zdravljenju s kemoterapijo za pomoč pri preprečevanju okužb;
- za povečanje števila belih krvnih celic po presaditvi kostnega mozga za pomoč pri preprečevanju okužb;
- pred kemoterapijo z visokimi odmerki, zato da kostni mozeg proizvede več matičnih celic, ki jih je mogoče zbrati in vam jih vrniti po zdravljenju. Te se lahko vzame od vas ali od darovalca. Matične celice se bodo nato vrstile v kostni mozeg in proizvedle krvne celice;
- za povečanje števila belih krvnih celic, če imate hudo kronično nevtropenijo, za pomoč pri preprečevanju okužb;
- pri bolnikih z napredovalo okužbo s HIV, kar bo pomagalo zmanjšati tveganje za okužbe.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Accofil

Ne uporabljajte zdravila Accofil

- če ste alergični na filgrastim ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Accofil se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

Pred začetkom zdravljenja obvestite zdravnika:

- **če imate** srpastocelično anemijo (zdravilo Accofil lahko povzroči srpastocelično krizo);
- **če imate** osteoporozo (bolezen kosti).

Takoj obvestite zdravnika, če med zdravljenjem z zdravilom Accofil opazite naslednje:

- bolečine v zgornjem delu trebuha, bolečine pod prsnim košem na levi strani ali bolečine na vrhu levega ramena (to so lahko simptomi povečanja vranice (splenomegalija) ali morebitnega raztrganja vranice);
- nenavadne krvavitve ali podplutbe (to so lahko simptomi zmanjšanja trombocitov v krvi (trombocitopenija) z zmanjšano sposobnostjo strjevanja krvi;
- nenadne znake alergije, kot so izpuščaj, srbečica ali koprivnica, zatekanje obraza, ustnic, jezika ali drugih delov telesa, kratka sapa, sopenje ali težave z dihanjem (to so lahko znaki hude alergijske reakcije oz. preobčutljivosti);
- zabuhlost obraza ali gležnjev, kri v urinu, rjavo obarvan urin ali če izločate manj urina kot običajno (glomerulonefritis).
- vnetje aorte (velike žile, ki prenaša kri od srca po telesu), o katerem so redko poročali pri bolnikih z rakom in zdravih darovalcih. Simptomi lahko vključujejo povišano telesno temperaturo, bolečine v trebuhu, slabo počutje, bolečine v hrbtu in povišane vrednosti vnetnih označevalcev. Obvestite zdravnika, če se pri vas pojavijo ti simptomi.

Izguba odziva na filgrastim

Če odziv izgubite ali ga z zdravljenjem s filgrastimom ne morete vzdrževati, bo zdravnik poiskal vzroke, vključno z ugotavljanjem, ali ste razvili protitelesa, ki nevtralizirajo delovanje filgrastima.

Zdravnik vas bo morda skrbno spremljal. Glejte poglavje 4 navodil za uporabo.

Če imate hudo kronično nevtropenijo, obstaja tveganje za razvoj raka krvi (levkemija, mielodisplastični sindrom (MDS)). O tveganjih za razvoj raka krvi in preiskavah se pogovorite z zdravnikom. Če se je pri vas razvil ali obstaja verjetnost, da se bo razvil rak krvi, zdravila Accofil ne uporabljajte, razen po navodilu zdravnika.

Če ste darovalec matičnih celic, morate biti stari od 16 do 60 let.

Posebej pozorni bodite z ostalimi zdravili, ki stimulirajo bele krvničke

Zdravilo Accofil spada v skupino zdravil, ki stimulirajo nastajanje belih krvničk. Zdravstveni delavec mora vedno natančno dokumentirati zdravilo, ki ga uporabljate.

Ostala zdravila in Accofil

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali bi lahko jemali katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Zdravila Accofil pri nosečnicah in doječih materah niso preučevali.

Jemanje zdravila Accofil med nosečnostjo ni priporočljivo.

Pomembno je, da svojega zdravnika obvestite, če:

- ste noseči ali dojite;
- mislite, da bi lahko bili noseči; ali če
- načrtujete zanositev.

Če med jemanjem zdravila Accofil zanosite, o tem obvestite svojega zdravnika.

Če vam zdravnik ne naroči drugače, morate ob uporabi zdravila Accofil prenehati dojiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Accofil lahko ima blag vpliv na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. To zdravilo lahko povzroča omotico. Priporočljivo je, da po uporabi zdravila Accofil počakate in ugotovite, kako se počutite, preden upravljate vozila ali stroje.

Zdravilo Accofil vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na napolnjeno injekcijsko brizgo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Zdravilo Accofil vsebuje sorbitol

To zdravilo vsebuje 50 mg sorbitola v vsakem ml. Sorbitol je vir fruktoze. Če imate (ali ima vaš otrok) dedno intoleranco za fruktozo, redko genetsko bolezen, vi (ali vaš otrok) ne smete dobiti tega zdravila. Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne morejo razgraditi fruktoze, kar lahko povzroči resne neželene učinke.

Preden boste dobili zdravilo, morate zdravniku povedati, da imate (ali ima vaš otrok) dedno intoleranco za fruktozo. Povedati morate tudi, če vaš otrok ne more več uživati sladke hrane ali pijače, ker mu je po njej slabo, bruha ali ima težave, kot so napihnjenost, želodčni krči ali driska.

Alergija na naravni kavčuk (lateks). Pokrovček igle na napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje suho naravno gumo (pridobljeno iz lateksa), ki lahko povzroči hudo alergijsko reakcijo.

3. Kako uporabljati zdravilo Accofil

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.

Kako se daje zdravilo Accofil in koliko ga moram vzeti

Zdravilo Accofil se običajno daje kot dnevna injekcija v tkivo tik pod kožo (znana kot subkutana injekcija). Lahko se daje tudi kot dnevna počasna injekcija v veno (znana kot intravenska infuzija). Običajni odmerek se razlikuje glede na vašo bolezen in telesno maso. Zdravnik vam bo povedal, koliko zdravila Accofil morate jemati.

Bolniki, ki jim je bil presajen kostni mozeg po kemoterapiji:

Prvi odmerek zdravila Accofil boste običajno prejeli vsaj 24 ur po kemoterapiji in vsaj 24 ur po presaditvi kostnega mozga.

Vas ali osebe, ki skrbijo za vas, lahko naučite dajati subkutane injekcije tako, da lahko nadaljujete z

zdravljenjem doma. Vendar tega ne smete poskušati, razen če vas je vaš zdravstveni delavec najprej ustrezno usposobil.

Kako dolgo bom moral/a jemati zdravilo Accofil?

Zdravilo Accofil boste morali jemati, dokler ne bo število belih krvnih celic normalno. Redno vam bodo opravljali krvne preiskave za spremljanje števila belih krvnih celic v telesu. Zdravnik vam bo povedal, kako dolgo boste morali jemati zdravilo Accofil.

Uporaba pri otrocih

Zdravilo Accofil se uporablja za zdravljenje otrok, ki prejemajo kemoterapijo ali imajo izjemno nizko število belih krvnih celic (nevtropenijo). Odmerjanje pri otrocih, ki prejemajo kemoterapijo, je enako kot pri odraslih.

Navodila za samoinjiciranje

To poglavje vsebuje podatke o tem, kako si sami injicirate zdravilo Accofil. Pomembno je, da si injekcije ne poskušate dati sami, če vas nista zdravnik ali medicinska sestra tega posebej naučila. Če ste negotovi glede samoinjiciranja ali če imate kakšna vprašanja, se za pomoč obrnite na zdravnika ali medicinsko sestro.

Kako si sami vbrizgate zdravilo Accofil?

Injekcijo si boste morali dati v tkivo tik pod kožo. Temu pravimo subkutano injiciranje. Injekcije si boste morali vsak dan dajati ob približno istem času.

Oprema, ki jo boste potrebovali

Za subkutano samoinjiciranje boste potrebovali:

- napolnjeno injekcijsko brizgo z zdravilom Accofil,
- alkoholno krpico ali podobno.

Kaj moram narediti, preden si dam subkutano injekcijo zdravila Accofil?

Pokrovček lahko z injekcijske brizge snamete šele tik pred injiciranjem.

- a. Vzemite napolnjeno injekcijsko brizgo z zdravilom Accofil iz hladilnika.
- b. Preverite datum izteka roka uporabnosti zdravila na nalepki napolnjene injekcijske brizge (Uporabno do:). Ne uporabite ga, če je zadnji dan navedenega meseca že potekel ali če ga več kot 15 dni niste hranili v hladilniku oziroma je zdravilo kako drugače poteklo.
- c. Preverite videz raztopine Accofil. Tekočina mora biti bistra in brezbarvna. Če so v njej delci, je ne smete uporabiti.
- d. Da bo injiciranje manj neprijetno, pustite napolnjeno injekcijsko brizgo stati 30 minut zunaj hladilnika. Zdravila Accofil **ne smete** segrevati na kak drug način (na primer v mikrovalovni pečici ali v vroči vodi).
- e. **Temeljito si umijte roke.**
- f. Poiščite si udoben, dobro osvetljen prostor in si pripravite vse, kar boste potrebovali, tako da bo pri roki (z zdravilom Accofil napolnjeno injekcijsko brizgo in alkoholno krpico)

Kako si pripravim z zdravilom Accofil napolnjeno injekcijo?

