

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ 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 neutrofilów (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 neutrofilów 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. W randomizowanych badaniach klinicznych substancję stosowano podskórnie w dawce 230 mikrogramów/m<sup>2</sup>/dobę (4,0 do 8,4 mikrograma/kg/dobę).

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 spełniającej 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 x 10 <sup>9</sup> /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 x 10 <sup>9</sup> /L przez następne 3 kolejne dni	Przerwać podawanie filgrastymu
Jeśli ANC zmniejszy się do < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /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 leukaferazy: 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. Leukaferazę 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.

### *Stosowanie w mobilizacji PBPCs u zdrowych dawców przed allogenicznym przeszczepem PBPC*

W celu mobilizacji PBPC u zdrowych dawców filgrastym należy podawać w dawce 1,0 mln j./kg/dobę (10 mikrogramów/kg mc./dobę) przez 4-5 kolejnych dni. Leukaferazę 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 w postaci wstrzyknięć podskórnych, 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. Skuteczność leczenia była wyraźna w tej grupie wiekowej, która obejmowała większość pacjentów z wrodzoną neutropenią. Brak było różnic w profilach bezpieczeństwa u pacjentów pediatrycznych wieku dziecięcym leczonych na SCN.

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*

Stosowanie filgrastymu w celu mobilizacji PBPC, gdy lek podawany jest w monoterapii: Filgrastym może być podawany w postaci ciągłego, 24-godzinnego wlewu lub wstrzyknięcia podskórnego. W przypadku wstrzyknięć filgrastym należy rozcieńczyć w 20 ml 5% roztworu glukozy (patrz punkt 6.6).

Stosowanie filgrastymu w mobilizacji PBPC po chemioterapii mielosupresyjnej: Filgrastym należy podawać w postaci wstrzyknięć podskórnych.

### *W celu mobilizacji PBPC u zdrowych dawców przed allogenicznym przeszczepem PBPC*

Filgrastym należy podawać w postaci wstrzyknięć podskórnych.

### *Pacjenci z SCN*

Neutropenia wrodzona, idiopatyczna lub cykliczna: filgrastym należy podawać w postaci wstrzyknięć podskórnych.

### *Pacjenci z zakażeniem wirusem HIV*

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

## **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.

U pacjentów leczonych filgrastymem obserwowano nadwrażliwość, łącznie z reakcjami anafilaktycznymi na wczesnych lub późniejszych etapach leczenia. U pacjentów z klinicznie istotnymi reakcjami anafilaktycznymi należy trwale zaprzestać leczenia filgrastymem. Filgrastymu nie należy podawać pacjentom z nadwrażliwością na filgrastym lub pegfilgrastym-.

Tak jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, istnieje możliwość działania immunogennego. Szybkość wytwarzania przeciwciał przeciwko filgrastymowi jest na ogół mała. Występują przeciwciała wiążące czego należy oczekiwać dla wszystkich substancji biologicznych; obecnie nie kojarzy się ich jednak z aktywnością neutralizującą.

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

Rzadko obserwowano przypadki splenomegalji oraz pęknięcia śledziona po podaniu filgrastymu. Niektóre przypadki pęknięcia śledziona były śmiertelne. Osoby przyjmujące filgrastym, które zgłaszają ból w górnym obszarze lewej strony jamy brzusznej i (lub) nadbrzusza należy poddać ocenie w poszukiwaniu powiększenia lub pęknięcia śledziona.

### *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 x 10<sup>9</sup>/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 x 10<sup>9</sup>/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 x 10<sup>9</sup>/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 prekursorów 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 allogenicznym 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, umożliwiającą uzyskanie zalecanej minimalnej liczby komórek (2,0 x 10<sup>6</sup> 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 allogenicznego 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 pacjentów przyjmujących filgrastym bardzo często obserwowano małopłytkowość. W związku z tym należy bardzo dokładnie monitorować ilość płytek krwi.

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 nie jest znane. Nie można jednak wykluczyć ryzyka pobudzenia złośliwego klonu mieloidalnego. Zaleca się, by ośrodek wykonujący aferzę 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 allogenicznych PBPC zmobilizowanych filgrastymem

Obecnie dostępne dane wskazują, że interakcje immunologiczne pomiędzy allogenicznym 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*

U pacjentów przyjmujących filgrastym często obserwowano małopłytkowość. 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. Po podaniu filgrastymu bardzo często obserwowano przypadki splenomegalii, a przypadki pęknięcia śledziony obserwowano często. Osoby przyjmujące filgrastym, które zgłaszają ból w górnym obszarze lewej strony jamy brzusznej i (lub) nadbrzusza należy poddać ocenie w poszukiwaniu powiększenia lub pęknięcia śledziony.

Splenomegalia 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 pacjentów często występował krwimocz, a u niewielkiej liczby pacjentów – 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

Po podaniu filgrastymu często obserwowano przypadki splenomegalii. Osoby przyjmujące filgrastym, które zgłaszają ból w górnym obszarze lewej strony jamy brzusznej i (lub) nadbrzusza należy poddać ocenie w poszukiwaniu powiększenia lub pęknięcia śledziony.

#### *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 neutrofilii 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 naciekaniami 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 sierpowatokrwińkową

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-strzykawce 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 neutrofilów 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. Obserwowano zwiększoną częstość występowania utraty zarodków u królików po podaniu wysokich wielokrotności ekspozycji klinicznej oraz w warunkach toksyczności dla matki (patrz punkt 5.3). Istnieją doniesienia w literaturze o przenikaniu filgrastymu przez łożysko u kobiet w ciąży. Stosowanie filgrastymu w okresie ciąży nie jest zalecane.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy filgrastym/jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt. Konieczne jest podjęcie decyzji o zaprzestaniu karmienia piersią lub zaprzestaniu/wstrzymaniu leczenia filgrastymem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia matki.

##### Płodność

Filgrastym nie wpłynął na płodność ani zdolność reprodukcyjną samców i samic szczurów (patrz punkt 5.3).

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i 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 śledziona i pęknięcia śledziona. Niektóre przypadki pęknięć śledziona kończyły się zgonem.

U pacjentów z SCN najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z filgrastymem były ból kości, ogólny ból mięśniowo-szkieletowy i powiększenie śledziona. 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	Działania niepożądane
--------------	-----------------------

układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Przełom sierpowatokrwinkowy <sup>a</sup> Splenomegalia <sup>a</sup> Pęknięcie śledziony <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 naczyń włosowatych <sup>a</sup>		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ból jamy ustnej i gardła <sup>a</sup>  Kaszel <sup>a</sup>  Duszność	Krwioplucie <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		
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka <sup>a</sup>  Wymioty <sup>a</sup>  Zaparcia <sup>a</sup>  Nudności <sup>a</sup>				

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy  Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka <sup>a</sup>  Łysienie <sup>a</sup>		Zespół Sweeta  Zapalenie naczyń krwionośnych skóry <sup>a</sup>		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśniowo-szkieletowy <sup>c</sup>		Nasilenie objawów reumatoidalnego zapalenia stawów		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Ból podczas oddawania moczu	Nieprawidłowe parametry moczu		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	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 allogenicznym 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 <sup>a</sup>	Pęknięcie śledziony Przełom sierpowatokrwinkowy <sup>a</sup>		
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcja anafilaktyczna		
Zaburzenia		Zwiększenie	Hiperurykemia		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
metabolizmu i odżywiania		aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi	(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 układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Powiększenie śledziony Niedokrwistość	Małopłytkowość Pęknięcie śledziony	Przełom sierpowatokrwinkowy <sup>a</sup>		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperurykemia Zmniejszenie stężenia glukozy we krwi Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi				
Zaburzenia	Ból głowy				



Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
układu nerwowego					
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa				
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka				
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Powiększenie wątroby  Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Zapalenie naczyń krwionośnych skóry  Łysienie			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśniowo-szkieletowy*  Ból stawów	Osteoporoza			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Krwiomocz	Białkomocz		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Reakcja w miejscu wstrzyknięcia			

<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 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	Przełom sierpowatokrwinkowy <sup>a</sup>		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśniowo-szkieletowy *				

<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

### Opis wybranych działań niepożądanych

Zgłaszano przypadki wystąpienia GvHD i zgonów u pacjentów otrzymujących G-CSF po allogenicznym 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).

Przypadki splenomegalii oraz pęknięcia śledziony po podaniu filgrastymu obserwowano rzadko. Niektóre przypadki pęknięcia śledziony były śmiertelne (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 (patrz punkt 4.4).

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 (patrz punkt 4.4).

### 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 niepożądanim był ból mięśniowo-szkieletowy, co nie różni się od doświadczenia u dorosłych pacjentów. Brak jest wystarczających danych, aby dokonać dalszej oceny zastosowania filgrastymu u pacjentów w wieku dziecięcym.

### 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.

### *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”.

### 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: cytokiny: 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 hematopoezy, skraca czas występowania ryzyka powikłań krwotocznych i zmniejszając konieczność transfuzji płytek krwi. U biorców allogenicznych komórek PBPC zmobilizowanych za

pomocą filgrastymu odnowa hematologiczna była znacznie szybsza, co umożliwiało istotne skrócenie czasu samoistnej regeneracji płytek krwi, w porównaniu z allogenicznym przeszczepem szpiku kostnego.

W jednym retrospektywnym europejskim badaniu, oceniającym zastosowanie G-CSF po allogenicznym 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 allogenicznych, 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 allogenicznym przeszczepem PBPC*

U zdrowych dawców dawka 10 mikrogramów/kg mc./dobę podawana podskórną przez 4-5 kolejnych dni pozwala na pobranie  $\geq 4 \times 10^6$  komórek CD34<sup>+</sup>/kg masy ciała biocy 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. Po podaniu podskórnym zalecanej dawki stężenia w surowicy utrzymywały się na poziomie 10 ng/ml przez okres od 8 do 16 godzin. Objętość dystrybucji we krwi wynosi około 150 ml/kg.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Filgrastym został poddany ocenie w badaniach toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych. Badania te trwały do 1 roku i ujawniły zmiany, które można przypisać oczekiwanemu działaniu farmakologicznemu, łącznie ze wzrostem liczby leukocytów, przerostem tkanki szpiku kostnego, granulopozą pozaszpikową i powiększeniem śledziony. Wszystkie te zmiany ustąpiły po zaprzestaniu leczenia.

Wpływ działania filgrastymu na rozwój prenatalny badano na szczurach i królikach. Po podaniu dożylnym (80 µg/kg/dobę) filgrastymu u królików w okresie organogenezy obserwowano działanie toksyczne dla matki i zwiększone prawdopodobieństwo poronienia samoistnego, poronienia poimplantacyjnego i zmniejszenia wielkości miotu oraz masy ciała płodów.

Na podstawie danych dotyczących innego zawierające filgrastym produktu leczniczego podobnego do preparatu Accofil obserwowano porównywalne działania, a ponadto zwiększoną częstotliwość występowania wad rozwojowych płodu przy dawkach na poziomie 100 µg/kg/dobę, czyli dawki toksycznej dla matki, która odpowiadała ekspozycji ogólnoustrojowej na poziomie zbliżonym do 50–90-krotności ekspozycji obserwowanej u pacjentów, u których stosowano dawkę zalecaną w praktyce klinicznej w wysokości 5 µg/kg/dobę. Poziom dawkowania, przy którym nie występują działania niepożądane (NOAEL) dla toksyczności dla zarodka/płodu wynosił w tym badaniu 10 µg/kg/dobę, co odpowiadało ekspozycji ogólnoustrojowej na poziomie zbliżonym do 3–5-krotności ekspozycji obserwowanej u pacjentów, u których stosowano dawkę zalecaną w praktyce klinicznej.

U ciężarnych szczurów nie odnotowano działania toksycznego dla matki ani dla płodu przy zastosowaniu dawek w wysokości do 575 µg/kg/dobę. Potomstwo szczurów, którym podawano filgrastym w okresie prenatalnym i w okresie laktacji wykazywało opóźnienie procesu różnicowania narządów zewnętrznych oraz opóźniony rozwój ( $\geq 20$  µg/kg/dobę), a także nieznaczny spadek wskaźnika przeżycia (100 µg/kg/dobę).

Nie zaobserwowano wpływu filgrastymu na płodność u samców i samic szczurów.

## **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.

W okresie ważności, celem zastosowania ambulatoryjnego produkt można wyjąć z lodówki i przechowywać w temperaturze pokojowej (nie wyższej niż 25°C), tylko jednorazowo, do 15 dni. Po upływie tego czasu produktu nie należy ponownie wkładać do lodówki i należy go usunąć.

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

### **Ampułko-strzykawka z igłą iniekcyjną, z osłoną zabezpieczającą igłę lub bez osłony**

Opakowania zawierają jedną, trzy, pięć, siedem lub dziesięć ampułko-strzykawkę z blistrem lub bez blistra, oraz waciki nasączone alkoholem. Opakowania bez blistra nie mają osłony zabezpieczającej igłę. Opakowania blistrowe przeznaczone są na pojedyncze strzykawki z zamocowaną osłoną zabezpieczającą igłę. 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. Osłona 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 polipropylenem.

### **Stosowanie ampułko-strzykawki z osłoną zabezpieczającą igłę**

Osłona zabezpieczająca igłę zakrywa igłę po wykonaniu wstrzyknięcia, co zapobiega ukłuciu igłą. Nie ma to wpływu na normalne działanie strzykawki. Powoli i równomiernie naciskać tłok, aż do podania całej dawki i braku możliwości dalszego wciśnięcia tłoka. Utrzymując nacisk na tłok, usunąć strzykawkę z miejsca wstrzyknięcia. Osłona zabezpieczająca zakryje igłę po zwolnieniu tłoka.

