

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Accofil 30 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w ampułko-strzykawce

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 60 milionów jednostek (mln j.) (co odpowiada 600 mikrogramom [ $\mu\text{g}$ ]) filgrastymu.

Każda ampułko-strzykawka zawiera 30 mln j. (co odpowiada 300 mikrogramom filgrastymu w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań lub infuzji).

Filgrastym jest rekombinowanym metionylowanym ludzkim czynnikiem wzrostu kolonii granulocytów wytwarzanym przez *Escherichia coli* (BL21) techniką rekombinacji DNA.

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każdy ml roztworu zawiera 50 mg sorbitolu (E420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

Przejrzysty, bezbarwny roztwór.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Accofil jest wskazany w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania neutropenii z gorączką u pacjentów otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi z powodu stwierdzonego nowotworu złośliwego (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych) oraz w celu skrócenia czasu trwania neutropenii u pacjentów poddanych leczeniu mieloablacyjnemu przed przeszczepieniem szpiku, u których występuje zwiększone ryzyko przedłużonej ciężkiej neutropenii. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Accofil są podobne u dorosłych i dzieci otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi.

Accofil jest wskazany do stosowania w celu mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej (ang. peripheral blood progenitor cells, PBPC).

U dzieci lub dorosłych pacjentów z ciężką wrodzoną, cykliczną lub idiopatyczną neutropenią z bezwzględną liczbą neutrofilii (ANC)  $\leq 0,5 \times 10^9/l$  oraz ciężkimi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, długotrwałe podawanie produktu leczniczego Accofil jest wskazane w celu zwiększenia liczby neutrofilii i zmniejszenia częstości i czasu trwania objawów związanych z zakażeniem.

Accofil jest wskazany w leczeniu przewlekłej neutropenii ( $ANC \leq 1,0 \times 10^9/l$ ) u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem wirusem HIV, w celu zmniejszenia ryzyka zakażeń bakteryjnych, gdy nie można zastosować innych metod leczenia neutropenii.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Accofil należy stosować wyłącznie we współpracy ze specjalistycznym ośrodkiem onkologicznym, posiadającym doświadczenie w leczeniu czynnikiem wzrostu kolonii granulocytów (ang. granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF) oraz w leczeniu zaburzeń hematologicznych i wyposażonym w odpowiedni sprzęt diagnostyczny. Zabiegi mobilizacji i aferezy należy przeprowadzać we współpracy z ośrodkiem onkologiczno-hematologicznym, posiadającym odpowiednie doświadczenie w tej dziedzinie oraz wyposażonym w sprzęt do prawidłowego monitorowania krwiotwórczych komórek progenitorowych.

##### Dawkowanie

###### *Chemioterapia lekami cytotoksycznymi*

Zalecana dawka filgrastymu wynosi 0,5 mln j./kg mc./dobę (5 mikrogramów/kg mc./dobę). Pierwszej dawki produktu leczniczego Accofil nie należy podawać przed upływem 24 godzin od chemioterapii cytotoksycznej.

Filgrastym należy podawać codziennie, aż do ustąpienia przewidywanego nadiru neutrofilii oraz powrotu ich liczby do wartości prawidłowych. Po chemioterapii stosowanej w leczeniu guzów litych, chłoniaków i białaczek limfatycznych przewiduje się, że czas trwania leczenia spełniający wymienione wyżej kryteria wyniesie do 14 dni. Po indukcji i konsolidacji leczenia ostrej białaczki szpikowej czas trwania leczenia może być znacznie dłuższy (do 38 dni) w zależności od rodzaju, dawki i schematu chemioterapii cytotoksycznej.

U pacjentów otrzymujących chemioterapię cytotoksyczną, zazwyczaj 1 do 2 dni po rozpoczęciu leczenia filgrastymem występuje przemijające zwiększenie liczby neutrofilii. Jednak aby uzyskać trwałą reakcję kliniczną, nie należy przerywać podawania filgrastymu przed ustąpieniem przewidywanego nadiru i powrotem liczby neutrofilii do wartości prawidłowych. Przedwczesne przerwanie leczenia filgrastymem przed osiągnięciem spodziewanego nadiru neutrofilii nie jest zalecane.

###### *Pacjenci otrzymujący leczenie mieloablacyjne poprzedzające przeszczepienie szpiku*

Zalecana dawka początkowa filgrastymu wynosi 1,0 mln j./kg mc./dobę (10 mikrogramów/kg mc./dobę). Pierwszą dawkę filgrastymu należy podawać co najmniej 24 godziny po chemioterapii cytotoksycznej i co najmniej 24 godziny po infuzji szpiku kostnego.

Po ustąpieniu nadiru neutrofilii dobową dawkę filgrastymu należy dostosować w zależności od zmian liczby neutrofilii według następującego schematu:

<b>Bezwzględna liczba neutrofilii (ANC)</b>	<b>Dostosowanie dawki filgrastymu</b>
ANC > $1,0 \times 10^9/L$ przez 3 kolejne dni	Zmniejszyć do 0,5 mln j./kg mc./dobę (5 mikrogramów/kg mc./dobę)
Następnie, jeśli ANC pozostaje > $1,0 \times 10^9/L$ przez następne 3 kolejne dni	Przerwać podawanie filgrastymu
Jeśli ANC zmniejszy się do < $1,0 \times 10^9/L$ w okresie leczenia, dawkę filgrastymu należy ponownie zwiększyć zgodnie z podanymi wyżej wskazówkami	

###### *Mobilizacja komórek progenitorowych krwi obwodowej (ang. peripheral blood progenitor cells, PBPC)*

###### *Pacjenci poddawani leczeniu mielosupresyjnemu lub mieloablacyjnemu przed przeszczepem*

### *autologicznych komórek PBPC*

Zalecana dawka filgrastymu w celu mobilizacji PBPC, gdy lek stosowany jest w monoterapii, wynosi 1,0 mln j./kg mc./dobę (10 mikrogramów/kg mc./dobę) przez 5-7 kolejnych dni. Czas wykonania leukaferez: 1 lub 2 zabiegi leukaferazy w 5. i 6. dniu, są często wystarczające. W innych sytuacjach konieczne może być wykonanie dodatkowych zabiegów leukaferazy. Podawanie filgrastymu należy kontynuować aż do ostatniej leukaferazy.

Zalecana dawka filgrastymu w mobilizacji PBPC po chemioterapii mielosupresyjnej wynosi 0,5 mln j./kg mc./dobę (5 mikrogramów/kg mc./dobę), podawana codziennie począwszy od pierwszego dnia po zakończeniu chemioterapii, aż do ustąpienia przewidywanego nadiru neutrofilii oraz powrotu ich liczby do wartości prawidłowych. Leukaferezę należy przeprowadzić w okresie, gdy ANC zwiększa się z  $< 0,5 \times 10^9/L$  do  $> 5,0 \times 10^9/L$ . U pacjentów, którzy nie byli w przeszłości poddani intensywnej chemioterapii, jednorazowa leukaferaza jest często wystarczająca. W innych sytuacjach zaleca się wykonanie dodatkowych zabiegów leukaferazy.

### *Zdrowi dawcy przed alogenicznym przeszczepem PBPC*

W celu mobilizacji PBPC u zdrowych dawców filgrastym należy podawać w dawce 10 mikrogramów/kg mc./dobę przez 4-5 kolejnych dni. Leukaferezę należy rozpocząć w 5. dniu i kontynuować do 6. dnia, jeśli jest to konieczne, tak aby możliwe było pobranie  $4 \times 10^6$  komórek CD34<sup>+</sup>/kg masy ciała biorcy.

### *Pacjenci z ciężką przewlekłą neutropenią (ang. severe chronic neutropenia, SCN)*

#### *Neutropenia wrodzona*

Zalecana dawka początkowa wynosi 1,2 mln j./kg mc./dobę (12 mikrogramów/kg mc./dobę) jako dawka pojedyncza lub dawki podzielone.