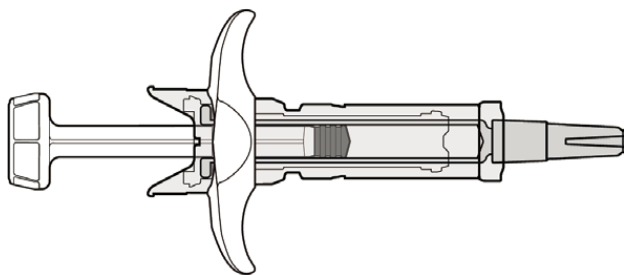
Pred injiciranjem zdravila Accofil morate narediti naslednje:

Če je napolnjena injekcijska brizga padla na trdo površino, je ne uporabljajte.

1. korak: preverite celovitost sistema

Prepričajte se, da je sistem nedotaknjen/nepoškodovan. Zdravila ne uporabljajte, če opazite poškodbe (zlom injekcijske brizge ali varnostne zaščite za iglo) ali če sestavni deli niso dobro pričvrščeni in če je varnostna zaščita za iglo pred uporabo v varnostnem položaju, kot je prikazano na sliki 9, saj to nakazuje, da je sistem že bil uporabljen. Zdravilo se praviloma ne sme uporabiti, če ni ustrezno glede na sliko 1. Če zdravilo ni ustrezno, ga zavržite v posodo za biološko nevarne snovi (ostre odpadke).

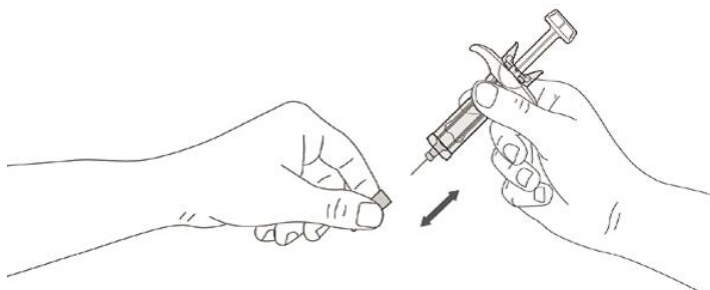
Slika 1



2. korak: odstranite pokrovček igle

- a. Odstranite zaščitni pokrovček, kot je prikazano na sliki 2. Telo varnostne zaščite za iglo primite v eno roko tako, da bo igla obrnjena stran od vas, in se ne dotikajte bata. Pokrovček igle z drugo roko potegnite z igle. Pokrovček igle po odstranitvi zavržite v posodo za biološko nevarne snovi (ostre odpadke).
- b. V napolnjeni injekcijski brizgi lahko opazite majhen zračni mehurček. Pred injiciranjem vam zračnega mehurčka ni treba odstraniti. Injiciranje raztopine z zračnim mehurčkom je neškodljivo.
- c. V brizgi je morda več tekočine, kot je potrebujete. S pomočjo merila na telesu brizge nastavite ustrezen odmerek zdravila Accofil, ki vam ga je predpisal zdravnik. Iztisnite odvečno tekočino, tako da pritisnete bat navzgor do številke (ml) na brizgi, ki je enaka predpisanemu odmerku.
- d. Še enkrat preverite, če je v brizgi ustrezen odmerek zdravila Accofil.
- e. Zdaj lahko napolnjeno injekcijsko brizgo uporabite.

Slika 2



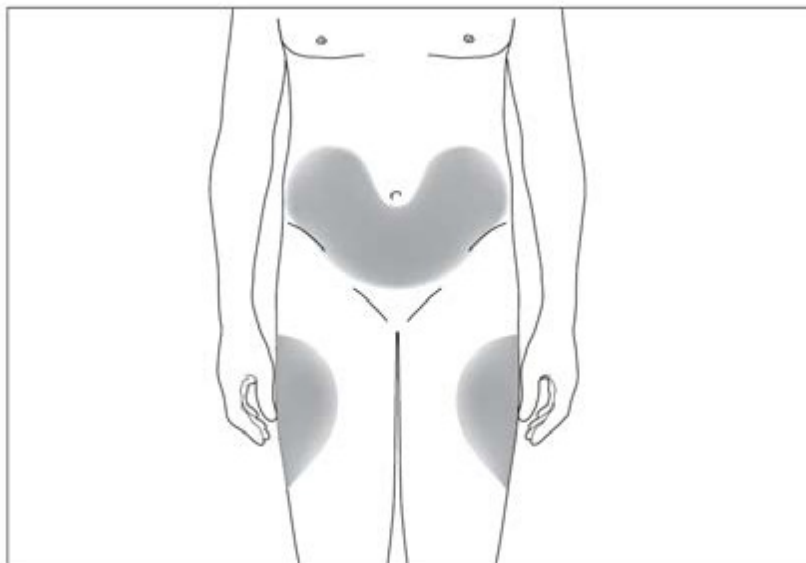
Kam naj si dam injekcijo?

Najprimernejši mesti za samoinjiciranje sta:

- zgornji del stegen; in
- trebuh, razen predela okrog popka (glejte sliko 3).

Slika 3

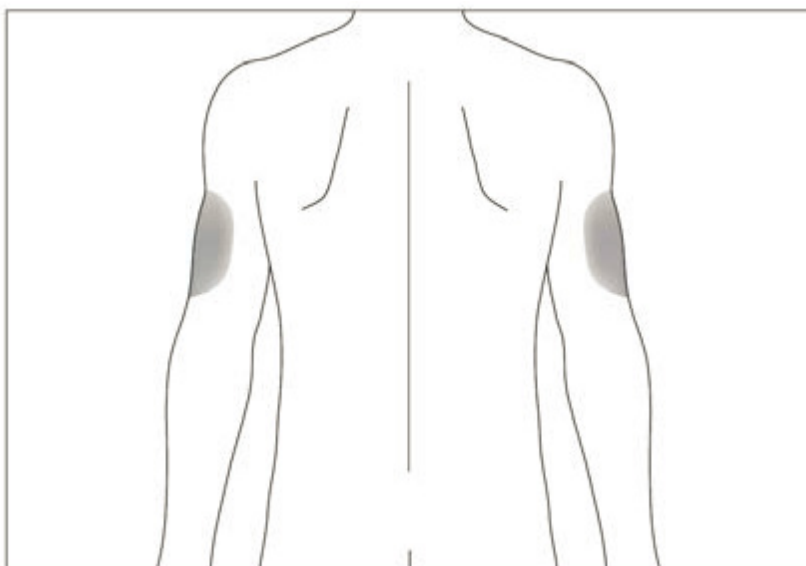
3



Če vam daje injekcijo kdo drug, vam jo lahko da tudi v zadnji del nadlakti (glejte sliko 4).

Slika 4

4



Mesto vboda spreminjajte pri vsakem injiciranju in se tako izognite bolečini na eni strani.

3. korak: zabodite iglo

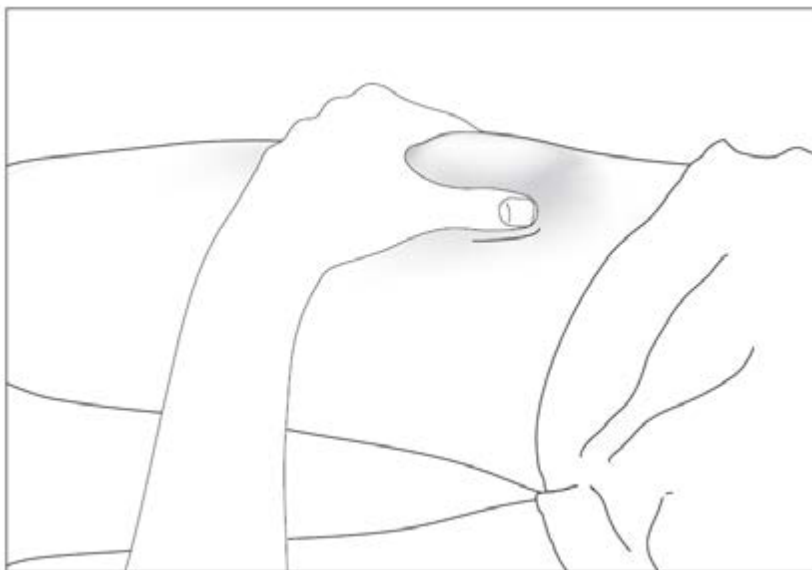
- S palcem in kazalcem ene roke nežno primite kožo.
- Iglo z drugo roko zabodite v mesto injiciranja brez dotikanja bata brizge (pod kotom 45–90 stopinj). (glejte slike 6 in 7)

Kako naj si dam injekcijo?