### **Stosowanie ampułko-strzykawki bez osłony zabezpieczającej igłę**

Podać dawkę zgodnie ze standardowym protokołem.

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.09.2014

**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>

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

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 96 milionów jednostek (mln j.) (co odpowiada 960 mikrogramom [ $\mu\text{g}$ ] filgrastymu.

Każda ampułko-strzykawka zawiera 48 mln j. (co odpowiada 480 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 neutrofilów (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 neutrofilów 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. W randomizowanych badaniach klinicznych substancję podawano podskórnie w dawce 230 mikrogramów/m<sup>2</sup>/dobę ( 4,0 do 8,4 mikrograma/kg/dobę).

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/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 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 x 10 <sup>9</sup> /L przez 3 kolejne dni	Zmniejszyć do 0,5 mln j./kg mc./dobę (5 mikrogramów/kgmc./dobę)
Następnie, jeśli ANC pozostaje > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L przez następne 3 kolejne dni	Przerwać podawanie filgrastymu
Jeśli ANC zmniejszy się do < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /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/dobę (10 mikrogramów/kg mc./dobę) przez 5-7 kolejnych dni. Czas wykonania leukaferez: 1 lub 2 zabiegi leukaferozy w 5. i 6. dniu, są często wystarczające. W innych sytuacjach konieczne może być wykonanie dodatkowych zabiegów leukaferozy. Podawanie filgrastymu należy kontynuować aż do ostatniej leukaferozy.

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. Leukaferozę 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 leukaferoza jest często wystarczająca. W innych sytuacjach zaleca się wykonanie dodatkowych zabiegów leukaferozy.

*Stosowanie w mobilizacji PBPCs u zdrowych dawców przed allogenicznym przeszczepem PBPC*

W celu mobilizacji PBPC u zdrowych dawców filgrastym należy podawać w dawce 1,0 mln j./kg mc./dobę (10 mikrogramów/kg mc./dobę) przez 4-5 kolejnych dni. Leukaferozę 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 w postaci wstrzyknięć podskórnych, 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*

*Odwroćenie 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  $1,0 \text{ mln j./kg mc./dobę}$  ( $10 \text{ mikrogramów/kg mc./dobę}$ ).

#### *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  $30 \text{ mln j./dobę}$  ( $300 \text{ mikrogramów/dobę}$ ). 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  $30 \text{ mln j./dobę}$  ( $300 \text{ mikrogramów/dobę}$ ) 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. Skuteczność leczenia była wyraźna w tej grupie wiekowej, która obejmowała większość pacjentów z wrodzoną neutropenią. Brak było różnic w profilach bezpieczeństwa u pacjentów pediatrycznych w wieku dziecięcymleczonych na SCN.

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  $50 \text{ mg/ml}$  ( $5\%$ ). 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 dożylnie 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  $23 \text{ mln j./m}^2 \text{ pc./dobę}$  ( $230 \text{ mikrogramów/m}^2 \text{ pc./dobę}$ ) lub raczej 4 do  $8,4 \text{ mikrogramów/kg mc./dobę}$ .

### *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*

Stosowanie filgrastymu w celu mobilizacji PBPC, gdy lek podawany jest w monoterapii: Filgrastym może być podawany w postaci ciągłego, 24-godzinnego wlewu lub wstrzyknięcia podskórnego. W przypadku wstrzyknięć filgrastym należy rozcieńczyć w 20 ml 5% roztworu glukozy (patrz punkt 6.6).

Stosowanie filgrastymu w mobilizacji PBPC po chemioterapii mielosupresyjnej: Filgrastym należy podawać w postaci wstrzyknięć podskórnych.

### *W celu mobilizacji PBPC u zdrowych dawców przed allogenicznym przeszczepem PBPC*

Filgrastym należy podawać w postaci wstrzyknięć podskórnych.

### *Pacjenci z SCN*

Neutropenia wrodzona, idiopatyczna lub cykliczna: filgrastym należy podawać w postaci wstrzyknięć podskórnych.

### *Pacjenci z zakażeniem wirusem HIV*

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

## **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.

U pacjentów leczonych filgrastymem obserwowano nadwrażliwość, łącznie z reakcjami anafilaktycznymi na wczesnych lub późniejszych etapach leczenia. U pacjentów z klinicznie istotnymi reakcjami anafilaktycznymi należy trwale zaprzestać leczenia filgrastymem. Filgrastymu nie należy podawać pacjentom z nadwrażliwością na filgrastym lub pegfilgrastym .

Tak jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, istnieje możliwość działania immunogenego. Szybkość wytwarzania przeciwciał przeciwko filgrastymowi jest na ogół mała. Występują przeciwciała wiążące czego należy oczekiwać dla wszystkich substancji biologicznych; obecnie nie kojarzy się ich jednak z aktywnością neutralizującą.

## 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

Rzadko obserwowano przypadki splenomegalii oraz pęknięcia śledziona po podaniu filgrastymu. Niektóre przypadki pęknięcia śledziona były śmiertelne. Osoby przyjmujące filgrastym, które zgłaszają ból w górnym obszarze lewej strony jamy brzusznej i/lub nadbrzusza należy poddać ocenie w poszukiwaniu powiększenia lub pęknięcia śledziona.

### *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 prekursorów 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 allogenicznym 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, umożliwiającą 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 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 allogenicznego 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 pacjentów przyjmujących filgrastym bardzo często obserwowano małopłytkowość. W związku z tym należy bardzo dokładnie monitorować ilość płytek krwi.

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 nie jest znane. Nie można jednak wykluczyć ryzyka pobudzenia złośliwego klonu mieloidalnego. Zaleca się, by ośrodek wykonujący aferzę 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 allogenicznych PBPC zmobilizowanych filgrastymem

Obecnie dostępne dane wskazują, że interakcje immunologiczne pomiędzy allogenicznym 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*

U pacjentów przyjmujących filgrastym często obserwowano małopłytkowość. 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.

Po podaniu filgrastymu bardzo często obserwowano przypadki splenomegalii, a przypadki pęknięcia śledziony obserwowano często. Osoby przyjmujące filgrastym, które zgłaszają ból w górnym obszarze lewej strony jamy brzusznej i/lub nadbrzusza należy poddać ocenie w poszukiwaniu powiększenia lub pęknięcia śledziony.

Splenomegalia 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 pacjentów często występował krwimocz, a u niewielkiej liczby pacjentów – 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

Po podaniu filgrastymu często obserwowano przypadki splenomegalii. Osoby przyjmujące filgrastym, które zgłaszają ból w górnym obszarze lewej strony jamy brzusznej i/lub nadbrzusza należy poddać ocenie w poszukiwaniu powiększenia lub pęknięcia śledziony.

#### *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 neutrofilii 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-strzykawce 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-fluorouracyłem 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 neutrofilów 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. Obserwowano zwiększoną częstość występowania utraty zarodków u królików po podaniu wysokich wielokrotności ekspozycji klinicznej oraz w warunkach toksyczności dla matki (patrz punkt 5.3). Istnieją doniesienia w literaturze o przenikaniu filgrastymu przez łożysko u kobiet w ciąży. Stosowanie filgrastymu w okresie ciąży nie jest zalecane.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy filgrastym/jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt. Konieczne jest podjęcie decyzji o zaprzestaniu karmienia piersią lub zaprzestaniu/wstrzymaniu leczenia filgrastymem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia matki.

##### Płodność

Filgrastym nie wpłynął na płodność ani zdolność reprodukcyjną samców i samic szczurów (patrz punkt 5.3)

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i 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 śledziona i pęknięcia śledziona. Niektóre przypadki pęknięć śledziona kończyły się zgonem.

U pacjentów z SCN najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z filgrastymem były ból kości, ogólny ból mięśniowo-szkieletowy i powiększenie śledziona. 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:  $< 1/10\ 000$

Nie znana: 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			Przełom		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
<b>i układu chłonnego</b>			sierpowatok rwinkowy <sup>a</sup> Splenomegalia <sup>a</sup> Pęknięcie śledziony <sup>a</sup>		
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>		Nadwrażliwość na lek <sup>a</sup>	Choroba „przeszczep przeciwko gospodarzowi” <sup>b</sup>		
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi  Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi  Zmniejszenie łaknienia <sup>a</sup>		Dnierzekoma <sup>b</sup>		
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Ból głowy <sup>a</sup>				
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		Niedociśnienie tętnicze	Choroba zarostowa żył <sup>d</sup>  Zaburzenia objętości płynów  Zespół nieszczelności 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	Krwioplucie <sup>c</sup>	Zespół ostrej niewydolności oddechowej <sup>a</sup>  Niewydolność oddechowa <sup>a</sup>  Obrzęk płuc <sup>a</sup>		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
			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 w 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 allogenicznym 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 <sup>a</sup>	Przełom sierpowatokrwinkowy <sup>a</sup>		
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 układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane				
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia	Powiększenie	Małopłytkowość	Przełom		



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

<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 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	Przełom sierpowatokrwinkowy <sup>a</sup>		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśniowo-szkieletowy *				

<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

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Zgłaszano przypadki wystąpienia GvHD i zgonów u pacjentów otrzymujących G-CSF po allogenicznym 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).

Przypadki splenomegalii oraz pęknięcia śledziony po podaniu filgrastymu obserwowano rzadko. Niektóre przypadki pęknięcia śledziony były śmiertelne (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 (patrz punkt 4.4).

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 (patrz punkt 4.4).

#### 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. Brak jest

wystarczających danych, aby dokonać dalszej oceny zastosowania filgrastymu u pacjentów w wieku dziecięcym .

#### 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.

##### *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”.

#### 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: cytokiny, 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 hematopoezy, skracając czas występowania ryzyka powikłań krwotocznych i zmniejszając konieczność transfuzji płytek krwi. U biorców allogenicznych komórek PBPC zmobilizowanych za pomocą filgrastymu odnowa hematologiczna była znacznie szybsza, co umożliwiło istotne skrócenie czasu samoistnej regeneracji płytek krwi, w porównaniu z allogenicznym przeszczepem szpiku kostnego.

W jednym retrospektywnym europejskim badaniu, oceniającym zastosowanie G-CSF po allogenicznym 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 allogenicznych, 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 allogenicznym przeszczepem PBPC*

U zdrowych dawców dawka 10 mikrogramów/kg mc./dobę podawana podskórną 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 neutrofilii 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. Po podaniu podskórnym zalecanej dawki stężenia w surowicy utrzymywały się na poziomie 10 ng/ml przez okres od 8 do 16 godzin. Objętość dystrybucji we krwi wynosi około 150 ml/kg.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Filgrastym został poddany ocenie w badaniach toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych. Badania te trwały do 1 roku i ujawniły zmiany, które można przypisać oczekiwanemu działaniu farmakologicznemu, łącznie ze wzrostem liczby leukocytów, przerostem tkanki szpiku kostnego, granulopoezą pozaszpikową i powiększeniem śledziony. Wszystkie te zmiany ustąpiły po zaprzestaniu leczenia.

Wpływ działania filgrastymu na rozwój prenatalny został przebadany na szczurach i królikach. Po podaniu dożylnym (80 µg/kg/dobę) filgrastymu u królików w okresie organogenezy obserwowano działanie toksyczne dla matki i zwiększone prawdopodobieństwo poronienia samoistnego, poronienia poimplantacyjnego i zmniejszenia wielkości miotu oraz masy ciała płodów.

Na podstawie danych dotyczących innego zawierające filgrastym produktu leczniczego podobnego do preparatu Accofil obserwowano porównywalne działania, a ponadto zwiększoną częstotliwość występowania wad rozwojowych płodu przy dawkach na poziomie 100 µg/kg/dobę, czyli dawki toksycznej dla matki, która odpowiadała ekspozycji ogólnoustrojowej na poziomie zbliżonym do 50–90-krotności ekspozycji obserwowanej u pacjentów, u których stosowano dawkę zalecaną w praktyce klinicznej w wysokości 5 µg/kg/dobę. Poziom dawkowania, przy którym nie występują działania niepożądane (NOAEL) dla toksyczności dla zarodka/płodu wynosił w tym badaniu 10 µg/kg/dobę, co odpowiadało ekspozycji ogólnoustrojowej na poziomie zbliżonym do 3–5-krotności ekspozycji obserwowanej u pacjentów, u których stosowano dawkę zalecaną w praktyce klinicznej.

U ciężarnych szczurów nie odnotowano działania toksycznego dla matki ani dla płodu przy zastosowaniu dawek w wysokości do 575 µg/kg/dobę. Potomstwo szczurów, którym podawano filgrastym w okresie prenatalnym i w okresie laktacji wykazywało opóźnienie procesu różnicowania

narządów zewnętrznych oraz opóźniony rozwój ( $\geq 20 \mu\text{g/kg/dobę}$ ), a także nieznaczny spadek wskaźnika przeżycia ( $100 \mu\text{g/kg/dobę}$ ).

Nie zaobserwowano wpływu filgrastymu na płodność u samców i samic szczurów

## **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  $2^{\circ}\text{C}$  do  $8^{\circ}\text{C}$ . 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  $2^{\circ}\text{C}$  do  $8^{\circ}\text{C}$ , chyba że rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

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

Przechowywać w lodówce ( $2^{\circ}\text{C}$  -  $8^{\circ}\text{C}$ ). 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.