#### *Neutropenia idiopatyczna lub cykliczna*

Zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mln j./kg mc./dobę (5 mikrogramów/kg mc./dobę) jako dawka pojedyncza lub dawki podzielone.

Dostosowanie dawki: Filgrastym należy podawać codziennie, aż liczba neutrofilii zwiększy się i będzie się utrzymywać na poziomie większym niż  $1,5 \times 10^9/L$ . Po uzyskaniu reakcji na leczenie należy ustalić minimalną skuteczną dawkę leku, zapewniającą utrzymanie tego poziomu. Aby utrzymać odpowiednią liczbę neutrofilii konieczne jest długotrwałe, codzienne podawanie leku. Po 1-2 tygodniach leczenia dawkę początkową można podwoić lub zmniejszyć o połowę w zależności od reakcji danego pacjenta na leczenie. Następnie dawkę można indywidualnie dostosowywać co 1-2 tygodnie tak, aby średnia liczba neutrofilii utrzymywała się pomiędzy  $1,5 \times 10^9/L$  a  $10 \times 10^9/L$ . U pacjentów z ciężkimi zakażeniami można rozważyć szybsze zwiększanie dawki. W badaniach klinicznych u 97% pacjentów z reakcją na leczenie pełna odpowiedź wystąpiła po zastosowaniu dawek  $\leq 2,4$  mln j./kg mc./dobę (24 mikrogramy/kg mc./dobę). Nie określono bezpieczeństwa długotrwałego podawania filgrastymu w dawkach większych niż 2,4 mln j./kg mc./dobę (24 mikrogramy/kg mc./dobę) u pacjentów z SCN.

### *Pacjenci zakażeni wirusem HIV*

#### *Odwrócenie neutropenii*

Zalecana dawka początkowa filgrastymu to 0,1 mln j./kg mc./dobę (1 mikrogram/kg mc./dobę) podawana codziennie i może być zwiększona maksymalnie do 0,4 mln j./kg mc./dobę (4 mikrogramy/kg mc./dobę), gdy liczba neutrofilii osiągnie wartości prawidłowe i może być utrzymana na tym poziomie ( $ANC > 2,0 \times 10^9/L$ ). W badaniach klinicznych u ponad 90% pacjentów uzyskano odpowiedź na leczenie tymi dawkami, a odwrócenie neutropenii nastąpiło średnio po 2

dniach. U niewielkiej liczby pacjentów (< 10%) w celu odwrócenia neutropenii konieczne było podanie dawek do 1,0 mln j./kg mc./dobę (10 mikrogramów/kg mc./dobę).

#### *Utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilii*

Po odwróceniu neutropenii należy ustalić minimalną skuteczną dawkę pozwalającą na utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilii. Zaleca się dostosowanie dawki początkowej i podawanie co drugą dobę 30 mln j./dobę (300 mikrogramów/dobę). Może być konieczne dalsze dostosowanie dawki w zależności od bezwzględnej liczby neutrofilii w celu utrzymania liczby neutrofilii na poziomie  $>2,0 \times 10^9/L$ . W badaniach klinicznych konieczne było podawanie dawki 30 mln j./dobę (300 mikrogramów/dobę) przez 1-7 dni w tygodniu w celu utrzymania wartości ANC  $>2,0 \times 10^9/L$ , przy medianie częstości podawania leku wynoszącej 3 dni w tygodniu. W celu utrzymania wartości ANC  $>2,0 \times 10^9/L$  może być konieczne długotrwałe podawanie leku.

#### *Szczególne grupy pacjentów*

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

W badaniach klinicznych z filgrastymem uczestniczyła niewielka liczba pacjentów w podeszłym wieku, jednak nie przeprowadzono specjalnych badań z udziałem tej grupy pacjentów i dlatego nie można podać specyficznych zaleceń dotyczących dawkowania u tych pacjentów.

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby*

Badania z zastosowaniem filgrastymu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby wykazują, że profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny jest podobny jak u pacjentów z prawidłową czynnością tych narządów. W tej sytuacji nie ma konieczności dostosowywania dawki.

##### *Stosowanie u dzieci i młodzieży z SCN i nowotworem złośliwym*

Sześćdziesiąt pięć procent pacjentów biorących udział w badaniu SCN związanym z podawaniem filgrastymu, było w wieku poniżej 18 lat.

Dane z badań klinicznych prowadzonych z udziałem dzieci i młodzieży wskazują, że bezpieczeństwo stosowania i skuteczność filgrastymu są podobne u dorosłych i dzieci otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi.

Zalecenia dotyczące dawkowania leku u dzieci i młodzieży są takie same jak u dorosłych otrzymujących mielosupresyjną chemioterapię cytotoksyczną.

#### Sposób podawania

##### *Chemioterapia lekami cytotoksycznymi*

Filgrastym można podawać codziennie we wstrzyknięciu podskórnym lub alternatywnie codziennie w 30-minutowej infuzji dożylniej po uprzednim rozcieńczeniu roztworem glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%). Dalsze instrukcje dotyczące rozcieńczania przed infuzją, patrz punkt 6.6. W większości przypadków preferowaną drogą podania jest wstrzyknięcie podskórne. Istnieją pewne dowody pochodzące z badania z zastosowaniem dawki pojedynczej, że podanie dożylne może skracać czas działania leku. Znaczenie kliniczne tej obserwacji w przypadku podawania dawek wielokrotnych jest niejasne. Wybór drogi podania produktu powinien zależeć od indywidualnej sytuacji klinicznej. W randomizowanych badaniach klinicznych stosowano podawaną podskórnie dawkę wynoszącą 23 mln j./m<sup>2</sup> pc./dobę (230 mikrogramów/m<sup>2</sup> pc./dobę) lub raczej 4 do 8,4 mikrogramów/kg mc./dobę.

##### *Pacjenci otrzymujący leczenie mieloablacyjne poprzedzające przeszczepienie szpiku*

Filgrastym jest podawany w krótkotrwałej infuzji dożylniej przez 30 minut lub w ciągłej infuzji

podskórnej lub dożylniej przez 24 godziny, w każdym przypadku po rozcieńczeniu w 20 ml roztworu glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%). Instrukcja rozcieńczenia roztworem glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) przed infuzją, patrz punkt 6.6.

#### *Pacjenci poddawani mobilizacji PBPC*

W celu mobilizacji PBPC u pacjentów poddanych leczeniu mielosupresyjnemu lub mieloablacyjnemu przed przeszczepem autologicznych PBPC, zalecana dawka filgrastymu może być podawana codziennie w postaci pojedynczego wstrzyknięcia podskórnego lub w postaci 24-godzinnej ciągłej infuzji podskórnej. W przypadku infuzji filgrastym należy rozcieńczyć w 20 ml roztworu glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%). Instrukcja rozcieńczenia roztworem glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) przed infuzją, patrz punkt 6.6.

#### *Pacjenci z SCN*

Neutropenia wrodzona, idiopatyczna lub cykliczna: Filgrastym należy podawać podskórnie w dawce pojedynczej lub w dawkach podzielonych. Filgrastym należy podawać codziennie.

#### *Pacjenci z zakażeniem wirusem HIV*

W celu odwrócenia neutropenii i utrzymania prawidłowej liczby neutrofilii u pacjentów z zakażeniem HIV, filgrastym podaje się podskórnie.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Specjalne ostrzeżenia

Filgrastymu nie należy stosować w celu zwiększenia dawki chemioterapii lekami cytotoksycznymi poza ustalone schematy dawkowania.

Filgrastymu nie należy podawać pacjentom z ciężką wrodzoną neutropenią, u których rozwinie się białaczka lub występują dowody na ewolucję cytogenetyczną białaczki.