Razkužite mesto injiciranja z alkoholno krpico in primite kožo s palcem in kazalcem, ne da bi jo stiskali (glejte sliko 5).

Slika 5

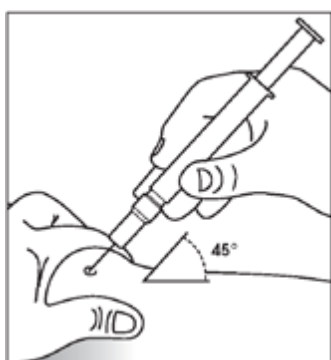
5



Napolnjena injekcijska brizga brez varnostne zaščite za iglo

- Zabodite iglo do konca v kožo, kot sta vam pokazala medicinska sestra ali zdravnik (glejte sliko 6).
- Nekoliko izvlecite bat, da preverite, da krvna žila v koži ni bila predrta. Če vidite kri v brizgi, potegnite iglo ven in jo ponovno vstavite na drugem mestu.
- Med tem ko kožo še naprej držite med palcem in kazalcem, bat počasi in enakomerno potisnite, dokler ni vbrizgan celoten odmerek, bata pa ni mogoče potisniti še naprej. Ne prenehajte pritiskati na bat!
- Injicirajte samo odmerek, ki vam ga je predpisal zdravnik.
- Ko ste raztopino vbrizgali, iglo izvlecite, medtem pa še vedno pritiskajte na bat, nato pa kožo izpustite.
- Uporabljeno injekcijsko brizgo dajte v poseben vsebnik za odlaganje. Vsako brizgo uporabite le za eno injiciranje.

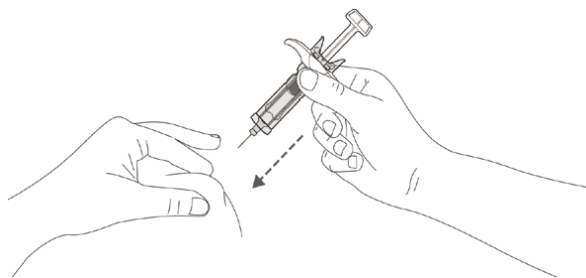
Slika 6



Napolnjena injekcijska brizga z varnostno zaščito za iglo

- Zabodite iglo do konca v kožo, kot sta vam pokazala medicinska sestra ali zdravnik.
- Nekoliko izvlecite bat, da preverite, da krvna žila v koži ni bila predrta. Če vidite kri v brizgi, potegnite iglo ven in jo ponovno vstavite na drugem mestu.
- Po navodilih spodaj si injicirajte samo odmerek, ki vam ga je predpisal zdravnik.

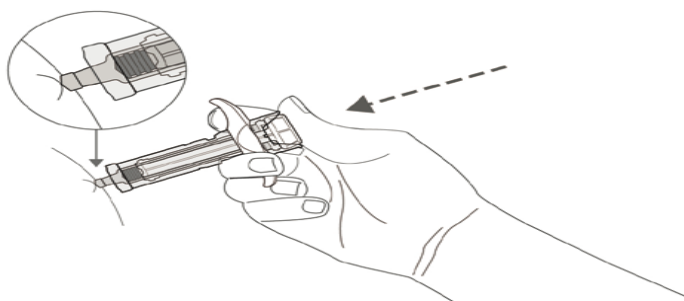
Slika 7



4. korak: injiciranje

Palec postavite na bat brizge. Bat brizge potisnite navzdol in ga na koncu injiciranja **močno pritisnite**, da zagotovite popolno izpraznitev brizge (glejte sliko 8). Kožo čvrsto držite do konca injiciranja.

Slika 8



5. korak: zaščita za iglo

Varnostni sistem se aktivira, ko je bat v celoti spuščen:

- Brizgo držite na mestu in počasi dvignite palec z bata brizge.
- Bat se bo z vašim palcem pomikal navzgor in vzmet bo iglo uvlekla z mesta injiciranja v varnostno zaščito za iglo (glejte sliko 9).

Slika 9



Ne pozabite

Če imate kakršnekoli težave, naj vas ne bo strah poprositi zdravnika ali medicinske sestre za pomoč in nasvet.

Odlaganje rabljenih injekcijskih brizg

Varnostna zaščita za iglo preprečuje poškodbe zaradi vboda z iglo po uporabi, tako da za odstranjevanje niso potrebni nobeni posebni previdnostni ukrepi. Brizgo zavrzite, kot vam je naročil zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt.

Če ste uporabili več zdravila Accofil, kot bi smeli

Ne povečujte odmerka, ki vam ga je predpisal zdravnik. Če menite, da ste injicirali več zdravila, kot bi smeli, se čimprej posvetujte z zdravnikom.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Accofil

Če ste izpustili injekcijo ali ste si vbrizgali premalo zdravila, se čim prej posvetujte s svojim zdravnikom. Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili kateri koli izpuščen odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Med zdravljenjem **takoj povejte zdravniku**:

- če se pri vas pojavi alergijska reakcija, vključno s šibkostjo, padcem krvnega tlaka, težavami z dihanjem, oteklostjo obraza (anafilaksa), kožnim izpuščajem, srbečim izpuščajem (urtikarija), oteklostjo obraza, ustnic, ust, jezika ali žrela (angioedem) in kratko sapo (dispneja).
- če se pojavi kašelj, povišana telesna temperatura ali težave z dihanjem (dispneja), je to lahko znak sindroma akutne dihalne stiske (ARDS - *Acute Respiratory Distress Syndrome*).
- če se pojavi poškodba ledvic (glomerulonefritis). Poškodbe ledvic so bile opažene pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Accofil. Če opazite zabuhlost obraza ali gležnjev, kri v urinu, rjavo obarvan urin ali če izločate manj urina kot običajno, o tem takoj obvestite zdravnika.
- če začutite bolečino v levem zgornjem delu trebuha (abdomna), bolečino pod levim delom prsnega koša ali v zgornjem predelu ramen, saj lahko te bolečine nakazujejo težave z vranico (povečanje vranice (splenomegalija) ali raztrganje vranice).
- če se zdravite zaradi hude kronične nevtropenije in imate kri v urinu (hematurija). Zdravnik bo morda redno opravljal preiskave urina, če se pri vas pojavlja ta neželeni učinek ali če v urinu odkrije beljakovine (proteinurija).
- če opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov ali kombinacijo naslednjih neželenih učinkov: otekanje ali zabuhlost, ki lahko nastopita v povezavi z zmanjšano pogostostjo uriniranja, težave z dihanjem, otekanje trebuha in občutek polnosti ter splošen občutek utrujenosti. Ti simptomi se ponavadi razvijajo zelo hitro.

Lahko gre za simptome stanja, ki se imenuje sindrom povečane prepustnosti kapilar in povzroči uhajanje krvi iz drobnih krvnih žil v vaše telo ter zahteva nujno medicinsko pomoč.

- če se pojavi kombinacija katerih koli naslednjih neželenih učinkov: povišana telesna temperatura, drgetanje ali močan občutek mraza, hiter srčni utrip, zmedenost ali dezorientiranost, zasoplost, zelo huda bolečina ali občutek nelagodja ter lepljiva ali potna koža.

Lahko gre za simptome stanja, ki se imenuje sepsa (ali zastrupitev krvi) in pomeni hudo okužbo z vnetnim odzivom celotnega telesa, ki je lahko življenjsko nevarna in zahteva nujno medicinsko pomoč.

Pogost neželeni učinek zdravila Accofil so bolečine v mišicah in kosteh (mišično-skeletne bolečine), ki jih je mogoče olajšati z jemanjem običajnih protibolečinskih zdravil (analgetikov). Pri bolnikih, pri katerih poteka presaditev matičnih celic ali kostnega mozga, se lahko pojavi bolezen presadka proti gostitelju (GvHD - *Graft versus host disease*); to je reakcija celic dajalca proti bolniku, ki prejme presadek; znaki in simptomi vključujejo izpuščaj na dlaneh ali podplatih ter razjede in vnetja v ustih, na črevesju, jetrih, koži ali očeh, pljučih, nožnici in sklepih.