W okresie ważności, celem zastosowania ambulatoryjnego, produkt można wyjąć z lodówki i przechowywać w temperaturze pokojowej (nie wyższej niż  $25^{\circ}\text{C}$ ), tylko jednorazowo do 15 dni. Po upływie tego czasu produktu nie należy ponownie wkładać do lodówki i należy go usunąć.

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**

**Ampulko-strzykawka z igłą iniekcyjną, z osłoną zabezpieczającą igłę lub bez osłony** Opakowania zawierają jedną, trzy, pięć, siedem lub dziesięć ampulko-strzykawek z blistrem lub bez blistra, oraz waciki nasączone alkoholem. Opakowania bez blistra nie mają osłony zabezpieczającej igłę.

Opakowania blistrowe przeznaczone są na pojedyncze strzykawki z zamocowaną osłoną zabezpieczającą igłę. 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. Osłona 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 obejrzyć 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.

### **Stosowanie ampułko-strzykawki z osłoną zabezpieczającą igłę**

Osłona zabezpieczająca igłę zakrywa igłę po wykonaniu wstrzyknięcia, co zapobiega ukłuciu igłą. Nie ma to wpływu na normalne działanie strzykawki. Powoli i równomiernie naciskać tłok, aż do podania całej dawki i braku możliwości dalszego wciśnięcia tłoka. Utrzymując nacisk na tłok, usunąć strzykawkę z miejsca wstrzyknięcia. Osłona zabezpieczająca zakryje igłę po zwolnieniu tłoka.

### **Stosowanie ampułko-strzykawki bez osłony zabezpieczającej igłę**

Podać dawkę zgodnie ze standardowym protokołem.

#### **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/1/14/946/003  
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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.09.2014

**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>

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA (WYTWÓRCY) BIOLOGICZNEJ  
SUBSTANCJI CZYNNEJ (BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI  
CZYNNYCH) ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY  
(WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE  
SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE  
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA  
PRODUKTU LECZNICZEGO**

**A. WYTWÓRCA (WYTWÓRCY) BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ (BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH) ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy (wytwórców) biologicznej substancji czynnej (biologicznych substancji czynnych)

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego (wytwórców odpowiedzialnych) za zwolnienie serii

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

**B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

**C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

• **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

**D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

• **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

**ANEKS III**  
**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **Opakowanie zewnętrzne**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Accofil 30 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji  
filgrastym

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)**

Każda strzykawka 0,5 ml zawiera 30 mln j. filgrastymu (0,6 mg/ml).

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Kwas octowy, sodu wodorotlenek, sorbitol (E420), polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

1 ampułko-strzykawka (0,5 ml) + 1 wacik nasączony alkoholem  
"5 ampułko-strzykawk (0,5 ml) + 5 wacików nasączonych alkoholem  
"3 ampułko-strzykawki (0,5 ml) + 3 waciki nasączone alkoholem  
"10 ampułko-strzykawk (0,5 ml) + 10 wacików nasączonych alkoholem

#### **5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Tylko do jednorazowego użycia.  
Podanie podskórne lub podanie dożylnie.  
Nie wstrząsać

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.  
Przechowywać strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁĄŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

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

EU/1/14/946/001 - 1 ampułko-strzykawka  
EU/1/14/946/002 - 5 ampułko-strzykawek  
EU/1/14/946/006 - 3 ampułko-strzykawki  
EU/1/14/946/009 - 10 ampułko-strzykawek

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Accofil 30 mln j./0,5 ml

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**Zewnętrzne pudełko – ampułko-strzykawka z osłoną zabezpieczającą igłę**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Accofil 30 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji  
filgrastym

### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)**

Każda strzykawka 0,5 ml zawiera 30 mln j. filgrastymu (0,6 mg/ml).

### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Kwas octowy, sodu wodorotlenek, sorbitol (E420), polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań.

### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

1 ampułko-strzykawka (0,5 ml) + 1 wacik nasączony alkoholem  
“3 ampułko-strzykawki (0,5 ml) + 3 waciki nasączone alkoholem  
“5 ampułko-strzykawek (0,5 ml) + 5 wacików nasączonych alkoholem  
“10 ampułko-strzykawek (0,5 ml) + 10 wacików nasączonych alkoholem  
“7 ampułko-strzykawek (0,5 ml) + 7 wacików nasączonych alkoholem

### **5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Tylko do jednorazowego użycia.  
Podanie podskórne lub podanie dożylnie.  
Nie wstrząsać.

### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.  
Nie zamrażać.



Przechowywać strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁĄSCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

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

EU/1/14/946/005 – 1 ampułko-strzykawka z osłoną zabezpieczającą igłę  
EU/1/14/946/008 – 5 ampułko-strzykawk z osłoną zabezpieczającą igłę  
EU/1/14/946/007 – 3 ampułko-strzykawki z osłoną zabezpieczającą igłę  
EU/1/14/946/010 – 10 ampułko-strzykawk z osłoną zabezpieczającą igłę  
EU/1/14/946/017 – 7 ampułko-strzykawk z osłoną zabezpieczającą igłę

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Accofil 30 mln j./0,5 ml

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**AMPULKO-STRZYKAWKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA**

Accofil 30 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji  
filgrastym  
sc./iv.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

0,5 ml

**6. INNE**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **Opakowanie zewnętrzne**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Accofil 48 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji  
filgrastym

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)**

Każda strzykawka 0,5 ml zawiera 48 mln j. filgrastymu (0,96 mg/ml).

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Kwas octowy, sodu wodorotlenek, sorbitol (E420), polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

1 ampułko-strzykawka (0,5 ml) + 1 wacik nasączony alkoholem  
"5 ampułko-strzykawk (0,5 ml) + 5 wacików nasączonych alkoholem  
"3 ampułko-strzykawki (0,5 ml) + 3 waciki nasączone alkoholem  
"10 ampułko-strzykawk (0,5 ml) + 10 wacików nasączonych alkoholem

#### **5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Tylko do jednorazowego użycia.  
Podanie podskórne lub podanie dożylnie.  
Nie wstrząsać

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.  
Przechowywać strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁĄŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

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

EU/1/14/946/003 - 1 ampułko-strzykawka  
EU/1/14/946/004 - 5 ampułko-strzykawk  
EU/1/14/946/012 - 3 ampułko-strzykawki  
EU/1/14/946/015 - 10 ampułko-strzykawk

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Accofil 48 mln j./0,5ml

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**Zewnętrzne pudełko – ampułko-strzykawka z osłoną zabezpieczającą igłę**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Accofil 48 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji  
filgrastym

### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)**

Każda strzykawka 0,5 ml zawiera 48 mln j. filgrastymu (0,96 mg/ml).

### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Kwas octowy, sodu wodorotlenek, sorbitol (E420), polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań.

### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

1 ampułko-strzykawka (0,5 ml) + 1 wacik nasączony alkoholem  
“3 ampułko-strzykawk (0,5 ml) + 3 wacików nasączonych alkoholem  
“5 ampułko-strzykawk (0,5 ml) + 5 waciki nasączone alkoholem  
“10 ampułko-strzykawk (0,5 ml) + 10 wacików nasączonych alkoholem  
“7 ampułko-strzykawk (0,5 ml) + 7 wacików nasączonych alkoholem

### **5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Tylko do jednorazowego użycia.  
Podanie podskórne lub podanie dożylnie.  
Nie wstrząsać.

### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁĄSCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

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

EU/1/14/946/011 – 1 ampułko-strzykawka z osłoną zabezpieczającą igłę  
EU/1/14/946/014 – 5 ampułko-strzykawk z osłoną zabezpieczającą igłę  
EU/1/14/946/013 – 3 ampułko-strzykawki z osłoną zabezpieczającą igłę  
EU/1/14/946/016 – 10 ampułko-strzykawk z osłoną zabezpieczającą igłę  
EU/1/14/946/018 – 7 ampułko-strzykawk z osłoną zabezpieczającą igłę

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Accofil 48 mln j./0,5 ml

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**AMPULKO-STRZYKAWKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA**

Accofil 48 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji  
filgrastym  
sc./iv.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

0,5 ml

**6. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**



## ULOTKA DOŁĄCZONA DO OPAKOWANIA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

### Accofil 30 mln j./0,5 ml (0,6 mg/ml) roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w ampulko-strzykawce filgrastym

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest Accofil i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Accofil
3. Jak stosować Accofil
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Accofil
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest Accofil i w jakim celu się go stosuje

##### Co to jest Accofil

Accofil zawiera substancję czynną, filgrastym. Filgrastym jest białkiem wytwarzanym przez bakterie zwane *Escherichia coli* metodą rekombinacji DNA. Filgrastym należy do grupy białek zwanych cytokinami i jest bardzo podobny do naturalnego białka (czynnika pobudzającego wzrost kolonii granulocytów [G-CSF]) wytwarzanego przez organizm człowieka. Filgrastym pobudza szpik kostny (tkankę produkującą komórki krwi) do wytwarzania większej liczby białych krwinek, które pomagają organizmowi w zwalczaniu zakażeń.

##### W jakim celu stosuje się Accofil

Lekarz zalecił Accofil w celu zwiększenia wytwarzania białych krwinek przez organizm. Lekarz poinformuje pacjenta z jakiego powodu powinien stosować lek Accofil. Lek Accofil jest stosowany w kilku różnych przypadkach, takich jak:

- chemioterapia,
- przeszczep szpiku kostnego,
- ciężka przewlekła neutropenia (mała liczba jednego z rodzajów białych krwinek)
- neutropenia (mała liczba jednego z rodzajów białych krwinek) u pacjentów z zakażeniem wirusem HIV,
- mobilizacja komórek macierzystych krwi obwodowej (w celu pobudzenia komórek macierzystych, aby wniknęły do krwi i gromadziły się w celu wykorzystania podczas przeszczepu szpiku kostnego).

## **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Accofil**

### **Kiedy nie stosować leku Accofil**

- Jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na filgrastym lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem stosowania leku Accofil należy omówić z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

Przed rozpoczęciem leczenia należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta występuje:

- niedokrwistość sierpowatokrwinkowa; Accofil może powodować przełom sierpowatokrwinkowy;
- osteoporoza (choroba kości).

Podczas stosowania leku Accofil należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpi:

- ból w okolicy lewej górnej części brzucha (jamy brzusznej), ból po lewej stronie klatki piersiowej lub w okolicy lewej łopatki (mogą to być objawy powiększenia śledziony lub nawet jej pęknięcia);
- krwawienie lub zasinienie o nieznanym pochodzeniu (mogą to być objawy spadku liczby płytek krwi — małopłytkowości), co może być związane z ograniczeniem zdolności krzepnięcia krwi;
- nagłe oznaki nadwrażliwości, np. wysypka, świąd lub pokrzywka, obrzęk twarzy, ust, języka lub innych części ciała, spłycony oddech, świszczący oddech lub trudności w oddychaniu; mogą to być objawy ciężkiej reakcji alergicznej.

W trakcie stosowania leku Accofil należy regularnie wykonywać badania krwi w celu oceny liczby neutrofilów i innych krwinek białych we krwi. Umożliwi to lekarzowi stwierdzić, w jakim stopniu leczenie jest skuteczne oraz czy należy je kontynuować.

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

### **Accofil a inne leki**

Nie należy stosować leku Accofil w ciągu 24 godzin przed rozpoczęciem i 24 godzin po zakończeniu zabiegu chemioterapii.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, w tym lekach wydawanych bez recepty.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie badano stosowania leku Accofil u kobiet w ciąży. Lekarz może zdecydować, że pacjentka nie powinna stosować tego leku.

Nie wiadomo, czy filgrastym przenika do mleka matki. Dlatego lekarz może zdecydować, że pacjentka nie powinna stosować tego leku, jeśli karmi piersią.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

W przypadku wystąpienia zmęczenia, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

## Ważne informacje o niektórych składnikach leku Accofil

Ten lek zawiera sorbitol. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów (fruktozy), pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku. Ten lek zawiera również mniej niż 1 mmol sodu (0,035 mg sodu) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

### 3. Jak stosować Accofil

Accofil należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dawka leku Accofil zależy od rodzaju leczzonej choroby oraz od masy ciała pacjenta.

#### Dawkowanie

##### Accofil i neutropenia (mała liczba jednego z rodzajów białych krwinek) związana z chemioterapią

Zazwyczaj stosowana dawka to 0,5 miliona jednostek (5 mikrogramów) na kilogram masy ciała na dobę. Na przykład, dla pacjenta o masie ciała 60 kilogramów dawka dobową wynosi 30 milionów jednostek (300 mikrogramów). Leczenie lekiem Accofil zwykle trwa około 14 dni. Jednak w niektórych rodzajach chorób może być konieczne dłuższe leczenie, trwające do około jednego miesiąca.

##### Accofil i przeszczep szpiku kostnego

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa wynosi 1 milion jednostek (10 mikrogramów) na kilogram masy ciała na dobę, podawane w infuzji. Na przykład, dla pacjenta o masie ciała 60 kg dawka dobową wynosi 60 milionów jednostek (600 mikrogramów). Zazwyczaj pierwszą dawkę leku Accofil otrzymuje się co najmniej 24 godziny po chemioterapii i co najmniej 24 godziny po otrzymaniu przeszczepu szpiku kostnego. Następnie, lekarz zaleci wykonanie badania krwi, aby ocenić skuteczność leczenia oraz czas trwania leczenia.