#### Specjalne środki ostrożności u pacjentów z ostrą białaczką szpikową (ang. acute myeloid leukaemia, AML)

##### *Wzrost komórek nowotworowych*

G-CSF może pobudzać wzrost komórek szpikowych *in vitro* i podobne działania obserwuje się *in vitro* w przypadku niektórych komórek pozaszpikowych.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności filgrastymu u pacjentów z zespołem mielodysplastycznym lub przewlekłą białaczką szpikową. Dlatego filgrastym nie jest wskazany do stosowania w leczeniu tych chorób. Należy zwrócić szczególną uwagę na zróżnicowanie przemiany blastycznej w przewlekłej białaczce szpikowej od przemiany blastycznej w ostrej białaczce szpikowej.

Ze względu na ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku u pacjentów z wtórną AML, podczas podawania filgrastymu należy zachować ostrożność. Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności filgrastymu u pacjentów w wieku <55 lat z ostrą białaczką szpikową *de novo* i dobrze rokującymi zmianami cytogenetycznymi [t (8; 21), t (15; 17), i inv (16)].

##### *Inne specjalne środki ostrożności*

U pacjentów ze współistniejącymi chorobami kości o typie osteoporozy otrzymujących ciągle leczenie filgrastymem przez ponad 6 miesięcy może być wskazane kontrolowanie gęstości kości.

Po podawaniu G-CSF zgłaszano występowanie działań niepożądanych dotyczących płuc, zwłaszcza śródmiąższowego zapalenia płuc. Pacjenci z naciekami w płucach lub zapaleniem płuc w niedalekiej przeszłości mogą być w grupie większego ryzyka. Wystąpienie takich objawów płucnych, jak kaszel, gorączka i duszność wraz z objawami radiologicznymi świadczącymi o naciekach w płucach i pogorszeniem czynności płuc mogą świadczyć o rozwijającym się zespole ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (ang. Adult Respiratory Distress Syndrome, ARDS). W takich przypadkach należy przerwać podawanie filgrastymu i zastosować odpowiednie leczenie.

Wystąpienie zespołu nieszczelności naczyń włosowatych zostało zaobserwowane po podaniu czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i charakteryzuje się on hipoalbuminemią, obrzękiem i hemokoncentracją (zwiększeniem liczby erytrocytów). Pacjenci, u których wystąpiły objawy zespołu nieszczelności naczyń włosowatych, powinni być poddani uważnej obserwacji i standardowemu leczeniu objawowemu, które może się wiązać również z koniecznością intensywnej terapii (patrz punkt 4.8).

#### Szczególne środki ostrożności u pacjentów z nowotworami złośliwymi

##### *Leukocytoza*

U mniej niż 5% pacjentów otrzymujących filgrastym w dawkach większych niż 0,3 mln j./kg mc./dobę (3 µg/kg mc./dobę) obserwowano liczbę białych krwinek wynoszącą  $100 \times 10^9/L$  lub więcej. Nie zgłaszano działań niepożądanych związanych bezpośrednio z leukocytozą tego stopnia. Biorąc jednak pod uwagę ryzyko związane z ciężką leukocytozą, podczas leczenia filgrastymem należy regularnie oznaczać liczbę białych krwinek. Jeśli liczba leukocytów będzie większa niż  $50 \times 10^9/L$  po wystąpieniu przewidywanego nadiru, należy natychmiast przerwać podawanie filgrastymu. Jednak w okresie podawania filgrastymu w celu mobilizacji PBPC, należy przerwać podawanie filgrastymu lub zmniejszyć jego dawkę, jeśli liczba leukocytów będzie większa niż  $> 70 \times 10^9/L$ .

##### *Ryzyko związane ze zwiększeniem dawki chemioterapii*

Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów otrzymujących chemioterapię w dużych dawkach, ponieważ nie wykazano, by takie postępowanie dało lepsze wyniki leczenia nowotworu, a zwiększenie dawki chemioterapeutyków może prowadzić do nasilenia działań toksycznych, w tym dotyczących serca, płuc, układu nerwowego i skóry (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego poszczególnych chemioterapeutyków).

Leczenie filgrastymem w monoterapii nie wyklucza wystąpienia małopłytkowości i niedokrwistości wywołanych stosowaniem chemioterapii substancjami o działaniu mielosupresyjnym. Ze względu na możliwość zwiększenia dawki chemioterapii (np. otrzymywania pełnych dawek zgodnie z zaleconym schematem dawkowania) u pacjenta może zwiększać się ryzyko trombocytopenii i niedokrwistości. Zaleca się regularne kontrolowanie liczby płytek krwi i hematokrytu. Należy zachować szczególną ostrożność podczas monoterapii lub leczenia skojarzonego lekami chemioterapeutycznymi, o których wiadomo, że wywołują ciężką małopłytkowość.

Wykazano, że zastosowanie komórek progenitorowych krwi obwodowej zmobilizowanych filgrastymem zmniejsza nasilenie i czas trwania trombocytopenii po chemioterapii mielosupresyjnej lub mieloablacyjnej.

##### *Inne specjalne środki ostrożności*

Nie zbadano działania filgrastymu u pacjentów ze znacznie zmniejszoną liczbą mieloidalnych komórek progenitorowych. Filgrastym działa głównie na prekursorzy neutrofilii, powodując

zwiększenie liczby neutrofilii. Dlatego u pacjentów ze zmniejszoną liczbą prekursorów neutrofilii reakcja na leczenie może być słabsza (np. u osób otrzymujących intensywną radioterapię lub chemioterapię, lub u pacjentów z naciekami nowotworowymi szpiku).

U pacjentów otrzymujących chemioterapię w dużych dawkach przed przeszczepem zgłaszano niekiedy zaburzenia naczyń, w tym chorobę zarostową żył i zaburzenia objętości płynów.

Zgłaszano przypadki wystąpienia choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (ang. Graft versus Host Disease, GvHD) i zgonów u pacjentów otrzymujących G-CSF po alogenicznym przeszczepie szpiku kostnego (patrz punkt 4.8 i 5.1).

Zwiększenie aktywności krwiotwórczej szpiku w odpowiedzi na leczenie czynnikiem wzrostu było związane z przemijającymi nieprawidłowymi wynikami obrazowania kości. Należy brać to pod uwagę podczas interpretowania wyników badań obrazowych kości.

### Specjalne środki ostrożności u pacjentów poddawanych mobilizacji PBPC

#### *Mobilizacja PBPC*

Brak prospektywnych, randomizowanych badań porównujących dwie zalecane metody mobilizacji (filgrastym w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią lekami mielosupresyjnymi) w tej samej populacji pacjentów. Stopień zróżnicowania pomiędzy poszczególnymi pacjentami oraz pomiędzy wynikami badań laboratoryjnych komórek CD34<sup>+</sup> utrudnia bezpośrednie porównanie wyników różnych badań. Z tego względu trudno jest zalecić optymalną metodę. Wybór metody mobilizacji należy rozważyć w kontekście ogólnych celów leczenia dla danego pacjenta.

#### *Wcześniejsze leczenie produktami cytotoksycznymi*

U pacjentów, którzy wcześniej przebyli bardzo intensywne leczenie mielosupresyjne, może nie występować wystarczająca mobilizacja komórek PBPC, umożliwiająca uzyskanie zalecanej minimalnej liczby komórek ( $2,0 \times 10^6$  komórek CD34<sup>+</sup>/kg) lub przyspieszenia regeneracji płytek krwi w tym samym stopniu.