Pri zdravih dajalcih matičnih celic so opazili povečanje števila belih krvnih celic (levkocitoza),

zmanjšanje števila trombocitov, kar zmanjša sposobnost krvi za strjevanje (trombocitopenija), zato bo to spremljal zdravnik.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 oseb)

- bruhanje
- navzea
- neobičajno izpadanje ali tanjšanje las (alopecija)
- utrujenost (izčrpanost)
- občutljivost in otekanje sluznice prebavil, ki poteka od ust do zadnjika (sluznično vnetje)
- zmanjšanje števila trombocitov, kar zmanjša sposobnost strjevanja krvi (trombocitopenija)
- nizko število rdečih krvnih celic (anemija)
- povišana telesna temperatura (pireksija)
- glavobol
- driska

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 oseb)

- vnetje pljuč (bronhitis)
- okužba zgornjih dihal
- okužba sečil
- zmanjšan apetit
- težave s spanjem (nespečnost)
- omotica
- zmanjšana občutljivost, zlasti kože (hipestezija)
- mravljinčenje ali odrevenelost dlani ali stopal (parestezija)
- nizek krvni tlak (hipotenzija)
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- kašelj
- izkašljevanje krvi (hemoptiza)
- bolečine v ustih in žrelu (orofaringealne bolečine)
- krvavitev iz nosu (epistaksa)
- zaprtost
- bolečine v ustih
- povečanje jeter (hepatomegalija)
- kožni izpuščaj
- pordelost kože (eritem)
- mišični krči
- bolečine pri uriniranju (disurija)
- bolečine v prsnem košu
- bolečine
- splošna šibkost (astenija)
- splošno slabo počutje (malaise)
- otekanje dlani in stopal (periferni edem)
- povečanje nekaterih encimov v krvi
- spremembe v krvni kemiji
- reakcija na transfuzijo

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 oseb)

- povečanje števila belih krvnih celic (levkocitoza)
- alergijska reakcija (preobčutljivost)
- zavrnitev presajenega kostnega mozga (bolezen presadka proti gostitelju)
- visoke ravni sečne kisline v krvi, kar lahko povzroči protin (hiperurikemija) (povišane ravni sečne kisline v krvi)
- poškodovanje jeter zaradi blokade majhnih žil v jetrih (vensko-okluzivna bolezen)
- težave s pljuči, kar povzroči zasoplost (dihalna odpoved)

- oteklost in/ali tekočina v pljučih (pljučni edem)
- vnetje pljuč (intersticijska pljučna bolezen)
- nenormalni rentgenski izvidi pljuč (pljučni infiltrati)
- krvavitev iz pljuč (pljučna krvavitev)
- pomanjkanje absorpcije kisika v pljučih (hipoksija)
- izbočen kožni izpuščaj (makulopapulozni izpuščaj)
- bolezen, zaradi katere se manjša gostota kosti, ki zato postajajo šibke, krhkejše in bolj nagnjene k zlomom (osteoporoza)
- reakcije na mestu injiciranja

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 oseb)

- vnetje aorte (velike žile, ki prenaša kri od srca po telesu), glejte poglavje 2.
- hude bolečine v kosteh, prsnem košu, črevesju ali sklepih (srpastocelična anemija s krizo)
- nenadna življenjsko nevarna alergijska reakcija (anafilaktična reakcija)
- bolečine in oteklost sklepov, podobna protinu (psevdoprotin)
- spremenjen način telesnega reguliranja tekočin v telesu, ki lahko povzroči zabuhlost (motnje volumna tekočine)
- vnetje krvnih žil v koži (kožni vaskulitis)
- boleče izbočene rane vijolične barve na okončinah in včasih na obrazu in vratu z zvišano telesno temperaturo (Sweetov sindrom)
- poslabšanje revmatoidnega artritisa
- neobičajne spremembe urina
- zmanjšanje gostote kosti
- nastajanje krvnih celic izven kostnega mozga (ekstramedularna hematopoeza)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Accofil

To zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Accofil ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na zunanji ovojnini in na napolnjeni injekcijski brizgi poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C). Ne zamrzujte.

Brizgo lahko vzamete iz hladilnika in jo pustite na sobni temperaturi (pri temperaturi do 25 °C) za eno obdobje največ 15 dni, ki pa se ne sme izteči kasneje kot rok uporabnosti, naveden na ovojni. Po tem obdobju se zdravila ne sme shraniti nazaj v hladilnik in ga je potrebno zavreči.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojni za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne uporabljajte zdravila Accofil, če opazite, da je raztopina motna, obarvana ali so v njej delci.

Uporabljene igle ne pokrivajte s pokrovčkom, ker se lahko pomotoma zbodete. Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Accofil

- Učinkovina je filgrastim. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 12 M e. (120 mikrogramov) filgrastima v 0,2 ml, kar ustreza 0,6 mg/ml.
- Druge sestavine zdravila so koncentrirana očetna kislina, natrijev hidroksid, sorbitol (E420), polisorbitat 80 in voda za injekcije.

Izgled zdravila Accofil in vsebina pakiranja

Zdravilo Accofil je bistra, brezbarvna raztopina za injiciranje ali infundiranje v napolnjeni injekcijski brizgi z merilno lestvico z 1/40 natisnjenimi oznakami od 0,1 ml do 1 ml na telesu brizge in z injekcijsko iglo. Vsaka napolnjena injekcijska brizga vsebuje 0,2 ml raztopine.

Zdravilo Accofil je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 1, 3, 5, 7 in 10 napolnjenih injekcijskih brizg, z vnaprej nameščeno varnostno zaščito za iglo ali brez nje, in alkoholne krpice.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne:

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Zdravilo Accofil ne vsebuje konzervansov. Ker obstaja tveganje mikrobne kontaminacije, so z zdravilom Accofil napolnjene brizge namenjene izključno enkratni uporabi.

Naključna do 48-urna izpostavljenost temperaturam v območju zmrzišča nima neugodnega vpliva na stabilnost zdravila Accofil. V primeru izpostavljenosti, ki presega 48 ur, ali večkratne zamrznitve zdravila Accofil NE SMETE uporabiti.

Za izboljšanje sledljivosti granulocitne kolonije spodbujajočih faktorjev je treba ime zdravila (Accofil) in številko serije uporabljenega zdravila jasno zapisati v bolniško kartoteko.

Zdravila Accofil ne smemo mešati z raztopino natrijevega klorida. Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena spodaj. Če ni razredčen v skladu s spodnjimi navodili, se razredčen filgrastim lahko adsorbira na steklene in plastične materiale.

Po potrebi lahko zdravilo Accofil razredčite v 5-odstotni glukozi. Raztopine ni nikoli priporočljivo razredčiti na končno koncentracijo, manjšo od 0,2 M e (2 µg) na mililiter.

Raztopino morate pred uporabo vizualno pregledati. Uporabljate lahko samo bistre raztopine brez delcev.

Pri bolnikih, ki se zdravijo s filgrastimom, razredčenim na koncentracije pod 1,5 M e (15 µg) na mililiter, je treba dodati humani serumski albumin (HSA) do končne koncentracije 2 mg/ml. Primer: Če je končna količina za injiciranje 20 ml, je treba vsem odmerkom filgrastima, manjšim od 30 M e (300 µg), dodati 0,2 ml humanega serumskega albumina 200 mg/ml (20%) raztopine.

Če je razredčeno s 5-odstotno raztopino glukoze, je zdravilo Accofil kompatibilno s steklom in različnimi plastičnimi materiali, vključno s PVC, poliolefinom (kopolimerom polipropilena in polietilena) in polipropilenom.

Po redčenju

Razredčena raztopina za infundiranje ostane kemično in fizikalno stabilna še 30 ur pri temperaturi $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$. Z mikrobiološkega vidika morate zdravilo porabiti takoj. Če zdravila ne porabite takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje hranjenja pred uporabo in ti ne bi smeli trajati dlje kot 30 ur pri temperaturi $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, razen če postopek redčenja ni potekal v nadzorovanih in preverjeno aseptičnih pogojih.

Uporaba napolnjene brizge z varnostno zaščito za iglo

Varnostna zaščita za iglo po injiciranju takoj prekrije iglo in s tem ščiti pred morebitnimi poškodbami zaradi vboda. To ne vpliva na normalno uporabo brizge. Ob koncu vbrijgavanja pritisnite bat in **močno potisnite**, da se brizga izprazni. Kožo trdno držite, dokler se injiciranje ne konča. Injekcijsko brizgo držite pri miru in počasi dvignite palec z vrha bata. Bat se bo skupaj z vašim palcem premaknil navzgor, vzmet pa bo umaknila iglo z mesta injiciranja v varnostno zaščito za iglo.

Uporaba napolnjene injekcijske brizge brez varnostne zaščite za iglo

Odmerek aplicirajte po standardnem protokolu.

Če je napolnjena injekcijska brizga padla na trdo površino, je ne uporabljajte.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodilo za uporabo

Accofil 70 M e/0,73 ml (0,96 mg/ml) raztopina za injiciranje ali infundiranje v napolnjeni injekcijski brizgi filgrastim

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj navodilo vsebuje

1. Kaj je zdravilo Accofil in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Accofil
3. Kako uporabljati zdravilo Accofil
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Accofil
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Accofil in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Accofil

Zdravilo Accofil je faktor rasti belih krvničk (granulocitne kolonije stimulirajoči faktor) in spada v skupino zdravil, imenovanih citokini. Faktorji rasti so beljakovine, ki se naravno proizvajajo v telesu, lahko pa jih izdelamo tudi s pomočjo biotehnologije za uporabo kot zdravilo. Zdravilo Accofil deluje tako, da spodbuja kostni mozeg, da proizvaja več belih krvnih celic

Zmanjšanje števila belih krvnih celic (nevtropenija) se lahko pojavi zaradi več razlogov in zmanjša sposobnost vašega telesa za boj proti okužbi. Zdravilo Accofil spodbuja kostni mozeg, da proizvaja nove bele krvne celice za boj proti okužbi.