##### Accofil i ciężka przewlekła neutropenia (mała liczba jednego z rodzajów białych krwinek)

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa wynosi od 0,5 miliona jednostek (5 mikrogramów) do 1,2 miliona jednostek (12 mikrogramów) na kilogram masy ciała na dobę podawane w dawce pojedynczej lub w dawkach podzielonych. Następnie lekarz zaleci wykonanie badania krwi, aby ocenić skuteczność leczenia lekiem Accofil i określić najlepszą dawkę dla danego pacjenta. W leczeniu neutropenii konieczne jest długotrwałe leczenie lekiem Accofil .

##### Accofil i neutropenia (mała liczba jednego z rodzajów białych krwinek) u pacjentów z zakażeniem wirusem HIV

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa wynosi od 0,1 miliona jednostek (1 mikrogram) do 0,4 miliona jednostek (4 mikrogramy) na kilogram masy ciała na dobę. Lekarz będzie zalecał badania krwi w regularnych odstępach czasu, aby ocenić skuteczność leczenia lekiem Accofil . Jeżeli liczba białych krwinek powróci do normy, możliwe jest podawanie leku rzadziej niż raz na dobę. W celu utrzymania prawidłowej liczby białych krwinek we krwi może być konieczne długotrwałe stosowanie leku Accofil .

##### Accofil i przeszczep komórek macierzystych krwi obwodowej (komórki macierzyste pobierane z krwi do użycia w przeszczepie szpiku kostnego)

Jeśli pacjent jest dawcą komórek macierzystych dla siebie, zazwyczaj stosowana dawka wynosi od

0,5 miliona jednostek (5 mikrogramów) do 1 miliona jednostek (10 mikrogramów) na kilogram masy ciała na dobę. Leczenie lekiem Accofil będzie trwać do 2 tygodni. Lekarz będzie kontrolował wyniki badań krwi, aby wyznaczyć optymalny czas na pobranie komórek macierzystych.

Jeśli pacjent jest dawcą komórek macierzystych dla innej osoby, zazwyczaj stosowana dawka wynosi 1 milion jednostek (10 mikrogramów) na kilogram masy ciała na dobę. Leczenie lekiem Accofil trwa 4 do 5 dni. Lekarz będzie wykonywał regularne badania krwi, aby wyznaczyć optymalny czas na pobranie komórek macierzystych.

### Sposób podawania

Lek podaje się we wstrzyknięciu albo w infuzji dożylniej iv. (kroplówka), albo we wstrzyknięciu podskórnym (sc.) do tkanki znajdującej się pod skórą.

W przypadku pacjentów otrzymujących lek we wstrzyknięciu podskórnym lekarz może zasugerować, aby pacjent nauczył się samodzielnego wykonywania wstrzyknięć. Lekarz lub pielęgniarka poinformuje pacjenta, jak należy to zrobić (patrz poniżej informacje na temat instrukcji wstrzykiwania leku Accofil). Nie należy próbować samodzielnie wykonywać wstrzyknięcia bez wcześniejszego szkolenia. Niektóre z niezbędnych informacji podane są na końcu tej ulotki, jednak w celu odpowiedniego leczenia danej choroby konieczna jest ścisła i stała współpraca pacjenta z lekarzem.

### **Informacje o samodzielnym podawaniu leku**

Ta część ulotki zawiera informacje na temat samodzielnego wykonania wstrzyknięcia leku Accofil. Ważne jest, by pacjent nie wykonywał wstrzyknięcia samodzielnie, jeśli nie został odpowiednio przeszkolony przez lekarza prowadzącego lub pielęgniarkę. W razie jakichkolwiek wątpliwości dotyczących samodzielnego wykonania wstrzyknięcia lub jakichkolwiek pytań należy zwrócić się o pomoc do lekarza lub pielęgniarki.

### **W jaki sposób samodzielnie wykonać wstrzyknięcie leku Accofil?**

Lek należy wstrzyknąć w tkankę znajdującą się tuż pod skórą. Taki sposób podania leku nazywa się wstrzyknięciem podskórnym. Wstrzyknięcie należy wykonywać o tej samej porze każdego dnia.

### **Potrzebny sprzęt**

Aby samodzielnie wykonać wstrzyknięcie leku, potrzebne będą:

- ampulko-strzykawka z lekiem Accofil;
- wacik nasączony alkoholem lub innym środkiem dezynfekującym.

### **Co należy zrobić przed samodzielnym wstrzyknięciem leku Accofil?**

Należy upewnić się, że osłona strzykawki pozostaje na miejscu do chwili, aż wszystko będzie gotowe do wykonania wstrzyknięcia.

- a. Wyjąć ampulko-strzykawkę z lekiem Accofil z lodówki.
- b. Sprawdzić datę ważności podaną na etykiecie ampulko-strzykawki (EXP). Nie należy używać leku po upływie ostatniego dnia miesiąca wskazanego na opakowaniu, lub jeśli lek był przechowywany poza lodówką przez więcej niż 15 dni albo jeśli ważność leku skończyła się w inny sposób.
- c. Sprawdzić wygląd leku Accofil. Lek musi mieć postać przezroczystego, bezbarwnego płynu. Jeśli w roztworze widoczne są cząstki, nie wolno używać leku.
- d. Dla większego komfortu użytkownika ampulko-strzykawkę należy odstawić na 30 minut by roztwór osiągnął temperaturę pokojową, lub potrzymać ampulko-strzykawkę w dłoni przez kilka minut. Nie ogrzewać leku Accofil w żaden inny sposób (np. leku *nie* podgrzewać w kuchence mikrofalowej ani w ciepłej wodzie).
- e. **Starannie umyć ręce.**
- f. Umieścić wszystkie przedmioty niezbędne do wykonania wstrzyknięcia (ampulko-strzykawkę z lekiem i wacik nasączony alkoholem) w wygodnym, dobrze oświetlonym miejscu z dobrym dostępem.

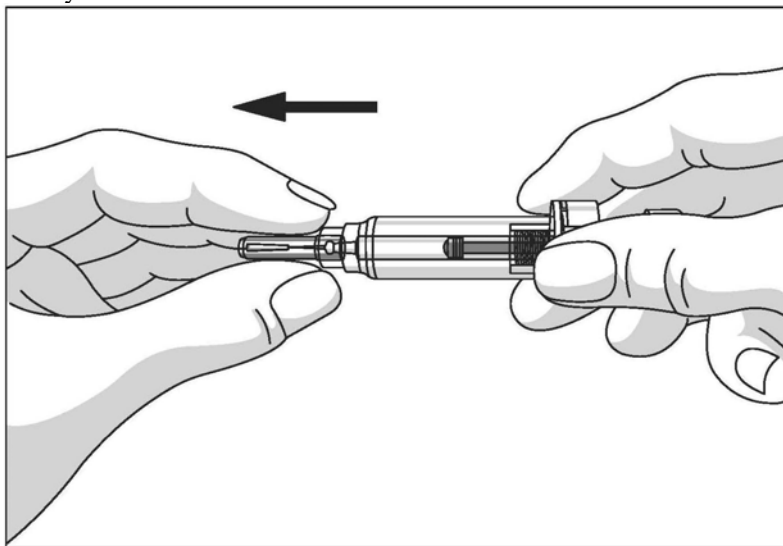
### **Jak przygotować wstrzyknięcie leku Accofil ?**

Przed wstrzyknięciem leku Accofil należy wykonać następujące czynności:

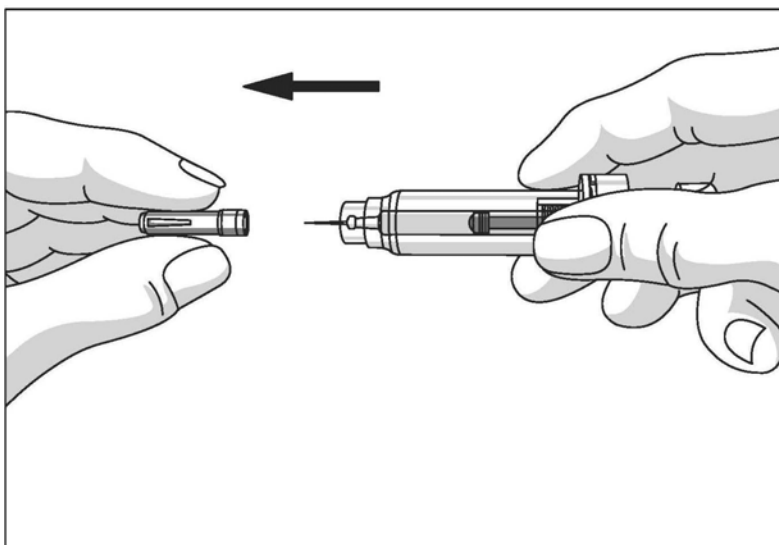
1. Trzymając tłok strzykawki delikatnie zdjąć osłonkę igły bez obracania nią. Należy pociągnąć za

osłonkę ruchem po linii prostej, jak pokazano na rysunkach 1 i 2. Nie należy dotykać igły ani popychać tłoka strzykawki.

1



2



2. W ampulko-strzykawce mogą znajdować się pojedyncze pęcherzyki powietrza. W takim przypadku należy delikatnie opukać tłok strzykawki palcami, by pęcherzyki powietrza zebrały się w górnej części strzykawki. Trzymając strzykawkę skierowaną do góry należy usunąć zalegające w niej powietrze, popychając tłok do góry.

3. Strzykawka może zawierać więcej płynu niż potrzebne. Korzystając z podziałki znajdującej się na korpusie strzykawki, należy odmierzyć prawidłową dawkę leku Accofil przepisaną przez lekarza. Nadmierną ilość płynu należy wycisnąć poprzez popchnięcie tłoka strzykawki do góry do liczby (ml) odpowiadającej przepisanej dawce leku.

4. Należy ponownie upewnić się, że w strzykawce znajduje się prawidłowa dawka leku Accofil.

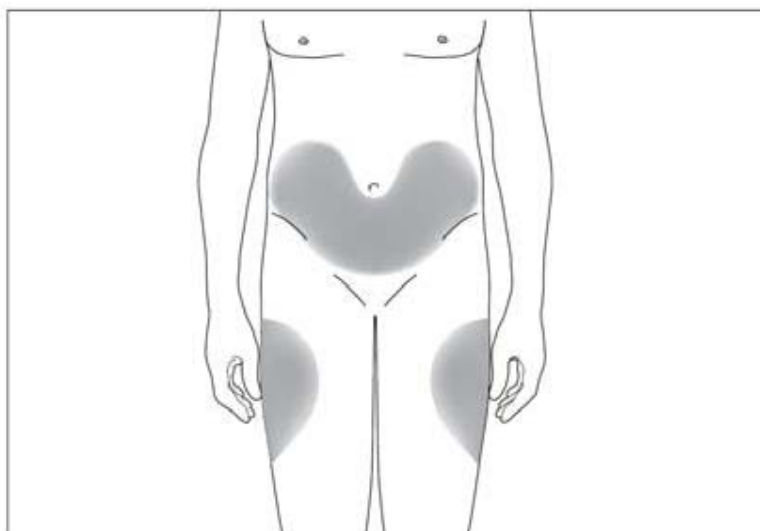
5. Ampulko-strzykawka jest gotowa do użyciu.

#### **W jakie miejsce należy wstrzyknąć lek?**

Najlepszymi miejscami do samodzielnego samodzielnego wykonania wstrzyknięcia są:

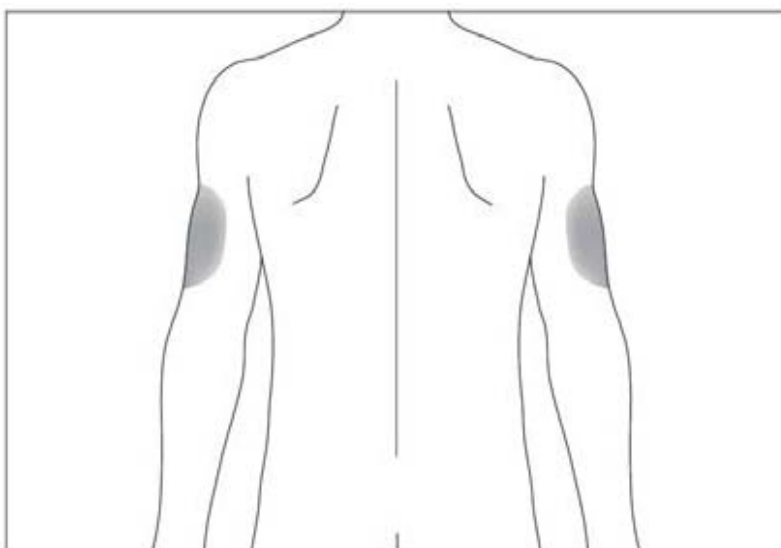
- górne części ud; oraz
- brzuch, z wyjątkiem okolicy pępka (patrz rysunek 3).

3



Jeśli wstrzyknięcie wykonuje inna osoba, może również wstrzyknąć lek w tylną część ramion (patrz rysunek 4).