Niektóre leki cytotoksyczne wykazują szczególne działanie toksyczne na pulę krwiotwórczych komórek progenitorowych i mogą negatywnie wpływać na mobilizację komórek progenitorowych. Leki, takie jak melfalan, karmustyna (BCNU) i karboplatyna, podawane przez dłuższy czas przed próbami mobilizacji komórek progenitorowych, mogą zmniejszać liczbę tych komórek. Wykazano jednak, że podawanie melfalanu, karboplatyny lub karmustyny (BCNU) razem z filgrastymem powoduje skuteczną mobilizację komórek progenitorowych. Jeśli przewiduje się przeszczep komórek progenitorowych krwi obwodowej zaleca się, by zabieg mobilizacji komórek macierzystych planować na wczesnym etapie leczenia pacjenta. U tych pacjentów należy zwrócić szczególną uwagę na liczbę mobilizowanych komórek progenitorowych przed zastosowaniem chemioterapii w dużych dawkach. Jeśli liczba komórek progenitorowych jest niewystarczająca, zgodnie z podanymi wyżej kryteriami, należy rozważyć alternatywne metody leczenia bez udziału komórek progenitorowych.

#### *Ocena liczby komórek progenitorowych*

Podczas oceny liczby pobranych komórek progenitorowych u pacjentów leczonych filgrastymem należy zwrócić szczególną uwagę na metodę oceny ilościowej. Wyniki analizy liczby komórek CD34<sup>+</sup> metodą cytometrii przepływowej różnią się w zależności od dokładności zastosowanej metody liczenia komórek i dlatego zalecenia dotyczące liczby komórek ustalone na podstawie wyników badań uzyskanych w innych laboratoriach należy interpretować z zachowaniem ostrożności.

Analiza statystyczna związku pomiędzy liczbą przeszczepionych komórek CD34<sup>+</sup> a szybkością regeneracji płytek krwi po chemioterapii w dużych dawkach wskazuje na istnienie złożonej, lecz ciągłej zależności.

Zalecenie minimalnej liczby  $\geq 2,0 \times 10^6$  komórek CD34<sup>+</sup>/kg zostało sformułowane na podstawie opublikowanych wyników doświadczeń opisujących zadowalającą odnowę hematologiczną. Uzyskanie większej liczby komórek niż to minimum wydaje się korelować z szybszą regeneracją, a mniejszej liczby - z wolniejszą regeneracją.

#### Specjalne środki ostrożności u zdrowych dawców poddanych mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej

Mobilizacja PBPC nie zapewnia bezpośrednich korzyści klinicznych dla zdrowych dawców i należy ją rozważyć wyłącznie w przypadku alogenicznego przeszczepu komórek macierzystych.

Mobilizację PBPC należy rozważyć wyłącznie u dawców, którzy spełniają prawidłowe kliniczne i laboratoryjne kryteria dla dawców komórek macierzystych. Należy zwrócić szczególną uwagę na wyniki badań hematologicznych i choroby zakaźne. Nie oceniono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności filgrastymu u zdrowych dawców w wieku poniżej 16 lat lub powyżej 60 lat.

U 35% badanych pacjentów obserwowano przemijającą małopłytkowość (płytki krwi  $< 100 \times 10^9/L$ ) po podaniu filgrastymu i wykonaniu leukaferazy. Wśród tych pacjentów zgłoszono dwa przypadki, w których liczba płytek krwi wyniosła  $< 50 \times 10^9/L$ , co przypisywano zabiegowi leukaferazy. Jeśli konieczne jest wykonanie więcej niż jednego zabiegu leukaferazy, należy zwrócić szczególną uwagę na dawców z liczbą płytek krwi  $< 100 \times 10^9/L$  przed wykonaniem leukaferazy; w zasadzie leukaferazy nie należy przeprowadzać, jeśli liczba płytek krwi wynosi  $< 75 \times 10^9/L$ .

Leukaferazy nie należy wykonywać u dawców, którzy przyjmują leki przeciwzakrzepowe ani u osób, u których stwierdzono zaburzenia hemostazy. Podawanie filgrastymu należy przerwać lub zmniejszyć jego dawkę, jeśli liczba białych krwinek zwiększy się do wartości  $> 70 \times 10^9/L$ . Dawców otrzymujących czynniki wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) w celu mobilizacji PBPC należy kontrolować do czasu powrotu do normy parametrów hematologicznych.

U zdrowych dawców po zastosowaniu G-CSF obserwowano przemijające zmiany cytogenetyczne. Znaczenie tych zmian dla rozwoju nowotworów złośliwych krwi nie jest znane. Nie można jednak wykluczyć ryzyka pobudzenia złośliwego klonu mieloidalnego. Zaleca się, by ośrodek wykonujący aferazę prowadził systematyczną rejestrację i monitorowanie dawców komórek macierzystych przynajmniej przez 10 lat, kontrolując w ten sposób długoterminowe bezpieczeństwo stosowania.

Po podaniu G-CSF u zdrowych dawców i pacjentów obserwowano często, chociaż na ogół przebiegające bezobjawowo powiększenie śledziony i rzadko pęknięcie śledziony. Niektóre przypadki pęknięć śledziony kończyły się zgonem. Dlatego należy starannie monitorować wielkość śledziony (np. podczas badania klinicznego, badaniem ultrasonograficznym). Należy wziąć pod uwagę możliwość pęknięcia śledziony u dawców i (lub) pacjentów zgłaszających ból w lewej górnej części brzucha lub w górnej części ramienia.

U zdrowych dawców często obserwowano duszność, a także inne działania niepożądane dotyczące płuc (krwioplucie, krwotok płucny, nacieki w płucach oraz niedotlenienie krwi), które obserwowano niezbyt często. W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia działań niepożądanych dotyczących płuc należy rozważyć przerwanie leczenia filgrastymem oraz udzielić odpowiedniej pomocy medycznej.

#### Specjalne środki ostrożności u biorców alogenicznych PBPC zmobilizowanych filgrastymem

Obecnie dostępne dane wskazują, że interakcje immunologiczne pomiędzy alogenicznym przeszczepem PBPC a biorcą mogą mieć związek ze zwiększonym – w porównaniu do przeszczepu szpiku kostnego – ryzykiem ostrej i przewlekłej choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” GvHD.

#### Specjalne środki ostrożności u pacjentów z SCN

##### *Morfologia krwi*



Należy ściśle kontrolować liczbę płytek krwi, zwłaszcza w pierwszych kilku tygodniach leczenia filgrastymem. Jeśli u pacjenta wystąpi małopłytkowość, tzn. utrzymujące się zmniejszenie liczby płytek krwi do wartości  $< 100\ 000/\text{mm}^3$ , należy rozważyć czasowe przerwanie podawania filgrastymu lub zmniejszenie jego dawki.

Występują również inne zmiany dotyczące komórek krwi, w tym niedokrwistość i przemijające zwiększenie liczby komórek progenitorowych mieloidalnych, co powoduje konieczność ścisłej kontroli liczby komórek.

#### *Przekształcenie w białaczkę lub zespół mielodysplastyczny*

Należy zachować szczególną ostrożność podczas diagnozowania ciężkich przewlekłych neutropenii, różnicując je od innych zaburzeń układu krwiotwórczego, takich jak niedokrwistość aplastyczna, mielodysplazja i białaczka szpikowa. Przed leczeniem należy wykonać pełną morfologię krwi z rozmazem i określeniem liczby płytek oraz mielogram i badanie kariotypu.

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z SCN leczonych filgrastymem odnotowano niewielką częstość występowania (około 3%) zespołów mielodysplastycznych (ang. myelodysplastic syndromes, MDS) lub białaczki. Obserwacja ta dotyczyła wyłącznie pacjentów z wrodzoną neutropenią. MDS i białaczki są naturalnym powikłaniem choroby podstawowej, a ich związek z leczeniem filgrastymem jest niepewny. W podgrupie około 12% pacjentów z prawidłowym wynikiem badań cytogenetycznych przed rozpoczęciem leczenia, powtórne rutynowe badanie wykazało nieprawidłowości, w tym monosomię 7. Jeśli u pacjentów z SCN badania wykazą nieprawidłowości cytogenetyczne, należy dokonać uważnej oceny ryzyka względem korzyści związanych z kontynuowaniem leczenia filgrastymem; podawanie filgrastymu należy przerwać, jeśli wystąpi MDS lub białaczka. Obecnie nie jest jasne, czy długotrwałe leczenie pacjentów z SCN predysponuje do wystąpienia nieprawidłowości cytogenetycznych, przejścia w MDS lub białaczkę. Zaleca się regularne morfologiczne i cytogenetyczne badania szpiku kostnego (co około 12 miesięcy).