Zdravilo Accofil se lahko uporablja:

- za povečanje števila belih krvnih celic po zdravljenju s kemoterapijo za pomoč pri preprečevanju okužb;
- za povečanje števila belih krvnih celic po presaditvi kostnega mozga za pomoč pri preprečevanju okužb;
- pred kemoterapijo z visokimi odmerki, zato da kostni mozeg proizvede več matičnih celic, ki jih je mogoče zbrati in vam jih vrniti po zdravljenju. Te se lahko vzame od vas ali od darovalca. Matične celice se bodo nato vrstile v kostni mozeg in proizvedle krvne celice;
- za povečanje števila belih krvnih celic, če imate hudo kronično nevtropenijo, za pomoč pri preprečevanju okužb;
- pri bolnikih z napredovalo okužbo s HIV, kar bo pomagalo zmanjšati tveganje za okužbe.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Accofil

Ne uporabljajte zdravila Accofil

- če ste alergični na filgrastim ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Accofil se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

Pred začetkom zdravljenja obvestite zdravnika:

- **če imate** srpastocelično anemijo (zdravilo Accofil lahko povzroči srpastocelično krizo);
- **če imate** osteoporozo (bolezen kosti).

Takoj obvestite zdravnika, če med zdravljenjem z zdravilom Accofil opazite naslednje:

- bolečine v zgornjem delu trebuha, bolečine pod prsnim košem na levi strani ali bolečine na vrhu levega ramena (to so lahko simptomi povečanja vranice ali morebitnega raztrganja vranice);
- nenavadne krvavitve ali podplutbe (to so lahko simptomi zmanjšanja trombocitov v krvi (trombocitopenija) z zmanjšano sposobnostjo strjevanja krvi;
- nenadne znake alergije, kot so izpuščaj, srbečica ali koprivnica, zatekanje obraza, ustnic, jezika ali drugih delov telesa, kratka sapa, sopenje ali težave z dihanjem (to so lahko znaki hude alergijske reakcije oz. preobčutljivosti);
- zabuhlost obraza ali gležnjev, kri v urinu, rjavo obarvan urin ali če izločate manj urina kot običajno (glomerulonefritis).
- vnetje aorte (velike žile, ki prenaša kri od srca po telesu), o katerem so redko poročali pri bolnikih z rakom in zdravih darovalcih. Simptomi lahko vključujejo povišano telesno temperaturo, bolečine v trebuhu, slabo počutje, bolečine v hrbtu in povišane vrednosti vnetnih označevalcev. Obvestite zdravnika, če se pri vas pojavijo ti simptomi.

Izguba odziva na filgrastim

Če odziv izgubite ali ga z zdravljenjem s filgrastimom ne morete vzdrževati, bo zdravnik poiskal vzroke, vključno z ugotavljanjem, ali ste razvili protitelesa, ki nevtralizirajo delovanje filgrastima.

Zdravnik vas bo morda skrbno spremljal. Glejte poglavje 4 navodil za uporabo.

Če imate hudo kronično nevtropenijo, obstaja tveganje za razvoj raka krvi (levkemija, mielodisplastični sindrom (MDS)). O tveganjih za razvoj raka krvi in preiskavah se pogovorite z zdravnikom. Če se je pri vas razvil ali obstaja verjetnost, da se bo razvil rak krvi, zdravila Accofil ne uporabljajte, razen po navodilu zdravnika.

Če ste darovalec matičnih celic, morate biti stari od 16 do 60 let.

Posebej pozorni bodite z ostalimi zdravili, ki stimulirajo bele krvničke

Zdravilo Accofil spada v skupino zdravil, ki stimulirajo nastajanje belih krvničk. Zdravstveni delavec mora vedno natančno dokumentirati zdravilo, ki ga uporabljate.

Ostala zdravila in Accofil

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali bi lahko jemali katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Zdravila Accofil pri nosečnicah in doječih materah niso preučevali.

Jemanje zdravila Accofil med nosečnostjo ni priporočljivo.

Pomembno je, da svojega zdravnika obvestite, če:

- ste noseči ali dojite;
- mislite, da bi lahko bili noseči; ali če
- načrtujete zanositev.

Če med jemanjem zdravila Accofil zanosite, o tem obvestite svojega zdravnika

Če vam zdravnik ne naroči drugače, morate ob uporabi zdravila Accofil prenehati dojit.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Accofil lahko ima blag vpliv na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. To zdravilo lahko povzroča omotico. Priporočljivo je, da po uporabi zdravila Accofil počakate in ugotovite, kako se počutite, preden upravljate vozila ali stroje.

Zdravilo Accofil vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na napolnjeno injekcijsko brizgo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Zdravilo Accofil vsebuje sorbitol

To zdravilo vsebuje 50 mg sorbitola v vsakem ml. Sorbitol je vir fruktoze. Če imate (ali ima vaš otrok) dedno intoleranco za fruktozo, redko genetsko bolezen, vi (ali vaš otrok) ne smete dobiti tega zdravila. Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne morejo razgraditi fruktoze, kar lahko povzroči resne neželene učinke.

Preden boste dobili zdravilo, morate zdravniku povedati, da imate (ali ima vaš otrok) dedno intoleranco za fruktozo. Povedati morate tudi, če vaš otrok ne more več uživati sladke hrane ali pijače, ker mu je po njej slabo, bruha ali ima težave, kot so napihnjenost, želodčni krči ali driska.

Alergija na naravni kavčuk (lateks). Pokrovček igle na napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje suho naravno gumo (pridobljeno iz lateksa), ki lahko povzroči hudo alergijsko reakcijo.

3. Kako uporabljati zdravilo Accofil

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.

Kako se daje zdravilo Accofil in koliko ga moram vzeti

Zdravilo Accofil se običajno daje kot dnevna injekcija v tkivo tik pod kožo (znana kot subkutana injekcija). Lahko se daje tudi kot dnevna počasna injekcija v veno (znana kot intravenska infuzija). Običajni odmerek se razlikuje glede na vašo bolezen in telesno maso. Zdravnik vam bo povedal, koliko zdravila Accofil morate jemati.

Bolniki, ki jim je bil presajen kostni mozeg po kemoterapiji

Prvi odmerek zdravila Accofil boste običajno prejeli vsaj 24 ur po kemoterapiji in vsaj 24 ur po presaditvi kostnega mozga.

Vas ali osebe, ki skrbijo za vas, lahko naučite dajati subkutane injekcije tako, da lahko nadaljujete z zdravljenjem doma. Vendar tega ne smete poskušati, razen če vas je vaš zdravstveni delavec najprej

ustrezno usposobil.

Kako dolgo bom moral/a jemati zdravilo Accofil?

Zdravilo Accofil boste morali jemati, dokler ne bo število belih krvnih celic normalno. Redno vam bodo opravljali krvne preiskave za spremljanje števila belih krvnih celic v telesu. Zdravnik vam bo povedal, kako dolgo boste morali jemati zdravilo Accofil.

Uporaba pri otrocih

Zdravilo Accofil se uporablja za zdravljenje otrok, ki prejemajo kemoterapijo ali imajo izjemno nizko število belih krvnih celic (nevtropenijo). Odmerjanje pri otrocih, ki prejemajo kemoterapijo, je enako kot pri odraslih.

Navodila za samoinjiciranje

To poglavje vsebuje podatke o tem, kako si sami injicirate zdravilo Accofil. Pomembno je, da si injekcije ne poskušate dati sami, če vas nista zdravnik ali medicinska sestra tega posebej naučila. Če ste negotovi glede samoinjiciranja ali če imate kakšna vprašanja, se za pomoč obrnite na svojega zdravnika ali medicinsko sestro.

Kako si sami vbrizgate zdravilo Accofil?

Injekcijo si boste morali dati v tkivo tik pod kožo. Temu pravimo subkutano injiciranje. Injekcije si boste morali vsak dan dajati ob približno istem času.

Oprema, ki jo boste potrebovali

Za subkutano samoinjiciranje boste potrebovali:

- napolnjeno injekcijsko brizgo z zdravilom Accofil,
- alkoholno krpico ali podobno.

Kaj moram narediti, preden si dam subkutano injekcijo zdravila Accofil?

Pokrovček lahko z injekcijske brizge snamete šele tik pred injiciranjem.

- a. Vzemite napolnjeno injekcijsko brizgo z zdravilom Accofil iz hladilnika.
- b. Preverite datum izteka roka uporabnosti zdravila na nalepki napolnjene injekcijske brizge (Uporabno do:). Ne uporabite ga, če je zadnji dan navedenega meseca že potekel ali če ga več kot 15 dni niste hranili v hladilniku oziroma je zdravilo kako drugače poteklo.
- c. Preverite videz raztopine Accofil. Tekočina mora biti bistra in brezbarvna. Če so v njej delci, je ne smete uporabiti.
- d. Da bo injiciranje manj neprijetno, pustite napolnjeno injekcijsko brizgo stati 30 minut zunaj hladilnika. Zdravila Accofil **ne smete** segrevati na kak drug način (na primer v mikrovalovni pečici ali v vroči vodi).
- e. **Temeljito si umijte roke.**
- f. Poiščite si udoben, dobro osvetljen prostor in si pripravite vse, kar boste potrebovali, tako da bo pri roki (z zdravilom Accofil napolnjeno injekcijsko brizgo in alkoholno krpico)

Kako si pripravim z zdravilom Accofil napolnjeno injekcijo?