4

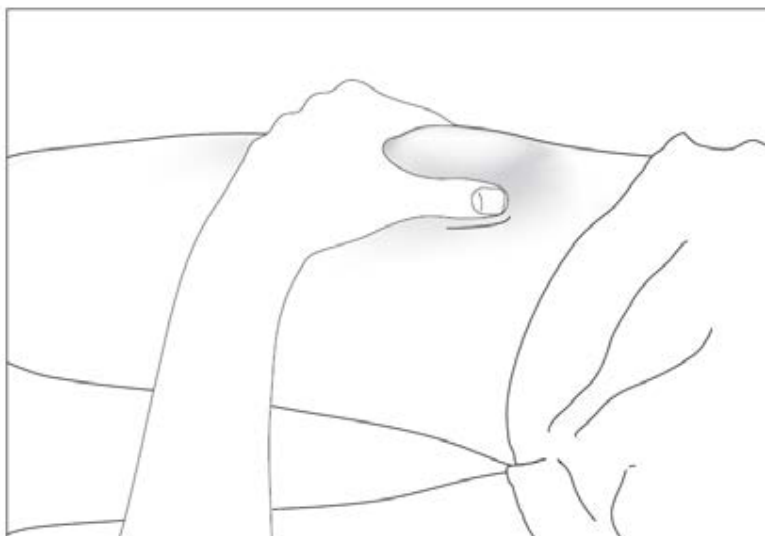


Miejsce wstrzyknięcia leku należy codziennie zmieniać, by uniknąć bólu z powodu powtarzającego się wstrzyknięcia w jednym miejscu.

**W jaki sposób wykonać wstrzyknięcie leku?**

- a. Zdezynfekować miejsce wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem, a następnie uchwycić fałd skóry pomiędzy kciuk a palec wskazujący, bez nadmiernego uciskania go (patrz rysunek 5).

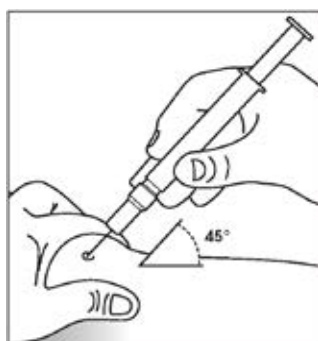
5



#### Ampułko-strzykawka bez osłony zabezpieczającej igłę

- b. Wprowadzić igłę przez skórę, zgodnie z instrukcją pielęgniarki lub lekarza (patrz rysunek 7).
- c. Delikatnie pociągnąć za tłok, aby upewnić się, że nie doszło do przekłucia naczynia krwionośnego. Jeżeli w strzykawce pojawi się krew, należy wyjąć igłę i wykonać ponowne wkłucie w innym miejscu.
- d. Cały czas trzymając skórę między palcami, powoli i równomiernie naciskać tłok, aż do podania całej dawki i braku możliwości dalszego wciśnięcia tłoka. Nie zwalniać nacisku na tłok!
- e. Należy wstrzyknąć tylko dawkę przepisaną przez lekarza.
- f. Po wstrzyknięciu płynu wyjąć igłę nadal naciskając tłok, a następnie zwolnić ucisk skóry.
- g. Zużyta strzykawkę umieścić w pojemniku na odpady. Jednej strzykawki używać tylko do jednego wstrzyknięcia.

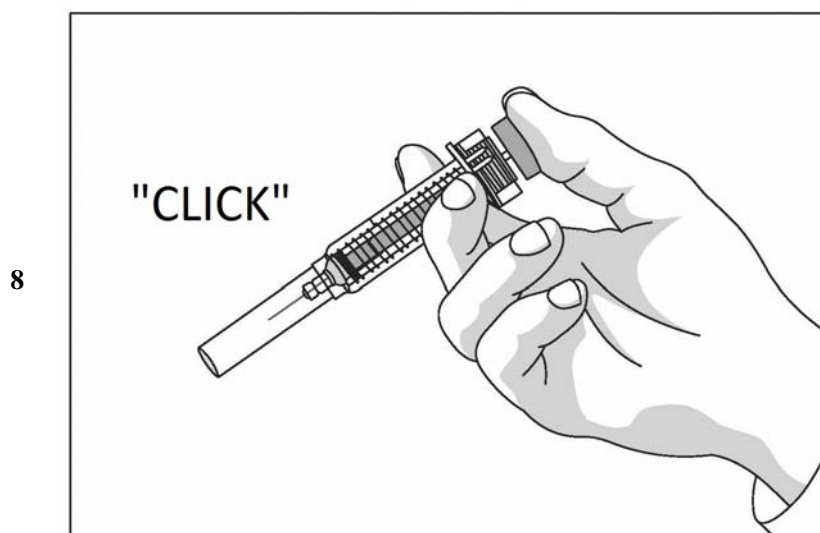
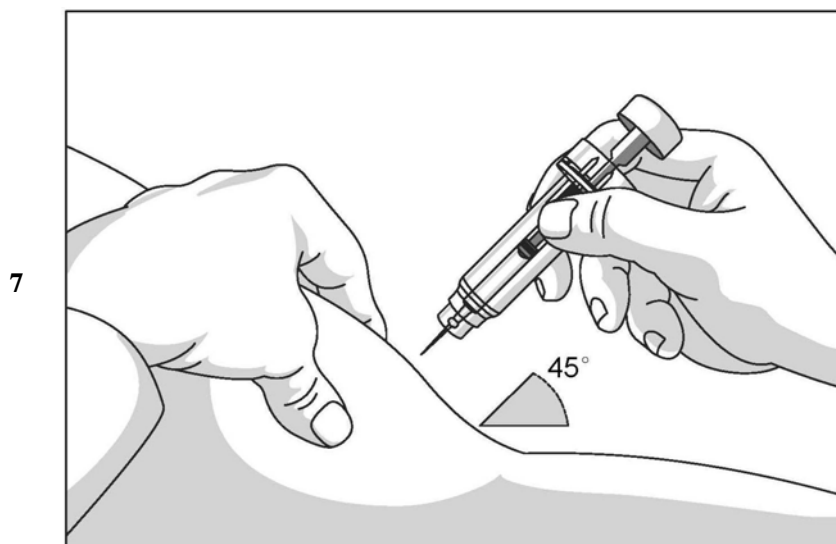
6



#### Ampułko-strzykawka z osłoną zabezpieczającą igłę

- h. Wprowadzić igłę przez skórę, zgodnie z instrukcją pielęgniarki lub lekarza (patrz rysunek 7).
- i. Delikatnie pociągnąć za tłok, aby upewnić się, że nie doszło do przekłucia naczynia krwionośnego. Jeżeli w strzykawce pojawi się krew, należy wyjąć igłę i wykonać ponowne wkłucie w innym miejscu.
- j. Należy wstrzyknąć tylko dawkę przepisaną przez lekarza, zgodnie z instrukcjami podanymi poniżej.

- k. Cały czas trzymając skórę między palcami, powoli i równomiernie naciskać tłok, trzymając strzykawkę za kołnierz na palce, aż do podania całej dawki i braku możliwości dalszego wciśnięcia tłoka. Nie zwalniać nacisku na tłok!
- l. Po wstrzyknięciu płynu wyjąć igłę, nadal trzymając strzykawkę pod tym samym kątem i naciskając na tłok, a następnie zwolnić ucisk skóry. Osłona zabezpieczająca automatycznie zakryje igłę i rozlegnie się głośne „kliknięcie” potwierdzające aktywację osłony (patrz rysunek 8). Osłona zabezpieczająca nie zostanie aktywowana, dopóki nie zostanie podana cała dawka.



**Uwaga:**

W przypadku jakichkolwiek pytań należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki o pomoc lub poradę.

**Usuwanie zużytych strzykawek**

- Osłona zabezpieczająca igłę zapobiega ukłuciom igłą po użyciu, więc nie jest wymagane zachowanie szczególnych środków ostrożności przy usuwaniu. Strzykawkę usunąć w sposób zgodny ze wskazówkami danymi przez lekarza, pielęgniarkę lub farmaceutę.

**Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Accofil**

Jeśli pacjent zastosował większą niż zalecana dawkę leku Accofil , należy jak najszybciej



skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

#### **Pominięcie zastosowania leku Accofil**

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętego wstrzyknięcia. Należy skontaktować się z lekarzem w celu omówienia, kiedy należy wstrzyknąć następną dawkę leku.

#### **Przerwanie stosowania leku Accofil**

Lekarz poinformuje pacjenta, kiedy należy przerwać stosowanie leku Accofil. Leczenie może składać się z kilku cykli podawania leku Accofil.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **4. Możliwe działania niepożądane**

**Należy niezwłocznie poinformować lekarza** podczas leczenia:

- jeśli u pacjenta wystąpi reakcja alergiczna, w tym osłabienie, spadek ciśnienia krwi, trudności z oddychaniem, obrzęk twarzy (anafilaksja), wysypka skórna, swędząca wysypka (pokrzywka), obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka lub gardła (obrzęk naczynioruchowy) i zadyszka (duszność). Nadwrażliwość występuje często u pacjentów z nowotworem złośliwym;
- jeśli u pacjenta wystąpi kaszel, gorączka i trudności z oddychaniem (duszność), ponieważ mogą to być objawy zespołu ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (ARDS). ARDS występuje niezbyt często u pacjentów z nowotworem złośliwym;
- jeśli u pacjenta wystąpi ból w lewej górnej części brzucha, ból pod lewym żebrem lub ból w górnej części ramienia, ponieważ może być to związane z zaburzeniami śledziony (powiększenie śledziony). Występuje to bardzo często u pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią, często u pacjentów z zakażeniem wirusem HIV i niezbyt często u zdrowych dawców komórek macierzystych.
- jeśli pacjent jest leczony z powodu ciężkiej przewlekłej neutropenii i występuje u niego krew w moczu (krwiomocz). Lekarz może zlecić regularne badania moczu, jeśli u pacjenta wystąpi takie działanie niepożądane lub jeśli w moczu pacjenta będzie stwierdzone białko (białkomocz).
- jeśli u pacjenta wystąpi jedno lub kilka z następujących działań niepożądanych: opuchlizna lub obrzęk, które mogą być związane z zatrzymywaniem wody, trudności w oddychaniu, opuchlizna jamy brzusznej i uczucie pełności oraz ogólne uczucie zmęczenia. Te objawy zazwyczaj rozwijają się w szybkim tempie. Mogą to być objawy występującego niezbyt często zaburzenia (występujące u maksymalnie 1 na 100 osób), zwanego zespołem nieszczelności naczyń włosowatych, powodującego przeciekanie krwi z małych naczyń krwionośnych do ciała i wymagającego pilnej pomocy medycznej.

Bardzo częstym działaniem niepożądanym obserwowanym podczas stosowania leku Accofil jest ból mięśni lub kości (ból mięśniowo-szkieletowy), który można złagodzić przyjmując standardowe leki przeciwbólowe. U pacjentów poddawanych przeszczepowi komórek macierzystych lub szpiku kostnego może wystąpić choroba „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (GvHD) - jest to reakcja komórek dawcy przeciwko pacjentowi otrzymującemu przeszczep. Objawami są: wysypka na wewnętrznych częściach dłoni i podeszwach stóp oraz owrzodzenie i otwarte rany w jamie ustnej, jelitach, wątrobie, na skórze lub oczach, w płucach, pochwie i stawach. U zdrowych dawców komórek macierzystych bardzo często obserwowane jest zwiększenie liczby białych krwinek (leukocytoza) i zmniejszenie liczby płytek krwi, co zmniejsza zdolność krwi do krzepnięcia (małopłytkowość). Będzie to kontrolowane przez lekarza.

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

**Bardzo częste działania niepożądane** (obserwowane częściej niż u 1 na 10 osób przyjmujących lek Accofil):

#### **u pacjentów z nowotworem złośliwym**

- zmiany wyników badań biochemicznych krwi
- zwiększenie aktywności określonych enzymów we krwi
- zmniejszenie apetytu
- ból głowy
- ból w jamie ustnej i ból gardła
- kaszel
- biegunka
- wymioty
- zaparcia
- nudności
- wysypka skórna
- nietypowe wypadanie lub przerzedzenie włosów (łysienie)
- bóle mięśni lub kości (ból mięśniowo-szkieletowy)
- ogólne osłabienie
- zmęczenie
- bolesność i obrzęk błony śluzowej wyściełającej przewód pokarmowy od jamy ustnej do odbytu (zapalenie błony śluzowej)
- zadyszka (duszność)

#### **u zdrowych dawców komórek macierzystych**

- zmniejszenie liczby płytek krwi, co zmniejsza zdolność krwi do krzepnięcia (małopłytkowość)
- zwiększenie liczby białych krwinek (leukocytoza)
- ból głowy
- bóle mięśni lub kości (ból mięśniowo-szkieletowy)

#### **u pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią**

- powiększenie śledziona (splenomegalia)
- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość)
- zmiany wyników badań biochemicznych krwi
- zwiększenie aktywności określonych enzymów we krwi
- ból głowy
- krwawienia z nosa
- biegunka
- powiększenie wątroby (hepatomegalia)
- wysypka skórna
- ból mięśni lub kości (ból mięśniowo-szkieletowy)
- bóle stawów

#### **u pacjentów z zakażeniem wirusem HIV**

- bóle mięśni lub kości (ból mięśniowo-szkieletowy)

**Częste działania niepożądane** (obserwowane częściej niż u 1 na 100 osób przyjmujących lek Accofil):

#### **u pacjentów z nowotworem złośliwym**

- reakcja alergiczna (nadwrażliwość na lek)
- niskie ciśnienie tętnicze krwi (niedociśnienie)
- ból podczas oddawania moczu (dyzuria)
- ból w klatce piersiowej
- odkrztuszanie krwi (krwioplucie)

#### **u zdrowych dawców komórek macierzystych**

- zwiększenie aktywności określonych enzymów we krwi
- zadyszka (duszność)
- powiększenie śledziona (splenomegalia)