#### *Inne specjalne środki ostrożności*

Należy wykluczyć takie przyczyny przemijającej neutropenii, jak zakażenia wirusowe.

Powiększenie śledziony jest bezpośrednim następstwem leczenia filgrastymem. Udokumentowano palpacyjnie wyczuwalne powiększenie śledziony u trzydziestu jeden procent (31%) pacjentów biorących udział w badaniach. Zwiększenie objętości, mierzonej w badaniach radiograficznych, występowało na wczesnym etapie leczenia filgrastymem, a podczas późniejszego okresu leczenia osiągało plateau. Zmniejszenie dawki powodowało spowolnienie lub zatrzymanie dalszego powiększania śledziony, a u 3% pacjentów konieczne było wykonanie splenektomii. Należy regularnie oceniać wielkość śledziony. Badanie palpacyjne jamy brzusznej powinno być wystarczające dla wykrycia nieprawidłowego powiększenia śledziony.

U niewielkiej liczby pacjentów występował krwimocz i (lub) białkomocz. Z tego względu należy regularnie wykonywać badanie moczu.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u noworodków i pacjentów z neutropenią autoimmunologiczną.

#### Specjalne środki ostrożności u pacjentów zakażonych wirusem HIV

##### *Morfologia krwi*

Należy ściśle kontrolować ANC, zwłaszcza podczas kilku pierwszych tygodni leczenia filgrastymem. U niektórych pacjentów następuje bardzo szybka reakcja na leczenie, ze znacznym zwiększeniem liczby neutrofilów po podaniu początkowej dawki filgrastymu. Zaleca się, by przez pierwsze 2-3 dni podawania filgrastymu codziennie oznaczać ANC. W późniejszym okresie zaleca się, by ANC było

oznaczane co najmniej dwa razy w tygodniu przez pierwsze dwa tygodnie, a następnie raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie w okresie leczenia podtrzymującego. Podczas stosowania przerywanych dawek wynoszących 30 mln j. (300 mikrogramów) filgrastymu na dobę mogą z czasem wystąpić znaczne wahania ANC. Aby stwierdzić wartości minimalne lub nadir ANC u danego pacjenta, zaleca się pobieranie krwi do badań bezpośrednio przed podaniem zaplanowanej dawki filgrastymu.

#### *Ryzyko związane ze zwiększeniem dawki leków mielosupresyjnych*

Leczenie filgrastymem w monoterapii nie wyklucza wystąpienia trombocytopenii i niedokrwistości wywołanych przyjmowaniem leków mielosupresyjnych. Ze względu na możliwość podawania większych dawek lub większej liczby tych produktów leczniczych podczas leczenia filgrastymem u pacjenta może zwiększać się ryzyko małopłytkowości i niedokrwistości. Zaleca się regularne kontrolowanie morfologii krwi (patrz wyżej).

#### *Zakażenia i nowotwory złośliwe powodujące mielosupresję*

Neutropenia może być spowodowana naciekaniem szpiku przez zakażenia oportunistyczne, takie jak zakażenia wywołane przez *Mycobacterium avium complex* lub przez nowotwory złośliwe, takie jak chłoniaki. U pacjentów z zakażeniami lub nowotworami złośliwymi naciekającymi szpik kostny, oprócz podawania filgrastymu w leczeniu neutropenii należy rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia choroby podstawowej. Nie określono w dobrym stopniu wpływu filgrastymu na neutropenię wywołaną zakażeniami lub nowotworami złośliwymi naciekającymi szpik kostny.

#### Specjalne środki ostrożności u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową

U pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową zgłaszano występowanie przełomów sierpowatokrwinkowych, prowadzących w niektórych przypadkach do zgonu. Lekarze powinni starannie rozważyć zastosowanie filgrastymu u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową, a decyzję podjąć po dokonaniu uważnej oceny potencjalnego ryzyka względem korzyści.

#### Wszyscy pacjenci

Produkt leczniczy Accofil zawiera sorbitol (E420) jako substancję pomocniczą w stężeniu wynoszącym 50 mg/ml. Nie stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

Oślonka na igłę w ampułko-strzykawkę zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu), która może powodować reakcje alergiczne.

W celu poprawy identyfikacji czynników wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF), w dokumentacji pacjenta należy wyraźnie zapisać nazwę handlową podawanego produktu leczniczego.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie określono ostatecznie bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności filgrastymu podawanego w tym samym dniu co chemioterapia cytotoksyczna o działaniu mielosupresyjnym. Biorąc pod uwagę wrażliwość szybko dzielących się komórek mieloidalnych na chemioterapię cytotoksyczną o działaniu mielosupresyjnym, nie zaleca się stosowania filgrastymu w okresie od 24 godzin przed rozpoczęciem i do 24 godzin po zakończeniu chemioterapii. Wstępne dane pochodzące od niewielkiej liczby pacjentów leczonych jednocześnie filgrastymem i 5-fluorouracylem wskazują, że może dojść do nasilenia neutropenii.

Dotychczas nie przeprowadzono jeszcze badań klinicznych dotyczących możliwych interakcji z innymi krwiotwórczymi czynnikami wzrostu i cytokinami.

Lit sprzyja uwalnianiu neutrofilii i dlatego może nasilać działanie filgrastymu. Chociaż nie przeprowadzono jeszcze formalnych badań nad tą interakcją, brak dowodów na jej szkodliwość.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania filgrastymu u kobiet w ciąży. Istnieją doniesienia w literaturze o przenikaniu filgrastymu przez łożysko u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję ze zwiększoną częstością występowania utraty zarodków u królików, jednak nie obserwowano wad rozwojowych. Chociaż badania na szczurach i królikach nie dostarczyły dowodów na teratogenne działanie filgrastymu, możliwe zagrożenie dla ludzi jest nieznane. Filgrastymu nie stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

### Karmienie piersią

W piśmiennictwie dostępne są dane wskazujące, że filgrastym lub inne czynniki wzrostu kolonii granulocytów przenikają do mleka ludzkiego. Nie badano przenikania filgrastymu do mleka zwierząt. Nie zaleca się stosowania filgrastymu u kobiet karmiących piersią.

### Płodność

Wpływ filgrastymu na płodność ludzi jest nieznany.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Accofil ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zaleca się ostrożność podczas prowadzenia samochodu lub obsługiwanie maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z nowotworem złośliwym, leczonych filgrastymem, najczęstszym działaniem niepożądanym był ból mięśniowo-szkieletowy o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, występujący odpowiednio u 10% i u 3% pacjentów.

Zgłaszano również występowanie choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (ang. Graft versus Host Disease, GvHD).

W mobilizacji PBPC u zdrowych dawców najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym był ból mięśniowo-szkieletowy. U dawców obserwowano leukocytozę, a po podaniu filgrastymu i wykonaniu leukaferazy u dawców obserwowano również małopłytkowość. Zgłaszano również występowanie powiększenia śledziony i pęknięcia śledziony. Niektóre przypadki pęknięć śledziony kończyły się zgonem.

U pacjentów z SCN najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z filgrastymem były ból kości, ogólny ból mięśniowo-szkieletowy i powiększenie śledziony. U pacjentów z neutropenią wrodzoną, leczonych filgrastymem, wystąpiły zespoły mielodysplastyczne (MDS) lub białaczka (patrz punkt 4.4).