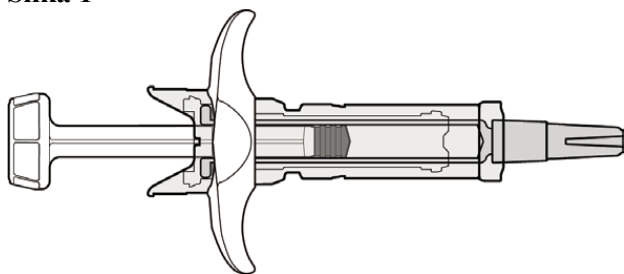
Pred injiciranjem zdravila Accofil morate narediti naslednje:

Če je napolnjena injekcijska brizga padla na trdo površino, je ne uporabljajte.

1. korak: preverite celovitost sistema

Prepričajte se, da je sistem nedotaknjen/nepoškodovan. Zdravila ne uporabljajte, če opazite poškodbe (zlom injekcijske brizge ali varnostne zaščite za iglo) ali če sestavni deli niso dobro pričvrščeni in če je varnostna zaščita za iglo pred uporabo v varnostnem položaju, kot je prikazano na sliki 9, saj to nakazuje, da je sistem že bil uporabljen. Zdravilo se praviloma ne sme uporabiti, če ni ustrezno glede na sliko 1. Če zdravilo ni ustrezno, ga zavržite v posodo za biološko nevarne snovi (ostre odpadke).

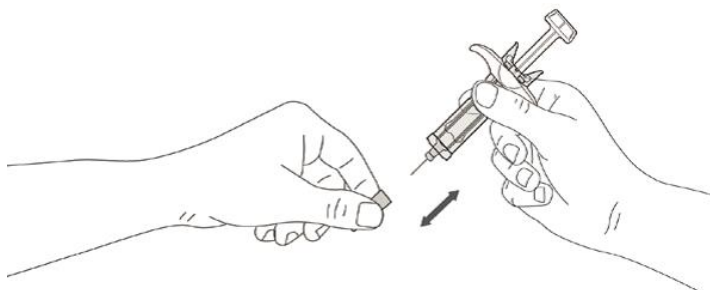
Slika 1



2. korak: odstranite pokrovček igle

- a. Odstranite zaščitni pokrovček, kot je prikazano na sliki 2. Telo varnostne zaščite za iglo primite v eno roko tako, da bo igla obrnjena stran od vas, in se ne dotikajte bata. Pokrovček igle z drugo roko potegnite z igle. Pokrovček igle po odstranitvi zavrzite v posodo za biološko nevarne snovi (ostre odpadke).
- b. V napolnjeni injekcijski brizgi lahko opazite majhen zračni mehurček. Pred injiciranjem vam zračnega mehurčka ni treba odstraniti. Injiciranje raztopine z zračnim mehurčkom je neškodljivo.
- c. V brizgi je morda več tekočine, kot je potrebujete. S pomočjo merila na telesu brizge nastavite ustrezen odmerek zdravila Accofil, ki vam ga je predpisal zdravnik. Iztisnite odvečno tekočino, tako da pritisnete bat navzgor do številke (ml) na brizgi, ki je enaka predpisanemu odmerku.
- d. Še enkrat preverite, če je v brizgi ustrezen odmerek zdravila Accofil.
- e. Zdaj lahko napolnjeno injekcijsko brizgo uporabite.

Slika 2



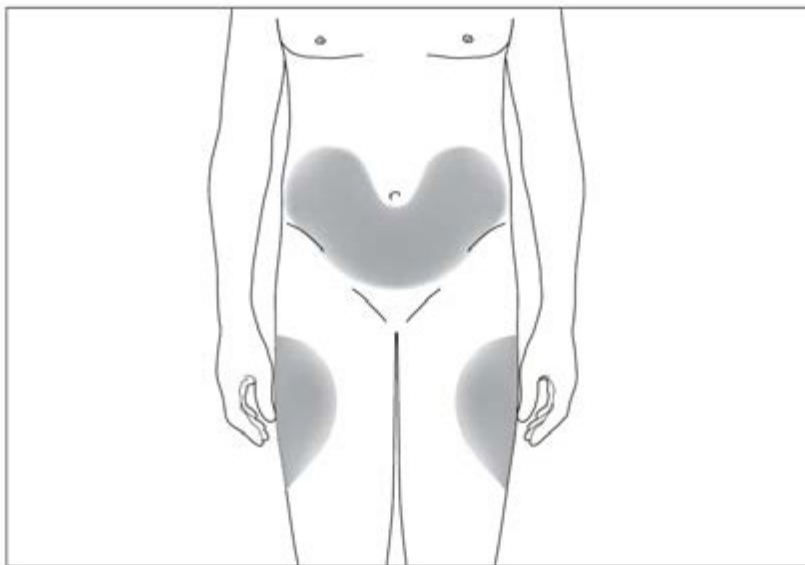
Kam naj si dam injekcijo?

Najprimernejši mesti za samoinjiciranje sta:

- zgornji del stegen; in
- trebuh, razen predela okrog popka (glejte sliko 3).

Slika 3

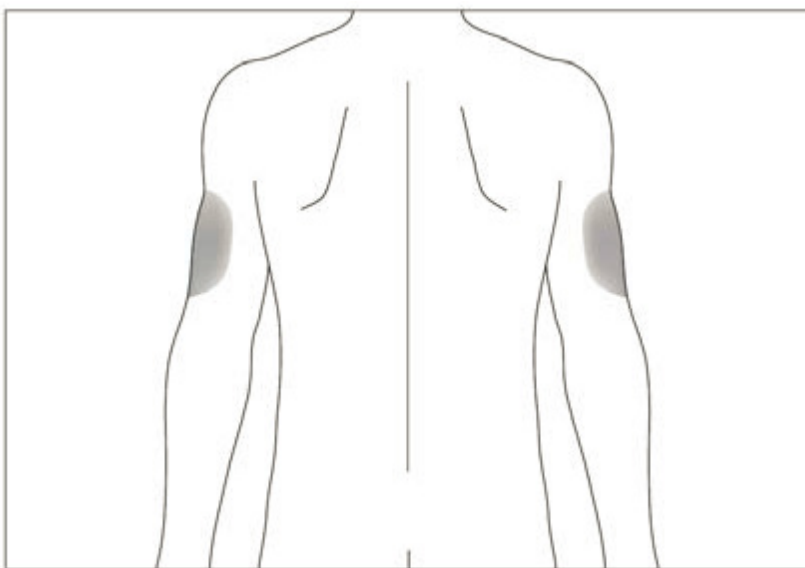
3



Če vam daje injekcijo kdo drug, vam jo lahko da tudi v zadnji del nadlakti (glejte sliko 4).

Slika 4

4



Mesto vboda spreminjajte pri vsakem injiciranju in se tako izognite bolečini na eni strani.

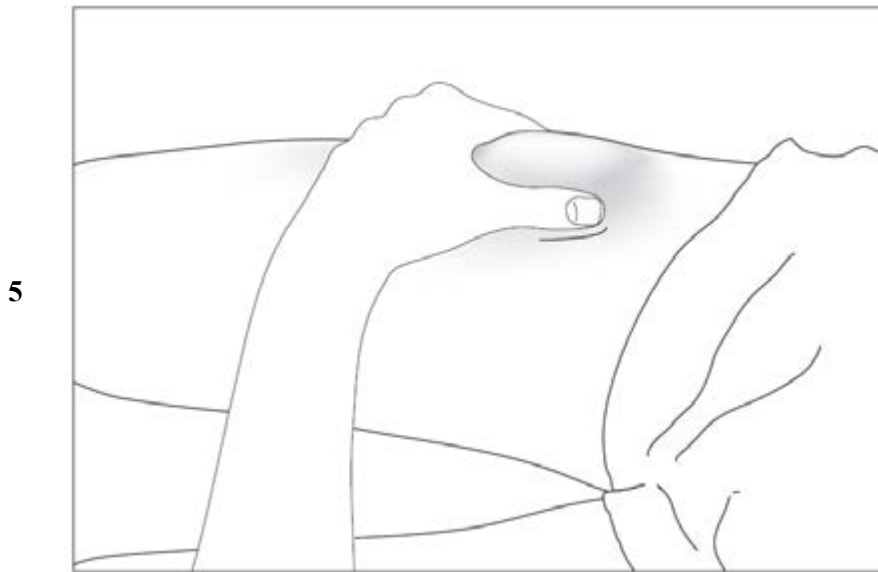
3. korak: zabodite iglo

- S palcem in kazalcem ene roke nežno primite kožo.
- Iglo z drugo roko zabodite v mesto injiciranja brez dotikanja bata brizge (pod kotom 45–90 stopinj). (glejte slike 6 in 7)

Kako naj si dam injekcijo?