**u pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią**

- zmniejszenie liczby płytek krwi, co zmniejsza zdolność krwi do krzepnięcia (małopłytkowość)
- zmiany wyników badań biochemicznych krwi
- zapalenie naczyń krwionośnych skóry (zapalenie naczyń skórnych)
- nietypowe wypadanie lub przerzedzenie włosów (łysienie)
- choroba powodująca zmniejszenie gęstości kości, ich osłabienie, kruchość i podatność na złamania (osteoporoza)
- obecność krwi w moczu (krwiomocz)
- ból w miejscu wstrzyknięcia

**u pacjentów z zakażeniem wirusem HIV**

- powiększenie śledziony (splenomegalia)

**Niezbyt częste działania niepożądane** (obserwowane częściej niż u 1 na 1 000 osób przyjmujących lek Accofil):

**u pacjentów z nowotworem złośliwym**

- silny ból kości, w klatce piersiowej, jelitach lub stawach (przełom sierpowatokrwinkowy)
- odrzucenie przeszczepionego szpiku kostnego (choroba „przeszczep przeciwko gospodarzowi”)
- ból i obrzęk stawów podobny jak w dnacie moczanowej (rzekoma dna moczanowa)
- ciężkie zapalenie płuc powodujące trudności z oddychaniem (zespół ostrej niewydolności oddechowej)
- płuca nie pracują jak powinny, powodując duszność (niewydolność oddechowa)
- obrzęk i (lub) płyn w płucach (obrzęk płuc)
- zapalenie płuc (śródmiaższowa choroba płuc)
- nieprawidłowe wyniki badań RTG płuc (nacieki w płucach)
- śliwkowego koloru, wypukłe, bolesne zmiany na kończynach oraz niekiedy na twarzy i szyi, występujące z gorączką (zespół Sweeta)
- zapalenie naczyń krwionośnych skóry (zapalenie naczyń skórnych)
- nasilenie objawów reumatoidalnego zapalenia stawów
- nieprawidłowe zmiany parametrów moczu
- ból
- uszkodzenie wątroby spowodowane zablokowaniem małych żył w wątrobie (choroba zarostowa żył)
- krwawienie z płuc (krwotok płucny)
- zmiana sposobu regulacji płynów w organizmie, co może powodować obrzęki

**u zdrowych dawców komórek macierzystych**

- pęknięcie śledziony
- nagła, zagrażająca życiu reakcja alergiczna (reakcja anafilaktyczna)
- zmiany wyników badań biochemicznych krwi
- krwawienie w płucach (krwotok płucny)
- odkrztuszanie krwi (krwioplucie)
- nieprawidłowe wyniki badań RTG płuc (nacieki w płucach)
- brak wchłaniania tlenu w płucach (niedotlenienie)
- zwiększenie aktywności niektórych enzymów we krwi
- nasilenie objawów reumatoidalnego zapalenia stawów

**u pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią**

- obecność białka w moczu (białkomocz)
- pęknięcie śledziony

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

## **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać Accofil**

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie należy stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu zewnętrznym i na ampułko-strzykawce po terminie ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

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

Strzykawkę można wyjąć z lodówki i przechowywać w temperaturze pokojowej (nie wyższej niż 25°C) przez jeden okres kończący się w trakcie terminu ważności podanego na etykiecie, trwający nie dłużej niż 15 dni. Po upływie tego czasu produktu nie należy ponownie wkładać do lodówki i należy go usunąć.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować leku Accofil, jeśli widoczne jest zmętnienie lub roztwór zmienił barwę lub jeśli zawiera on cząsteczki stałe.

Nie należy nakładać osłonki na zużyte igły, ponieważ może dojść do przypadkowego ukłucia. Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera Accofil**

- Substancją czynną leku jest filgrastym. Każda ampułko-strzykawka zawiera 30 mln jednostek (300 mikrogramów) filgrastymu w 0,5 ml roztworu, co odpowiada 0,6 mg/ml.
- Pozostałe składniki to kwas octowy, sodu wodorotlenek, sorbitol (E420), polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań.

### **Jak wygląda Accofil i co zawiera opakowanie**

Accofil to przezroczysty, bezbarwny roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w ampułko-strzykawce posiadającej podziałkę na cylindrze co 1/40 od 0,1 ml do 1 ml z igłą. Każda ampułko-strzykawka zawiera 0,5 ml roztworu.

Accofil jest dostępny w opakowaniach zawierających 1, 3, 5, 7 i 10 ampułko-strzykawk z zamocowaną osłoną zabezpieczającą igłę w pojedynczych blistrach, lub bez osłony/ blistra, oraz waciki nasączone alkoholem.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

**AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK /  
EE / EL / FI / HR / HU / IS / LT / LV /  
LX / MT / NL / NO / PT /  
PL / RO / SE / SI / SK / UK**  
Accord Healthcare Limited  
Tel : +44 (0)208 863 1427

**FR**  
**Arrow Génériques**  
Tél: +33 4 72 72 60 72

**ES**  
Accord Healthcare S.L.U.  
Tel: +34 93 301 00 64

**IT**  
Accord Healthcare Limited  
Tel: +39 02 94323700

#### **Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>

---

#### **Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:**

Accofil nie zawiera środków konserwujących. Biorąc po uwagę możliwe ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego, strzykawki z produktem Accofil są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia.

Przypadkowe jednorazowe narażenie na działanie temperatur prowadzących do zamrażania przez okres do 24 godzin nie ma negatywnego wpływu na stabilność produktu Accofil. Jeśli narażenie było dłuższe niż 24 godziny lub jeśli zamrożenie było wielokrotne, NIE należy używać produktu leczniczego Accofil.

W celu poprawy identyfikowalności czynników wzrostu kolonii granulocytów, należy wyraźnie odnotować w dokumentacji pacjenta nazwę produktu leczniczego (Accofil) i numer serii podawanego produktu.

Produktu Accofil nie należy rozcieńczać roztworami chlorku sodu. Produktu nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi z wyjątkiem wymienionych poniżej. Rozcieńczony filgrastym może ulegać adsorpcji na szkle i tworzywach sztucznych, z wyjątkiem rozcieńczeń wymienionych poniżej.

Jeśli konieczne, Accofil można rozcieńczać w 5% roztworze glukozy. Nigdy nie zaleca się rozcieńczania do końcowego stężenia poniżej 0,2 mln jednostek (2 mg) na ml.

Roztwór należy obejrzeć przed podaniem. Należy stosować tylko klarowne roztwory bez cząstek.

U pacjentów leczonych filgrastymem w stężeniu poniżej 1,5 mln j. (15 µg) na ml, do roztworu należy dodać ludzkiej albuminy osocza (HSA) tak, aby uzyskać końcowe stężenie wynoszące 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.

Po rozcieńczeniu w 5% roztworze glukozy, Accofil wykazuje zgodność ze szkłem i różnymi tworzywami sztucznymi, w tym z PCV, poliolefinami (kopolimer polipropylenu i polietylenu) i polipropylenem.

#### Po rozcieńczeniu:

Po rozcieńczeniu: potwierdzono stabilność chemiczną i fizyczną gotowego do użycia rozcieńczonego roztworu do infuzji w ciągu 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt powinien zostać zużyty natychmiast. Jeżeli produkt nie zostanie zużyty bezpośrednio, pomimo aseptycznych i kontrolowanych warunków podczas rozcieńczania, użytkownik bierze odpowiedzialność za czas oraz warunki przechowywania gotowego do użycia produktu leczniczego, co standardowo nie powinno przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C.

#### Stosowanie ampułko-strzykawki z osłoną zabezpieczającą igłę

Osłona zabezpieczająca igłę zakrywa igłę po wykonaniu wstrzyknięcia, co zapobiega ukłuciu igłą. Nie ma to wpływu na normalne działanie strzykawki. Powoli i równomiernie naciskać tłok, aż do podania całej dawki i braku możliwości dalszego wciśnięcia tłoka. Utrzymując nacisk na tłok, usunąć strzykawkę z miejsca wstrzyknięcia. Osłona zabezpieczająca zakrywa igłę po zwolnieniu tłoka.

#### Stosowanie ampułko-strzykawki bez osłony zabezpieczającej igłę

Podać dawkę zgodnie ze standardowym protokołem.

#### Usuwanie

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

## ULOTKA DOŁĄCZONA DO OPAKOWANIA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

### Accofil 48 mln j./0,5 ml (0,96 mg/ml) roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w ampulko-strzykawce filgrastym

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest Accofil i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Accofil
3. Jak stosować Accofil
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Accofil
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest Accofil i w jakim celu się go stosuje

##### Co to jest Accofil

Accofil zawiera substancję czynną, filgrastym. Filgrastym jest białkiem wytwarzanym przez bakterie zwane *Escherichia coli* metodą rekombinacji DNA. Filgrastym należy do grupy białek zwanych cytokinami i jest bardzo podobny do naturalnego białka (czynnika pobudzającego wzrost kolonii granulocytów [G-CSF]) wytwarzanego przez organizm człowieka. Filgrastym pobudza szpik kostny (tkankę produkującą komórki krwi) do wytwarzania większej liczby białych krwinek, które pomagają organizmowi w zwalczaniu zakażeń.

##### W jakim celu stosuje się Accofil

Lekarz zalecił Accofil w celu zwiększenia wytwarzania białych krwinek przez organizm. Lekarz poinformuje pacjenta z jakiego powodu powinien stosować lek Accofil. Lek Accofil jest stosowany w kilku różnych przypadkach, takich jak:

- chemioterapia,
- przeszczep szpiku kostnego,
- ciężka przewlekła neutropenia (mała liczba jednego z rodzajów białych krwinek)
- neutropenia (mała liczba jednego z rodzajów białych krwinek) u pacjentów z zakażeniem wirusem HIV,
- mobilizacja komórek macierzystych krwi obwodowej (w celu pobudzenia komórek macierzystych, aby wniknęły do krwi i gromadziły się w celu wykorzystania podczas przeszczepu szpiku kostnego).

## **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Accofil**

### **Kiedy nie stosować leku Accofil**

- Jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na filgrastym lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem stosowania leku Accofil należy omówić z lekarzem:

Przed rozpoczęciem stosowania leku Accofil należy omówić z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

Przed rozpoczęciem leczenia należy powiedzieć lekarzowi jeśli u pacjenta występuje:

- niedokrwistość sierpowatokrwinkowa; Accofil może powodować przełom sierpowatokrwinkowy.
- osteoporoza (choroba kości)

Podczas stosowania leku Accofil należy powiedzieć lekarzowi jeśli u pacjenta wystąpi:

- ból w okolicy lewej górnej części brzucha (jamy brzusznej), ból po lewej stronie klatki piersiowej lub w okolicy lewej łopatki (mogą to być objawy powiększenia śledziony lub nawet jej pęknięcia).
- krwawienie lub zasinienie (mogą to być objawy spadku liczby płytek krwi — małopłytkowości), co może być związane z ograniczeniem zdolności krzepnięcia krwi.
- nagłe oznaki nadwrażliwości, np. wysypka, świąd lub pokrzywka, obrzęk twarzy, ust, języka lub innych części ciała, spłycony oddech, świszczący oddech lub trudności w oddychaniu; mogą to być objawy ciężkiej reakcji alergicznej.

W trakcie stosowania leku Accofil należy regularnie wykonywać badania krwi w celu oceny liczby neutrofilów i innych krwinek białych we krwi. Umożliwi to lekarzowi stwierdzić, w jakim stopniu leczenie jest skuteczne oraz czy należy je kontynuować.

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

### **Accofil a inne leki**

Nie należy stosować leku Accofil w ciągu 24 godzin przed rozpoczęciem i 24 godzin po zakończeniu zabiegu chemioterapii.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, w tym lekach wydawanych bez recepty.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie badano stosowania leku Accofil u kobiet w ciąży. Lekarz może zdecydować, że pacjentka nie powinna stosować tego leku.

Nie wiadomo, czy filgrastym przenika do mleka matki. Dlatego lekarz może zdecydować, że



pacjentka nie powinna stosować tego leku, jeśli karmi piersią.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

W przypadku wystąpienia zmęczenia, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

### **Ważne informacje o niektórych składnikach leku Accofil**

Ten lek zawiera sorbitol. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów (fruktozy), pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku. Ten lek zawiera również mniej niż 1 mmol sodu (0,035 mg sodu) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

### **3. Jak stosować Accofil**

Accofil należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dawka leku Accofil zależy od rodzaju leczzonej choroby oraz od masy ciała pacjenta.

#### **Dawkowanie**

##### Accofil i neutropenia (mała liczba jednego z rodzajów białych krwinek) związana z chemioterapią

Zazwyczaj stosowana dawka to 0,5 miliona jednostek (5 mikrogramów) na kilogram masy ciała na dobę. Na przykład, dla pacjenta o masie ciała 60 kilogramów dawka dobową wynosi 30 milionów jednostek (300 mikrogramów). Leczenie lekiem Accofil zwykle trwa około 14 dni. Jednak w niektórych rodzajach chorób może być konieczne dłuższe leczenie, trwające do około jednego miesiąca.

##### Accofil i przeszczep szpiku kostnego

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa wynosi 1 milion jednostek (10 mikrogramów) na kilogram masy ciała na dobę, podawane w infuzji. Na przykład, dla pacjenta o masie ciała 60 kg dawka dobową wynosi 60 milionów jednostek (600 mikrogramów). Zazwyczaj pierwszą dawkę leku Accofil otrzymuje się co najmniej 24 godziny po chemioterapii i co najmniej 24 godziny po otrzymaniu przeszczepu szpiku kostnego. Następnie, lekarz zaleci wykonanie badania krwi, aby ocenić skuteczność leczenia oraz czas trwania leczenia.