Zespół nieszczelności naczyń włosowatych, który może zagrażać życiu w przypadku opóźnionego leczenia, jest rzadko występującym (od  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) zaburzeniem pojawiającym się u pacjentów cierpiących na nowotwory poddawanych chemioterapii oraz zdrowych dawców podczas mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej w następstwie podania czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów (patrz punkty 4.4. i 4.8).

W badaniach klinicznych dotyczących podawania filgrastymu pacjentom zakażonym wirusem HIV

działaniami niepożądanymi, konsekwentnie uważanymi za związane z podawaniem filgrastymu, były bóle mięśniowo-szkieletowe, ból kości i ból mięśni.

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Dane w tabelach poniżej opisują działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych i w zgłoszeniach spontanicznych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Dane są przedstawione oddzielnie dla pacjentów z nowotworem złośliwym, dla mobilizacji PBPC u zdrowych dawców, pacjentów z SCN i pacjentów z zakażeniem wirusem HIV, odzwierciedlając różne profile działań niepożądanych w tych populacjach.

Ocena działań niepożądanych uwzględnia następujące dane dotyczące częstości występowania:

Bardzo często:  $\geq 1/10$

Często:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$

Niezbyt często:  $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$

Rzadko:  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$

Bardzo rzadko:  $< 1/10\ 000$

Nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

#### *Pacjenci z nowotworem złośliwym*

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Przełom sierpowatokrwinkowy <sup>a</sup>		
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość na lek <sup>a</sup>	Choroba „przeszczep przeciwko gospodarzowi” <sup>b</sup>		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi  Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi  Zmniejszenie łaknienia <sup>a</sup>		Dna rzekoma <sup>b</sup>		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy <sup>a</sup>				
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie tętnicze	Choroba zarostowa żył <sup>d</sup>  Zaburzenia objętości płynów  Zespół nieszczelności		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
			naczyń włosowatych <sup>a</sup>		
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	Ból jamy ustnej i gardła <sup>a</sup> Kaszel <sup>a</sup> Duszność	Krwiopłucie <sup>c</sup>	Zespół ostrej niewydolności oddechowej <sup>a</sup>  Niewydolność oddechowa <sup>a</sup>  Obrzęk płuc <sup>a</sup>  Śródmiąższowa choroba płuc <sup>a</sup>  Nacieki w płucach <sup>a</sup>  Krwotok płucny		
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Biegunka <sup>a</sup> Wymioty <sup>a</sup> Zaparcia <sup>a</sup> Nudności <sup>a</sup>				
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy  Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi				
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Wysypka <sup>a</sup> Łysienie <sup>a</sup>		Zespół Sweeta  Zapalenie naczyń krwionośnych skóry <sup>a</sup>		
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Ból mięśniowo-szkieletowy <sup>c</sup>		Nasilenie objawów reumatoidalnego zapalenia stawów		
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		Ból podczas oddawania moczu	Nieprawidłowe parametry moczu		
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Oslabienie <sup>a</sup> Zmęczenie <sup>a</sup> Zapalenie błony śluzowej <sup>a</sup>	Ból w klatce piersiowej <sup>a</sup>	Ból <sup>a</sup>		

<sup>a</sup>Patrz punkt 4.8 – Opis wybranych działań niepożądanych leku

<sup>b</sup>Zgłaszano przypadki wystąpienia GvHD i zgonów u pacjentów po alogenicznym przeszczepie szpiku

kostnego (patrz punkt 4.8 – Opis wybranych działań niepożądanych leku)

<sup>c</sup>Obejmuje ból kości, ból pleców, ból stawów, ból mięśni, ból kończyn, ból mięśniowo-szkieletowy, mięśniowo-szkieletowy ból w klatce piersiowej, ból karku

<sup>d</sup>Przypadki obserwowano po wprowadzeniu filgrastymu do obrotu u pacjentów poddawanych przeszczepowi szpiku kostnego lub mobilizacji PBPC

<sup>e</sup>Przypadki obserwowano podczas badań klinicznych filgrastymu

*Mobilizacja PBPC u zdrowych dawców*

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość Leukocytoza	Powiększenie śledziony	Pęknięcie śledziony		
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcja anafilaktyczna		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi	Hiperurykemia  (zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi)		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy				
Zaburzenia naczyniowe			Zespół nieszczelności naczyń włosowatych <sup>a</sup>		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność	Krwotok płucny  Krwioplucie  Nacieki w płucach  Hipoksja		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśniowo-szkieletowy*		Nasilenie reumatoidalnego zapalenia stawów		

<sup>a</sup>patrz punkt 4.8 – Opis wybranych działań niepożądanych leku

\*obejmuje ból kości, ból pleców, ból stawów, ból mięśni, ból kończyn, ból mięśniowo-szkieletowy, mięśniowo-szkieletowy ból w klatce piersiowej, ból karku

*Pacjenci z SCN*

Klasyfikacja	Działania niepożądane
--------------	-----------------------

<b>układów i narządów MedDRA</b>	<b>Bardzo często</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>	<b>Bardzo rzadko</b>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	Powiększenie śledziony Niedokrwistość	Małopłytkowość	Pęknięcie śledziony		
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	Hiperurykemia Zmniejszenie stężenia glukozy we krwi Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi				
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Ból głowy				
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	Krwawienie z nosa				
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Biegunka				
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	Powiększenie wątroby Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi				
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Wysypka	Zapalenie naczyń krwionośnych skóry Łysienie			
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Ból mięśniowo-szkieletowy* Ból stawów	Osteoporoza			
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		Krwiomocz	Białkomocz		
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		Reakcja w miejscu wstrzyknięcia			

\*obejmuje ból kości, ból pleców, ból stawów, ból mięśni, ból kończyn, ból mięśniowo-szkieletowy, mięśniowo-szkieletowy ból w klatce piersiowej, ból karku

*Pacjenci z zakażeniem wirusem HIV*

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Powiększenie śledziony			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśniowo-szkieletowy *				

\*obejmuje ból kości, ból pleców, ból stawów, ból mięśni, ból kończyn, ból mięśniowo-szkieletowy, mięśniowo-szkieletowy ból w klatce piersiowej, ból karku

Opis wybranych działań niepożądanych

Zgłaszano przypadki wystąpienia GvHD i zgonów u pacjentów otrzymujących G-CSF po alogenicznym przeszczepie szpiku kostnego (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Po wprowadzeniu leku do obrotu zanotowano przypadki zespołu nieszczelności naczyń krwionośnych występujące w połączeniu z zastosowaniem czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów. Zasadniczo pojawiły się one u pacjentów cierpiących na zaawansowane postacie schorzeń nowotworowych, sepsę, poddawanych chemioterapii przy użyciu kilku leków lub aferezie (patrz punkt 4.4).

*Pacjenci z nowotworem złośliwym*

W randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, filgrastym nie zwiększał częstości występowania działań niepożądanych związanych z chemioterapią cytotoksyczną. W tych badaniach klinicznych do działań niepożądanych zgłaszanych z równą częstością występowania u pacjentów z nowotworem złośliwym otrzymujących filgrastym i chemioterapię oraz placebo i chemioterapię należały nudności i wymioty, łysienie, biegunka, uczucie zmęczenia, brak apetytu, zapalenie błony śluzowej, ból głowy, kaszel, wysypka skórna, ból w klatce piersiowej, uogólnione osłabienie, ból gardła, zaparcia i ból.

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano występowanie zapalenia naczyń krwionośnych skóry u pacjentów leczonych filgrastymem. Mechanizm zapalenia naczyń u pacjentów otrzymujących filgrastym jest nieznan. Oszacowana na podstawie danych z badań klinicznych częstość występowania to niezbyt często.