Razkužite mesto injiciranja z alkoholno krpico in primite kožo s palcem in kazalcem, ne da bi jo stiskali (glejte sliko 5).

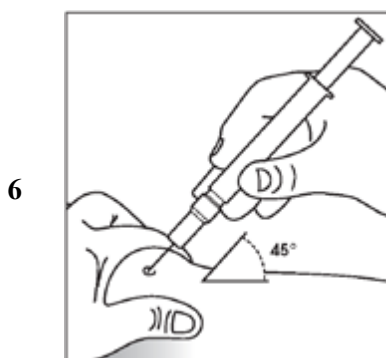
Slika 5



Napolnjena injekcijska brizga brez varnostne zaščite za iglo

- Zabodite iglo do konca v kožo, kot sta vam pokazala medicinska sestra ali zdravnik (glejte sliko 6).
- Nekoliko izvlecite bat, da preverite, da krvna žila v koži ni bila predrta. Če vidite kri v brizgi, potegnite iglo ven in jo ponovno vstavite na drugem mestu.
- Med tem ko kožo še naprej držite med palcem in kazalcem, bat počasi in enakomerno potisnite, dokler ni vbrizgan celoten odmerek, bata pa ni mogoče potisniti še naprej. Ne prenehajte pritiskati na bat!
- Injicirajte samo odmerek, ki vam ga je predpisal zdravnik.
- Ko ste raztopino vbrizgali, iglo izvlecite, medtem pa še vedno pritiskajte na bat, nato pa kožo izpustite.
- Uporabljeno injekcijsko brizgo dajte v poseben vsebnik za odlaganje. Vsako brizgo uporabite le za eno injiciranje.

Slika 6

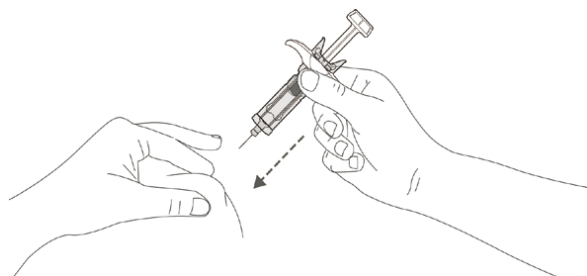


Napolnjena injekcijska brizga z varnostno zaščito za iglo

- Zabodite iglo do konca v kožo, kot sta vam pokazala medicinska sestra ali zdravnik.
- Nekoliko izvlecite bat, da preverite, da krvna žila v koži ni bila predrta. Če vidite kri v

- brizgi, potegnite iglo ven in jo ponovno vstavite na drugem mestu.
- Po navodilih spodaj si injicirajte samo odmerek, ki vam ga je predpisal zdravnik

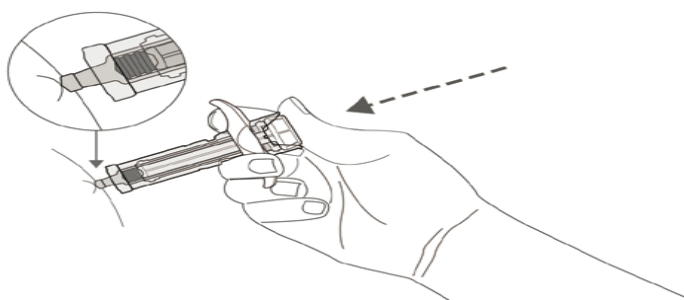
Slika 7



4. korak: injiciranje

Palec postavite na bat brizge. Bat brizge potisnite navzdol in ga na koncu injiciranja **močno pritisnite**, da zagotovite popolno izpraznitev brizge (glejte sliko 8). Kožo čvrsto držite do konca injiciranja.

Slika 8

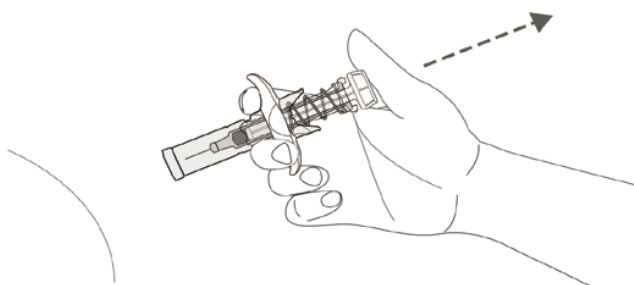


5. korak: zaščita za iglo

Varnostni sistem se aktivira, ko je bat v celoti spuščen:

- Brizgo držite na mestu in počasi dvignite palec z bata brizge.
- Bat se bo z vašim palcem pomikal navzgor in vzmet bo iglo uvlekla z mesta injiciranja v varnostno zaščito za iglo (glejte sliko 9).

Slika 9



Ne pozabite

Če imate kakršnekoli težave, naj vas ne bo strah poprositi svojega zdravnika ali medicinske sestre za pomoč in nasvet.

Odlaganje rabljenih injekcijskih brizg

Varnostna zaščita za iglo preprečuje poškodbe zaradi vboda z iglo po uporabi, tako da za odstranjevanje niso potrebni nobeni posebni previdnostni ukrepi. Brizgo zavržite, kot vam je naročil

zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt.

Če ste uporabili več zdravila Accofil, kot bi smeli

Ne povečujte odmerka, ki vam ga je predpisal zdravnik. Če ste menite, da ste injicirali več zdravila, kot bi smeli, se čimprej posvetujte z zdravnikom.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Accofil

Če ste izpustili injekcijo ali ste si vbrizgali premalo zdravila, se čim prej posvetujte s svojim zdravnikom. Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili kateri koli izpuščen odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Med zdravljenjem **takoj povejte zdravniku:**

- če se pri vas pojavi alergijska reakcija, vključno s šibkostjo, padcem krvnega tlaka, težavami z dihanjem, oteklostjo obraza (anafilaksa), kožnim izpuščajem, srbečim izpuščajem (urtikarija), oteklostjo obraza, ustnic, ust, jezika ali žrela (angioedem) in kratko sapo (dispneja).
- če se pojavi kašelj, povišana telesna temperatura ali težave z dihanjem (dispneja), je to lahko znak sindroma akutne dihalne stiske (ARDS – *Acute Respiratory Distress Syndrome*).
- če se pojavi poškodba ledvic (glomerulonefritis). Poškodbe ledvic so bile opažene pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Accofil. Če opazite zabuhlost obraza ali gležnjev, kri v urinu, rjavo obarvan urin ali če izločate manj urina kot običajno, o tem takoj obvestite zdravnika.
- če začutite bolečino v levem zgornjem delu trebuha (abdomna), bolečino pod levim delom prsnega koša ali v zgornjem predelu ramen, saj lahko te bolečine nakazujejo težave z vranico (povečanje vranice (splenomegalija) ali raztrganje vranice).
- če se zdravite zaradi hude kronične nevtropenije in imate kri v urinu (hematurija). Zdravnik bo morda redno opravljal preiskave urina, če se pri vas pojavlja ta neželeni učinek ali če v urinu odkrije beljakovine (proteinurija).
- če opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov ali kombinacijo naslednjih neželenih učinkov: otekanje ali zabuhlost, ki lahko nastopita v povezavi z zmanjšano pogostostjo uriniranja, težave z dihanjem, otekanje trebuha in občutek polnosti ter splošen občutek utrujenosti. Ti simptomi se ponavadi razvijajo zelo hitro.

Lahko gre za simptome stanja, ki se imenuje sindrom povečane prepustnosti kapilar in povzroči uhajanje krvi iz drobnih krvnih žil v vaše telo ter zahteva nujno medicinsko pomoč.

- če se pojavi kombinacija katerih koli naslednjih neželenih učinkov: povišana telesna temperatura, drgetanje ali močan občutek mraza, hiter srčni utrip, zmedenost ali dezorientiranost, zasoplost, zelo huda bolečina ali občutek nelagodja ter lepljiva ali potna koža. Lahko gre za simptome stanja, ki se imenuje sepsa (ali zastrupitev krvi) in pomeni hudo okužbo z vnetnim odzivom celotnega telesa, ki je lahko življenjsko nevarna in zahteva nujno medicinsko pomoč.

Pogost neželeni učinek zdravila Accofil so bolečine v mišicah in kosteh (mišično-skeletne bolečine), ki jih je mogoče olajšati z jemanjem običajnih protibolečinskih zdravil (analgetikov). Pri bolnikih, pri katerih poteka presaditev matičnih celic ali kostnega mozga, se lahko pojavi bolezen presadka proti gostitelju (GvHD – *Graft versus host disease*); to je reakcija celic dajalca proti bolniku, ki prejme presadek; znaki in simptomi vključujejo izpuščaj na dlaneh ali podplatih ter razjede in vnetja v ustih, na črevesju, jetrih, koži ali očeh, pljučih, nožnici in sklepih.