##### Accofil i ciężka przewlekła neutropenia (mała liczba jednego z rodzajów białych krwinek)

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa wynosi od 0,5 miliona jednostek (5 mikrogramów) do 1,2 miliona jednostek (12 mikrogramów) na kilogram masy ciała na dobę podawane w dawce pojedynczej lub w dawkach podzielonych. Następnie lekarz zaleci wykonanie badania krwi, aby ocenić skuteczność leczenia lekiem Accofil i określić najlepszą dawkę dla danego pacjenta. W leczeniu neutropenii konieczne jest długotrwałe leczenie lekiem Accofil .

##### Accofil i neutropenia (mała liczba jednego z rodzajów białych krwinek) u pacjentów z zakażeniem wirusem HIV

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa wynosi od 0,1 miliona jednostek (1 mikrogram) do 0,4 miliona jednostek (4 mikrogramy) na kilogram masy ciała na dobę. Lekarz będzie zalecał badania krwi w regularnych odstępach czasu, aby ocenić skuteczność leczenia lekiem Accofil . Jeżeli liczba białych krwinek powróci do normy, możliwe jest podawanie leku rzadziej niż raz na dobę. W celu utrzymania prawidłowej liczby białych krwinek we krwi może być konieczne długotrwałe stosowanie leku Accofil .

### Accofil i przeszczep komórek macierzystych krwi obwodowej (komórki macierzyste pobierane z krwi do użycia w przeszczepie szpiku kostnego)

Jeśli pacjent jest dawcą komórek macierzystych dla siebie, zazwyczaj stosowana dawka wynosi od 0,5 miliona jednostek (5 mikrogramów) do 1 miliona jednostek (10 mikrogramów) na kilogram masy ciała na dobę. Leczenie lekiem Accofil będzie trwać do 2 tygodni. Lekarz będzie kontrolował wyniki badań krwi, aby wyznaczyć optymalny czas na pobranie komórek macierzystych.

Jeśli pacjent jest dawcą komórek macierzystych dla innej osoby, zazwyczaj stosowana dawka wynosi 1 milion jednostek (10 mikrogramów) na kilogram masy ciała na dobę. Leczenie lekiem Accofil trwa 4 do 5 dni. Lekarz będzie wykonywać regularne badania krwi, aby wyznaczyć optymalny czas na pobranie komórek macierzystych.

### Sposób podawania

Lek podaje się we wstrzyknięciu albo w infuzji dożyłnej iv. (kroplówka), albo we wstrzyknięciu podskórnym (sc.) do tkanki znajdującej się pod skórą.

W przypadku pacjentów otrzymujących lek we wstrzyknięciu podskórnym lekarz może zasugerować, aby pacjent nauczył się samodzielnego wykonywania wstrzyknięć. Lekarz lub pielęgniarka poinformuje pacjenta, jak należy to zrobić (patrz poniżej informacje na temat instrukcji wstrzykiwania leku Accofil). Nie należy próbować samodzielnie wykonywać wstrzyknięcia bez wcześniejszego szkolenia. Niektóre z niezbędnych informacji podane są na końcu tej ulotki, jednak w celu odpowiedniego leczenia danej choroby konieczna jest ścisła i stała współpraca pacjenta z lekarzem.

### **Informacje o samodzielnym podawaniu leku**

Ta część ulotki zawiera informacje na temat samodzielnego wykonania wstrzyknięcia leku Accofil. Ważne jest, by pacjent nie wykonywał wstrzyknięcia samodzielnie, jeśli nie został odpowiednio przeszkolony przez lekarza prowadzącego lub pielęgniarkę. W razie jakichkolwiek wątpliwości dotyczących samodzielnego wykonania wstrzyknięcia lub jakichkolwiek pytań należy zwrócić się o pomoc do lekarza lub pielęgniarki.

### **W jaki sposób samodzielnie wykonać wstrzyknięcie leku Accofil?**

Lek należy wstrzyknąć w tkankę znajdującą się tuż pod skórą. Taki sposób podania leku nazywa się wstrzyknięciem podskórnym. Wstrzyknięcie należy wykonywać o tej samej porze każdego dnia.

### **Potrzebny sprzęt**

Aby samodzielnie wykonać wstrzyknięcie leku, potrzebne będą:

- ampulko-strzykawka z lekiem Accofil;
- wacik nasączony alkoholem lub innym środkiem dezynfekującym.

### **Co należy zrobić przed samodzielnym wstrzyknięciem leku Accofil?**

Należy upewnić się, że osłona strzykawki pozostaje na miejscu do chwili, aż wszystko będzie gotowe do wykonania wstrzyknięcia.

- a. Wyjąć ampulko-strzykawkę z lekiem Accofil z lodówki.
- b. Sprawdzić datę ważności podaną na etykiecie ampulko-strzykawki (EXP). Nie należy używać leku po upływie ostatniego dnia miesiąca wskazanego na opakowaniu lub jeśli lek był przechowywany poza lodówką przez więcej niż 15 dni, albo jeśli ważność leku skończyła się w inny sposób.
- c. Sprawdzić wygląd leku Accofil. Lek musi mieć postać przezroczystego, bezbarwnego płynu. Jeśli w roztworze widoczne są cząstki, nie wolno używać leku.
- d. Dla większego komfortu użytkownika ampulko-strzykawkę należy odstawić na 30 minut, by roztwór osiągnął temperaturę pokojową lub potrzymać ampulko-strzykawkę w dłoni przez kilka minut. Nie ogrzewać leku Accofil (np. leku *nie* podgrzewać w kuchence mikrofalowej ani w ciepłej wodzie).
- e. *Starannie umyć ręce.*

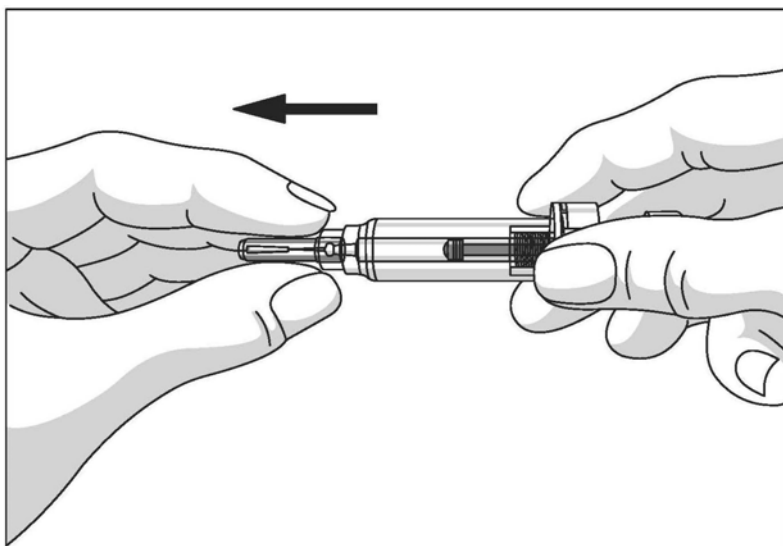
- f. Umieścić wszystkie przedmioty niezbędne do wykonania wstrzyknięcia (ampułko-strzykawkę z lekiem i wacik nasączony alkoholem) w wygodnym, dobrze oświetlonym miejscu z dobrym dostępem.

### Jak przygotować wstrzyknięcie leku Accofil ?

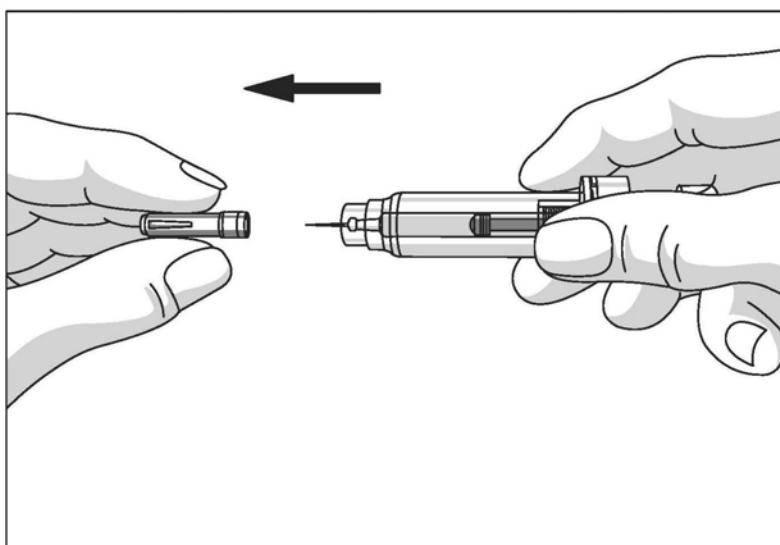
Przed wstrzyknięciem leku Accofil należy wykonać następujące czynności:

1. Trzymając tłok strzykawki delikatnie zdjąć osłonkę igły bez obracania nią. Należy pociągnąć za osłonkę ruchem po linii prostej, jak pokazano na rysunkach 1 i 2. Nie należy dotykać igły ani popychać tłoka strzykawki.

1



2



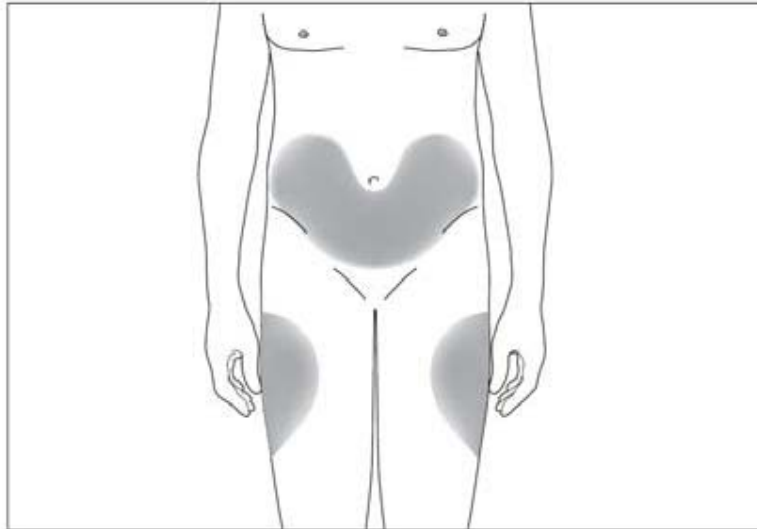
2. W ampułko-strzykawce mogą znajdować się pojedyncze pęcherzyki powietrza. W takim przypadku należy delikatnie opukać tłok strzykawki palcami, by pęcherzyki powietrza zebrały się w górnej części strzykawki. Trzymając strzykawkę skierowaną do góry należy usunąć zalegające w niej powietrze, popychając tłok do góry.
3. Strzykawka może zawierać więcej płynu niż potrzebne. Korzystając z podziałki znajdującej się na korpusie strzykawki, należy odmierzyć prawidłową dawkę leku Accofil przepisaną przez lekarza. Nadmierną ilość płynu należy wycisnąć poprzez popchnięcie tłoka strzykawki do góry do liczby (ml) odpowiadającej przepisanej dawce leku.
4. Należy ponownie upewnić się, że w strzykawce znajduje się prawidłowa dawka leku Accofil.
5. Ampułko-strzykawka jest gotowa do użytku.

### **W jakie miejsce należy wstrzyknąć lek?**

Najlepszymi miejscami do samodzielnego wykonania wstrzyknięcia są:

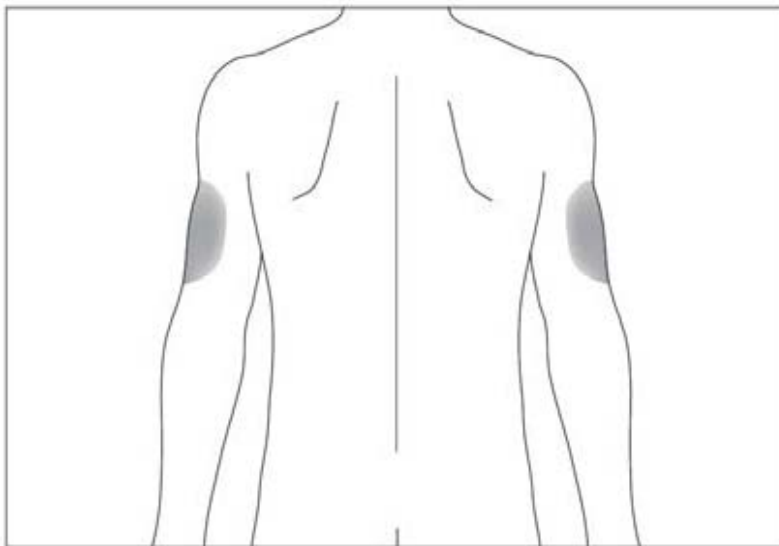
- górne części ud; oraz
- brzuch, z wyjątkiem okolicy pępka (patrz rysunek 3).

3



Jeśli wstrzyknięcie wykonuje inna osoba, może również wstrzyknąć lek w tylną część ramion (patrz rysunek 4).