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki występowania zespołu Sweeta (ostrej dermatozy z gorączką). Oszacowana na podstawie danych z badań klinicznych częstość występowania to niezbyt często.

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano występowanie działań niepożądanych dotyczących płuc, w tym śródmiąższową chorobę płuc, obrzęk płuc i nacieki w płucach, w niektórych przypadkach prowadzące do wystąpienia niewydolności oddechowej lub zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), które mogą prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.4).

Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne, wysypka, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, duszność i niedociśnienie tętnicze występowały po rozpoczęciu leczenia lub podczas trwania leczenia zarówno w badaniach klinicznych, jak i po wprowadzeniu leku do obrotu. Zgłoszenia tych działań były w zasadzie częstsze po podaniu dożylnym. W niektórych przypadkach nawrót objawów obserwowano po ponownym podaniu leku, co sugeruje związek przyczynowy. Filgrastym należy ostatecznie odstawić u pacjentów z ciężką reakcją alergiczną.

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano pojedyncze przypadki przełomów



sierpowatokrwinkowych u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową (patrz punkt 4.4). Szacowana na podstawie danych z badań klinicznych częstość występowania to niezbyt często.

U pacjentów z nowotworem złośliwym, leczonych filgrastymem, zgłaszano występowanie dny rzekomej, a częstość występowania oszacowana na podstawie danych z badań klinicznych to niezbyt często.

#### *Mobilizacja PBPC u zdrowych dawców*

Po podaniu filgrastymu u pacjentów i zdrowych dawców zgłaszano częste, chociaż na ogół bezobjawowe przypadki powiększenia śledziony oraz niezbyt częste przypadki pęknięcia śledziony (patrz punkt 4.4).

Zgłaszano działania niepożądane dotyczące płuc, takie jak krwioplucie, krwotok płucny, nacieki w płucach, duszność i hipoksję (patrz punkt 4.4).

Niezbyt często zgłaszano nasilenie objawów zapalenia stawów.

U 41% dawców obserwowano leukocytozę (liczba białych krwinek  $> 50 \times 10^9/L$ ), a przemijającą małopłytkowość (liczba płytek  $< 100 \times 10^9/L$ ) po leczeniu filgrastymem i wykonaniu leukaferazy obserwowano u 35% dawców.

#### *Pacjenci z SCN*

Do działań niepożądanych należy powiększenie śledziony, które w niewielu przypadkach może być postępujące, oraz małopłytkowość.

Do działań niepożądanych o możliwym związku z leczeniem filgrastymem i zazwyczaj występujących u  $< 2\%$  pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią należały reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból głowy, powiększenie wątroby, ból stawów, łysienie, osteoporoza i wysypka.

Zapalenie naczyń krwionośnych skóry zgłaszano u 2% pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią podczas długotrwałego stosowania.

#### *Pacjenci z zakażeniem wirusem HIV*

U  $< 3\%$  pacjentów zgłaszano związek leczenia filgrastymem z powiększeniem śledziony. We wszystkich przypadkach powiększenia śledziony u pacjentów zakażonych wirusem HIV badanie fizykalne wykazało, że powiększenie śledziony było niewielkie lub umiarkowane, a przebieg kliniczny był łagodny; u żadnego pacjenta nie rozpoznano hipersplenizmu i żaden pacjent nie był poddany splenektomii. Powiększenie śledziony występuje często u pacjentów z zakażeniem wirusem HIV i jest w różnym stopniu rozpoznawane u większości pacjentów z AIDS, dlatego jego związek przyczynowy z leczeniem filgrastymem jest niejasny.

#### Dzieci i młodzież

Dane z badań klinicznych prowadzonych z udziałem dzieci i młodzieży wskazują, że bezpieczeństwo stosowania i skuteczność filgrastymu są podobne u dorosłych i dzieci otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi, co wskazuje na brak związanych z wiekiem różnic w farmakokinetyce filgrastymu. Jedynym konsekwentnie zgłaszanym działaniem niepożądanym był ból mięśniowo-szkieletowy, co nie różni się od doświadczenia u dorosłych pacjentów.

#### *SCN u dzieci i młodzieży*

Przypadki zmniejszenia gęstości kości i osteoporozy odnotowano u dzieci i młodzieży z ciężką przewlekłą neutropenią otrzymujących długotrwałe leczenie filgrastymem. Częstość oszacowana na podstawie danych uzyskanych z badań klinicznych to „często”.

## Inne specjalne populacje

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Brak ogólnych różnic w bezpieczeństwie stosowania i skuteczności leku u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, w porównaniu do młodszych dorosłych (> 18 lat) pacjentów otrzymujących chemioterapię cytotoksyczną. Doświadczenie kliniczne nie wykazało różnic w odpowiedziach na leczenie między starszymi i młodszymi pacjentami dorosłymi. Nie ma wystarczających danych do oceny stosowania produktu leczniczego Accofil u pacjentów w podeszłym wieku w innych zarejestrowanych wskazaniach tego leku.

## Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie określono skutków przedawkowania produktu leczniczego Accofil. Przerwanie leczenia filgrastymem powoduje zazwyczaj 50% zmniejszenie liczby neutrofilów krążących w ciągu 1-2 dni, a następnie powrót do normy w ciągu 1-7 dni.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Czynniki wzrostu kolonii komórkowych, kod ATC: L03AA02  
Accofil jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

#### Działanie farmakodynamiczne

Ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) jest glikoproteiną regulującą wytwarzanie i uwalnianie neutrofilów ze szpiku kostnego. Accofil zawierający r-metHuG-CSF (filgrastym) powoduje znaczne zwiększenie liczby neutrofilów we krwi obwodowej w ciągu 24 godzin, z niewielkim zwiększeniem liczby monocytów. U niektórych pacjentów z SCN filgrastym może również wywoływać niewielkie zwiększenie liczby krążących granulocytów eozynochłonnych i bazofilów w stosunku do wartości początkowych; u niektórych z tych pacjentów już przed leczeniem może wystąpić eozynofilia lub bazofilia. W zalecanym zakresie dawek zwiększenie liczby neutrofilów zależy od dawki. Neutrofile wytwarzane w odpowiedzi na leczenie filgrastymem wykazują prawidłową lub zwiększoną aktywność, co wykazały badania chemotaksji i fagocytozy. Po zakończeniu leczenia filgrastymem liczba krążących neutrofilów zmniejsza się o 50% w ciągu 1 do 2 dni, a następnie wraca do wartości prawidłowych w ciągu 1 do 7 dni.

Zastosowanie filgrastymu u pacjentów otrzymujących chemioterapię cytotoksyczną prowadzi do znacznego zmniejszenia częstości występowania, nasilenia i czasu trwania neutropenii i neutropenii z gorączką. Leczenie filgrastymem znacznie skraca czas trwania neutropenii z gorączką, ogranicza stosowanie antybiotyków i skraca hospitalizację po chemioterapii indukcyjnej w ostrej białaczce szpikowej lub po leczeniu mieloablacyjnym poprzedzającym przeszczep szpiku kostnego. Nie dotyczy to zmniejszenia częstości występowania gorączki i udokumentowanych zakażeń. Czas trwania gorączki nie uległ skróceniu u pacjentów poddawanych leczeniu mieloablacyjnemu, poprzedzającemu przeszczep szpiku kostnego.

Zastosowanie filgrastymu, w monoterapii lub po chemioterapii, mobilizuje komórki progenitorowe we krwi obwodowej. Te autologiczne komórki PBPC można pobrać i podać w infuzji po chemioterapii dużymi dawkami, zamiast lub dodatkowo do przeszczepu szpiku. Podanie PBPC w infuzji przyspiesza regenerację hematopoety, skracając czas występowania ryzyka powikłań krwotocznych i zmniejszając konieczność transfuzji płytek krwi. U biorców alogenicznych komórek PBPC zmobilizowanych za pomocą filgrastymu odnowa hematologiczna była znacznie szybsza, co umożliwiało istotne skrócenie czasu samoistnej regeneracji płytek krwi, w porównaniu z alogenicznym przeszczepem szpiku kostnego.