Pri zdravih dajalcih matičnih celic so opazili povečanje števila belih krvnih celic (levkocitoza), zmanjšanje števila trombocitov, kar zmanjša sposobnost krvi za strjevanje (trombocitopenija), zato bo

to spremljal zdravnik.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 oseb)

- bruhanje
- navzea
- neobičajno izpadanje ali tanjšanje las (alopecija)
- utrujenost (izčrpanost)
- občutljivost in otekanje sluznice prebavil, ki poteka od ust do zadnjika (sluznično vnetje)
- zmanjšanje števila trombocitov, kar zmanjša sposobnost strjevanja krvi (trombocitopenija)
- nizko število rdečih krvnih celic (anemija)
- povišana telesna temperatura (pireksija)
- glavobol
- driska

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 oseb)

- vnetje pljuč (bronhitis)
- okužba zgornjih dihal
- okužba sečil
- zmanjšan apetit
- težave s spanjem (nespečnost)
- omotica
- zmanjšana občutljivost, zlasti kože (hipestezija)
- mravljinčenje ali odrevenelost dlani ali stopal (parestezija)
- nizek krvni tlak (hipotenzija)
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- kašelj
- izkašljevanje krvi (hemoptiza)
- bolečine v ustih in žrelu (orofaringealne bolečine)
- krvavitev iz nosu (epistaksa)
- zaprtost
- bolečine v ustih
- povečanje jeter (hepatomegalija)
- kožni izpuščaj
- pordelost kože (eritem)
- mišični krči
- bolečine pri uriniranju (disurija)
- bolečine v prsnem košu
- bolečina
- splošna šibkost (astenija)
- splošno slabo počutje (malaise)
- otekanje dlani in stopal (periferni edem)
- povečanje nekaterih encimov v krvi
- spremembe v krvni kemiji
- reakcija na transfuzijo

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 oseb)

- povečanje števila belih krvnih celic (levkocitoza)
- alergijska reakcija (preobčutljivost)
- zavrnitev presajenega kostnega mozga (bolezen presadka proti gostitelju)
- visoke ravni sečne kisline v krvi, kar lahko povzroči protin (hiperurikemija) (povišane ravni sečne kisline v krvi)
- poškodovanje jeter zaradi blokade majhnih žil v jetrih (vensko-okluzivna bolezen)
- težave s pljuči, kar povzroči zasoplost (dihalna odpoved)
- oteklost in/ali tekočina v pljučih (pljučni edem)

- vnetje pljuč (intersticijska pljučna bolezen)
- nenormalni rentgenski izvidi pljuč (pljučni infiltrati)
- krvavitev iz pljuč (pljučna krvavitev)
- pomanjkanje absorpcije kisika v pljučih (hipoksija)
- izbočen kožni izpuščaj (makulopapulozni izpuščaj)
- bolezen, zaradi katere se manjša gostota kosti, ki zato postajajo šibke, krhkejše in bolj nagnjene k zlomom (osteoporoza)
- reakcije na mestu injiciranja

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 oseb)

- vnetje aorte (velike žile, ki prenaša kri od srca po telesu), glejte poglavje 2.
- hude bolečine v kosteh, prsnem košu, črevesju ali sklepih (srpastocelična anemija s krizo)
- nenadna življenjsko nevarna alergijska reakcija (anafilaktična reakcija)
- bolečine in oteklost sklepov, podobna protinu (psevdoprotin)
- spremenjen način telesnega reguliranja tekočin v telesu, ki lahko povzroči zabuhlost (motnje volumna tekočine)
- vnetje krvnih žil v koži (kožni vaskulitis)
- boleče izbočene rane vijolične barve na okončinah in včasih na obrazu in vratu z zvišano telesno temperaturo (Sweetov sindrom)
- poslabšanje revmatoidnega artritisa
- neobičajne spremembe urina
- zmanjšanje gostote kosti
- nastajanje krvnih celic izven kostnega mozga (ekstramedularna hematopoeza)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Accofil

To zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Accofil ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na zunanji ovojnini in na napolnjeni injekcijski brizgi poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C). Ne zamrzujte.

Brizgo lahko vzamete iz hladilnika in jo pustite na sobni temperaturi (pri temperaturi do 25 °C) za eno obdobje največ 15 dni, ki pa se ne sme izteči kasneje kot rok uporabnosti, naveden na ovojniini. Po tem obdobju se zdravila ne sme shraniti nazaj v hladilnik in ga je potrebno zavreči.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne uporabljajte zdravila Accofil, če opazite, da je raztopina motna, obarvana ali so v njej delci.

Uporabljene igle ne pokrivajte s pokrovčkom, ker se lahko pomotoma zbodete. Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Accofil

- Učinkovina je filgrastim. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 70 M e. (700 mikrogramov) filgrastima v 0,73 ml, kar ustreza 0,96 mg/ml.
- Druge sestavine zdravila so koncentrirana očetna kislina, natrijev hidroksid, sorbitol (E420), polisorbitat 80 in voda za injekcije.

Izgled zdravila Accofil in vsebina pakiranja

Zdravilo Accofil je bistra, brezbarvna raztopina za injiciranje ali infundiranje v napolnjeni injekcijski brizgi z merilno lestvico z 1/40 natisnjenimi oznakami od 0,1 ml do 1 ml na telesu brizge in z injekcijsko iglo. Vsaka napolnjena injekcijska brizga vsebuje 0,73 ml raztopine.

Zdravilo Accofil je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 1, 3, 5, 7 in 10 napolnjenih injekcijskih brizg, z vnaprej nameščeno varnostno zaščito za iglo ali brez nje, in alkoholne krpice.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne:

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Zdravilo Accofil ne vsebuje konzervansov. Ker obstaja tveganje mikrobne kontaminacije, so z zdravilom Accofil napolnjene brizge namenjene izključno enkratni uporabi.

Naključna do 48-urna izpostavljenost temperaturam v območju zmrzišča nima neugodnega vpliva na

stabilnost zdravila Accofil. V primeru izpostavljenosti, ki presega 48 ur, ali večkratne zamrznitve zdravila Accofil NE SMETE uporabiti.

Za izboljšanje sledljivosti granulocitne kolonije spodbujajočih faktorjev je treba ime zdravila (Accofil) in številko serije uporabljenega zdravila jasno zapisati v bolniško kartoteko.

Zdravila Accofil ne smemo mešati z raztopino natrijevega klorida. Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena spodaj. Če ni razredčen v skladu s spodnjimi navodili, se razredčen filgrastim lahko adsorbira na steklene in plastične materiale.

Po potrebi lahko zdravilo Accofil razredčite v 5-odstotni glukozi. Raztopine ni nikoli priporočljivo razredčiti na končno koncentracijo, manjšo od 0,2 M e (2 µg) na mililiter.

Raztopino morate pred uporabo vizualno pregledati. Uporabljate lahko samo bistre raztopine brez delcev.

Pri bolnikih, ki se zdravijo s filgrastimom, razredčenim na koncentracije pod 1,5 M e (15 µg) na mililiter, je treba dodati humani serumski albumin (HSA) do končne koncentracije 2 mg/ml. Primer: Če je končna količina za injiciranje 20 ml, je treba vsem odmerkom filgrastima, manjšim od 30 M e (300 µg), dodati 0,2 ml humanega serumskega albumina 200 mg/ml (20%) raztopine.

Če je razredčeno s 5-odstotno raztopino glukoze, je zdravilo Accofil kompatibilno s steklom in različnimi plastičnimi materiali, vključno s PVC, poliolefinom (kopolimerom polipropilena in polietilena) in polipropilenom.

Po redčenju

Razredčena raztopina za infundiranje ostane kemično in fizikalno stabilna še 30 ur pri temperaturi $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$. Z mikrobiološkega vidika morate zdravilo porabiti takoj. Če zdravila ne porabite takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje hranjenja pred uporabo in ti ne bi smeli trajati dlje kot 30 ur pri temperaturi med $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, razen če postopek redčenja ni potekal v nadzorovanih in preverjeno aseptičnih pogojih.

Uporaba napolnjene brizge z varnostno zaščito za iglo

Varnostna zaščita za iglo po injiciranju takoj prekrije iglo in s tem ščiti pred morebitnimi poškodbami zaradi vboda. To ne vpliva na normalno uporabo brizge. Ob koncu vbrijgavanja pritisnite bat in **močno potisnite**, da se brizga izprazni. Kožo trdno držite, dokler se injiciranje ne konča. Injekcijsko brizgo držite pri miru in počasi dvignite palec z vrha bata. Bat se bo skupaj z vašim palcem premaknil navzgor, vzmet pa bo umaknila iglo z mesta injiciranja v varnostno zaščito za iglo.

Uporaba napolnjene injekcijske brizge brez varnostne zaščite za iglo

Odmerek aplicirajte po standardnem protokolu.

Če je napolnjena injekcijska brizga padla na trdo površino, je ne uporabljajte.

Odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.