W jednym retrospektywnym europejskim badaniu, oceniającym zastosowanie G-CSF po alogenicznym przeszczepie szpiku kostnego u pacjentów z ostrymi białaczkami, wskazano na zwiększenie ryzyka GvHD, śmiertelności związanej z leczeniem (ang. treatment related mortality, TRM) i śmiertelności związanej z podawaniem G-CSF. W odrębnym retrospektywnym badaniu międzynarodowym z udziałem pacjentów z ostrymi lub przewlekłymi białaczkami szpikowymi nie zaobserwowano wpływu na ryzyko GvHD, TRM ani śmiertelności. Metaanaliza badań przeszczepów alogenicznych, w tym wyniki 9 prospektywnych, randomizowanych badań, 8 badań retrospektywnych i 1 badania kliniczno-kontrolnego, nie wykryła wpływu na ryzyko ostrej GvHD, przewlekłej GvHD ani wczesnej śmiertelności związanej z leczeniem.

<b>Ryzyko względne (95% CI) GvHD i TRM po leczeniu G-CSF po przeszczepie szpiku kostnego</b>					
<b>Publikacja</b>	<b>Czas trwania badania</b>	<b>N</b>	<b>Ostra GvHD stopnia II-IV</b>	<b>Przewlekła GvHD</b>	<b>TRM</b>
Metaanaliza (2003)	1986 - 2001 <sup>a</sup>	1198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Europejskie badanie retrospektywne (2004)	1992 - 2002 <sup>b</sup>	1789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Międzynarodowe badanie retrospektywne (2006)	1995 - 2000 <sup>b</sup>	2110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

<sup>a</sup> Analiza obejmuje badania dotyczące przeszczepu szpiku kostnego w tym okresie; w niektórych badaniach stosowano GM-CSF

<sup>b</sup> Analiza obejmuje pacjentów poddawanych przeszczepowi szpiku kostnego w tym okresie

*Zastosowanie filgrastymu w celu mobilizacji PBPC u zdrowych dawców przed alogenicznym przeszczepem PBPC*

U zdrowych dawców dawka 10 mikrogramów/kg mc./dobę podawana podskórnie przez 4-5 kolejnych dni pozwala na pobranie  $\geq 4 \times 10^6$  komórek CD34<sup>+</sup>/kg masy ciała biorcy u większości dawców po dwóch leukaferazach.

Zastosowanie filgrastymu u dorosłych z SCN (ciężką wrodzoną, cykliczną i idiopatyczną neutropenią) wywołuje utrzymujące się zwiększenie bezwzględnej liczby neutrofilów (ANC) we krwi obwodowej oraz zmniejszenie występowania zakażeń i związanych z nimi powikłań.

Zastosowanie filgrastymu u pacjentów z zakażeniem wirusem HIV pozwala na utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilów umożliwiając podawanie zaplanowanych dawek leków przeciwwirusowych i (lub) innych produktów leczniczych o działaniu mielosupresyjnym. Brak dowodów, że u pacjentów z zakażeniem wirusem HIV, leczonych filgrastymem, występowało zwiększenie replikacji wirusa HIV.

Podobnie jak inne hematopoetyczne czynniki wzrostu, G-CSF wykazuje w warunkach *in vitro*

właściwości pobudzające ludzkie komórki śródbłonna.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Po podaniu podskórnym zalecanych dawek stężenia w surowicy utrzymywały się powyżej 10 ng/ml przez 8 do 16 godzin.

### Dystrybucja

Objętość dystrybucji we krwi wynosi około 150 ml/kg.

### Eliminacja

Wykazano, że klirens filgrastymu charakteryzuje się farmakokinetyką liniową po podaniu podskórnym, lub dożylnym. Okres półtrwania w fazie eliminacji filgrastymu z surowicy wynosi około 3,5 godziny, a klirens około 0,6 ml/min/kg. Wlew ciągły produktu Accofil przez okres do 28 dni u pacjentów po autologicznym przeszczepie szpiku nie dał żadnych dowodów na kumulację leku i wykazał porównywalne okresy półtrwania eliminacji.

### Liniowość

Istnieje dodatnia korelacja liniowa pomiędzy wielkością dawki a stężeniem filgrastymu w surowicy, niezależnie od tego, czy lek podaje się dożylnie czy podskórnie.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Brak dodatkowych danych przedklinicznych, mających znaczenie dla lekarza przepisującego produkt leczniczy, poza podanymi w innych punktach tej Charakterystyki Produktu Leczniczego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Kwas octowy lodowaty  
Sodu wodorotlenek  
Sorbitol (E420)  
Polisorbat 80  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie rozcieńczać produktu leczniczego Accofil roztworami chlorku sodu.

Rozcieńczony filgrastym może ulegać adsorpcji na szkle i materiałach z plastiku.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

36 miesięcy

Wykazano, że rozcieńczony roztwór do infuzji zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy

natychmiast użyć. Jeśli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, użytkownik odpowiada za warunki i czas przechowywania produktu, który standardowo nie powinien być dłuższy niż 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Przypadkowe jednorazowe narażenie na działanie temperatur prowadzących do zamrażania nie ma negatywnego wpływu na stabilność produktu leczniczego Accofil. NIE należy stosować produktu Accofil, jeśli narażenie na działanie temperatur zamrażania było dłuższe niż 24 godziny lub jeśli produkt był zamrażany częściej niż raz.

Strzykawkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Opakowania zawierają jedną lub pięć ampułko-strzykawek po 0,5 ml roztworu Accofil do wstrzykiwań. Ampułko-strzykawki wykonane ze szkła typu I z przymocowaną na stałe igłą z końcówką ze stali nierdzewnej posiadają podziałkę na cylindrze co 1/40 od 0,1 ml do 1 ml. Osłonka zabezpieczająca igłę w ampułko-strzykawce zawiera suchą, naturalną gumę (patrz punkt 4.4). Każda ampułko-strzykawka zawiera 0,5 ml roztworu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Jeśli konieczne, produkt leczniczy Accofil można rozcieńczać 5% roztworem glukozy. Nigdy nie zaleca się rozcieńczania do końcowego stężenia poniżej 0,2 mln j. (2 µg) na ml.

Przed zastosowaniem należy obejrzeć roztwór. Do użycia nadają się tylko klarowne roztwory bez wytrąconych cząstek. Nie wstrząsać.

U pacjentów leczonych filgrastymem rozcieńczonym do stężenia poniżej 1,5 mln j. (15 µg) na ml, do roztworu należy dodać ludzkiej albuminy osocza (HSA) tak, aby uzyskać stężenie końcowe 2 mg/ml. Przykład: Jeśli końcowa objętość wynosi 20 ml, do całkowitej dawki filgrastymu mniejszej niż 30 mln j. (300 µg) należy dodać 0,2 ml 200 mg/ml (20%) roztworu ludzkiej albuminy.

Accofil nie zawiera środków konserwujących. Ze względu na potencjalne ryzyko zanieczyszczeń mikrobiologicznych, napełnione fabrycznie ampułko-strzykawki zawierające Accofil przeznaczone są wyłącznie do jednorazowego użycia.

Po rozcieńczeniu 5% roztworem glukozy Accofil wykazuje zgodność ze szkłem i z różnymi tworzywami sztucznymi, w tym z PCV, poliolefinami (kopolimerem polipropylenu i polietylenu) oraz polipropylemem.

#### Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Accord Healthcare Limited  
Sage House  
319, Pinner Road  
North Harrow, Middlesex HA1 4HF  
Wielka Brytania

**8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/14/946/001  
EU/1/14/946/002

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>