4

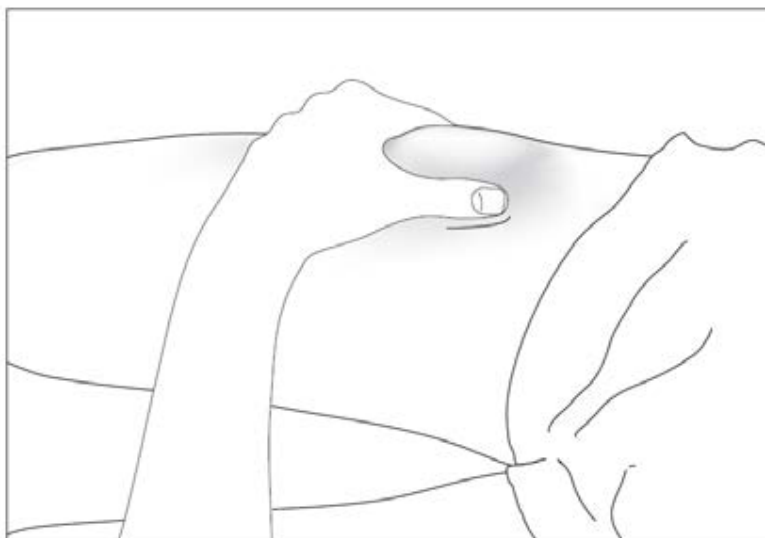


Miejsce wstrzyknięcia leku należy codziennie zmieniać, by uniknąć bólu z powodu powtarzającego się wstrzyknięcia w jednym miejscu.

### **W jaki sposób wykonać wstrzyknięcie leku?**

- a. Zdezynfekować miejsce wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem, a następnie uchwycić fałd skóry pomiędzy kciuk a palec wskazujący, bez nadmiernego uciskania go (patrz rysunek 5).

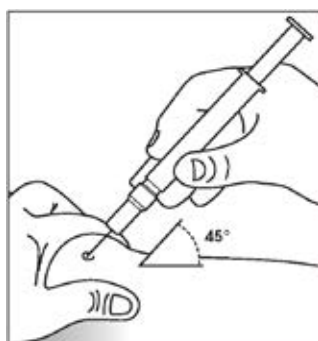
5



#### Ampułko-strzykawka bez osłony zabezpieczającej igłę

- b. Wprowadzić igłę przez skórę, zgodnie z instrukcją pielęgniarki lub lekarza (patrz rysunek 7).
- c. Delikatnie pociągnąć za tłok, aby upewnić się, że nie doszło do przekłucia naczynia krwionośnego. Jeżeli w strzykawce pojawi się krew, należy wyjąć igłę i wykonać ponowne wkłucie w innym miejscu.
- d. Cały czas trzymając skórę między palcami, powoli i równomiernie naciskać tłok, aż do podania całej dawki i braku możliwości dalszego wciśnięcia tłoka. Nie zwalniać nacisku na tłok!
- e. Należy wstrzyknąć tylko dawkę przepisaną przez lekarza.
- f. Po wstrzyknięciu płynu wyjąć igłę nadal naciskając tłok, a następnie zwolnić ucisk skóry.
- g. Zużyta strzykawkę umieścić w pojemniku na odpady. Jednej strzykawki używać tylko do jednego wstrzyknięcia.

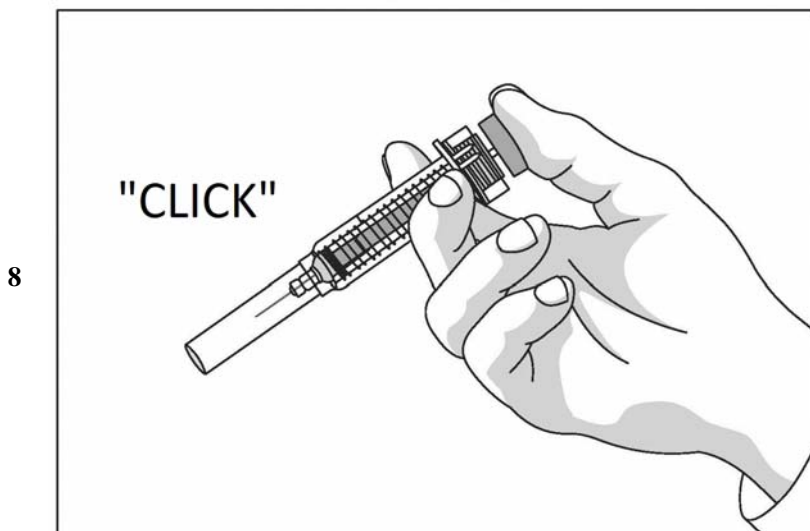
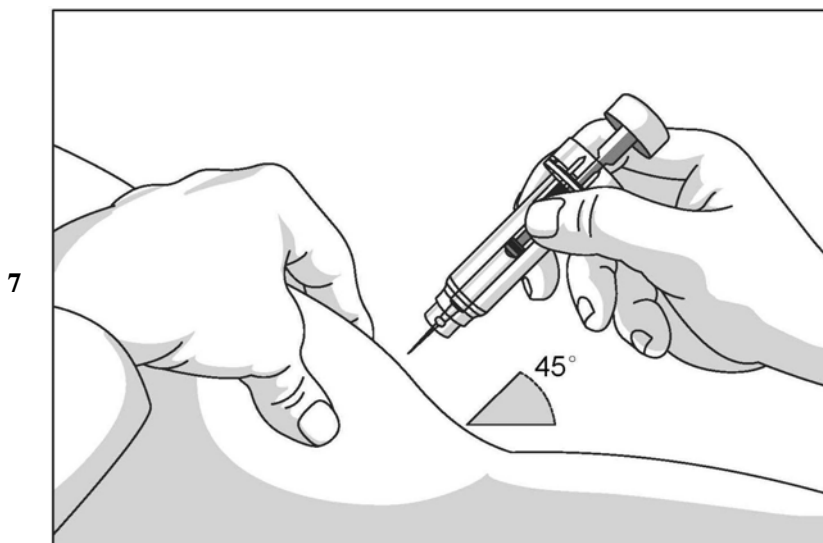
6



#### Ampułko-strzykawka z osłoną zabezpieczającą igłę

- h. Wprowadzić igłę przez skórę, zgodnie z instrukcją pielęgniarki lub lekarza (patrz rysunek 7).
- i. Delikatnie pociągnąć za tłok, aby upewnić się, że nie doszło do przekłucia naczynia krwionośnego. Jeżeli w strzykawce pojawi się krew, należy wyjąć igłę i wykonać ponowne wkłucie w innym miejscu.
- j. Należy wstrzyknąć tylko dawkę przepisaną przez lekarza zgodnie z instrukcjami podanymi poniżej.
- k. Cały czas trzymając skórę między palcami, powoli i równomiernie naciskać tłok, trzymając strzykawkę za kołnierz na palce, aż do podania całej dawki i braku możliwości dalszego wciśnięcia tłoka. Nie zwalniać nacisku na tłok!

1. Po wstrzyknięciu płynu wyjąć igłę, nadal trzymając strzykawkę pod tym samym kątem i naciskając na tłok, a następnie zwolnić ucisk skóry. Osłona zabezpieczająca automatycznie pokryje igłę i rozlegnie się głośnie „kliknięcie” potwierdzające aktywację osłony (patrz rysunek 8). Osłona zabezpieczająca nie zostanie aktywowana, dopóki nie zostanie podana cała dawka.



**Uwaga:**

W przypadku jakichkolwiek pytań należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki o pomoc lub poradę.

**Usuwanie zużytych strzykawk**

- Osłona zabezpieczająca igłę zapobiega ukłuciom igłą po użyciu, więc nie jest wymagane zachowanie szczególnych środków ostrożności przy usuwaniu. Strzykawkę usunąć w sposób zgodny ze wskazówkami danymi przez lekarza, pielęgniarkę lub farmaceutę.

**Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Accofil**

Jeśli pacjent zastosował większą niż zalecana dawkę leku Accofil, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

**Pominięcie zastosowania leku Accofil**

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętego wstrzyknięcia. Należy skontaktować się z lekarzem w celu omówienia, kiedy należy wstrzyknąć następną dawkę leku.

### **Przerwanie stosowania leku Accofil**

Lekarz poinformuje pacjenta, kiedy należy przerwać stosowanie leku Accofil . Leczenie może składać się z kilku cykli podawania leku Accofil .

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty

## **4. Możliwe działania niepożądane**

**Należy niezwłocznie poinformować lekarza** podczas leczenia:

- jeśli u pacjenta wystąpi reakcja alergiczna, w tym osłabienie, spadek ciśnienia krwi, trudności z oddychaniem, obrzęk twarzy (anafilaksja), wysypka skórna, swędząca wysypka (pokrzywka), obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka lub gardła (obrzęk naczynioruchowy) i zadyszka (duszność). Nadwrażliwość występuje często u pacjentów z nowotworem złośliwym;
- jeśli u pacjenta wystąpi kaszel, gorączka i trudności z oddychaniem (duszność), ponieważ mogą to być objawy zespołu ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (ARDS). ARDS występuje niezbyt często u pacjentów z nowotworem złośliwym;
- jeśli u pacjenta wystąpi ból w lewej górnej części brzucha, ból pod lewym żebrem lub ból w górnej części ramienia, ponieważ może być to związane z zaburzeniami śledziony (powiększenie śledziony). Występuje to bardzo często u pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią, często u pacjentów z zakażeniem wirusem HIV i niezbyt często u zdrowych dawców komórek macierzystych.
- jeśli pacjent jest leczony z powodu ciężkiej przewlekłej neutropenii i występuje u niego krew w moczu (krwiomocz). Lekarz może zlecić regularne badania moczu, jeśli u pacjenta wystąpi takie działanie niepożądane lub jeśli w moczu pacjenta będzie stwierdzone białko (białkomocz).
- jeśli u pacjenta wystąpi jedno lub kilka z następujących działań niepożądanych: opuchlizna lub obrzęk, które mogą być związane z zatrzymywaniem wody, trudności oddychaniu, opuchlizna jamy brzusznej i uczucie pełności oraz ogólne uczucie zmęczenia. Te objawy zazwyczaj rozwijają się w szybkim tempie. Mogą to być objawy występującego niezbyt częstozaburzenia (występujące maksymalnie 1 na 100 osób), zwanego zespołem nieszczelności naczyń włosowatych, powodującego przeciekanie krwi z małych naczyń krwionośnych do ciała i wymagającego pilnej pomocy medycznej.

Bardzo częstym działaniem niepożądanym obserwowanym podczas stosowania leku Accofil jest ból mięśni lub kości (ból mięśniowo-szkieletowy), który można złagodzić przyjmując standardowe leki przeciwbólowe. U pacjentów poddawanych przeszczepowi komórek macierzystych lub szpiku kostnego może wystąpić choroba „przeszczep przeciwko gospodarzowi”i (GvHD) - jest to reakcja komórek dawcy przeciwko pacjentowi otrzymującemu przeszczep. Objawami są: wysypka na wewnętrznych częściach dłoni i podeszwach stóp oraz owrzodzenie i otwarte rany w jamie ustnej, jelitach, wątrobie, na skórze lub oczach, w płucach, pochwie i stawach. U zdrowych dawców komórek macierzystych bardzo często obserwowane jest zwiększenie liczby białych krwinek (leukocytoza) i zmniejszenie liczby płytek krwi, co zmniejsza zdolność krwi do krzepnięcia (małopłytkowość). Będzie to kontrolowane przez lekarza.

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

**Bardzo częste działania niepożądane** (obserwowane u częściej niż u 1 na 10 osób przyjmujących lek Accofil ):

#### **u pacjentów z nowotworem złośliwym**

- zmiany wyników badań biochemicznych krwi
- zwiększenie aktywności określonych enzymów we krwi

- zmniejszenie apetytu
- ból głowy
- ból w jamie ustnej i ból gardła
- kaszel
- biegunka
- wymioty
- zaparcia
- nudności
- wysypka skórna
- nietypowe wypadanie lub przerzedzenie włosów (łysienie)
- bóle mięśni lub kości (ból mięśniowo-szkieletowy)
- ogólne osłabienie
- zmęczenie
- bolesność i obrzęk błony śluzowej wyściełającej przewód pokarmowy od jamy ustnej do odbytu (zapalenie błony śluzowej)
- zadyszka (duszność)

#### **u zdrowych dawców komórek macierzystych**

- zmniejszenie liczby płytek krwi, co zmniejsza zdolność krwi do krzepnięcia (małopłytkowość)
- zwiększenie liczby białych krwinek (leukocytoza)
- ból głowy
- bóle mięśni lub kości (ból mięśniowo-szkieletowy)

#### **u pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią**

- powiększenie śledziony (splenomegalia)
- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość)
- zmiany wyników badań biochemicznych krwi
- zwiększenie aktywności określonych enzymów we krwi
- ból głowy
- krwawienia z nosa
- biegunka
- powiększenie wątroby (hepatomegalia)
- wysypka skórna
- bóle mięśni lub kości (ból mięśniowo-szkieletowy)
- bóle stawów

#### **u pacjentów z zakażeniem wirusem HIV**

- bóle mięśni lub kości (ból mięśniowo-szkieletowy)

**Częste działania niepożądane** (obserwowane u częściej niż u 1 na 100 osób przyjmujących lek Accofil):

#### **u pacjentów z nowotworem złośliwym**

- reakcja alergiczna (nadwrażliwość na lek)
- niskie ciśnienie tętnicze krwi (niedociśnienie)
- ból podczas oddawania moczu (dyzuria)
- ból w klatce piersiowej
- odkrztuszanie krwi (krwioplucie)

#### **u zdrowych dawców komórek macierzystych**

- zwiększenie aktywności określonych enzymów we krwi
- zadyszka (duszność)
- powiększenie śledziony (splenomegalia)

#### **u pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią**

- zmniejszenie liczby płytek krwi, co zmniejsza zdolność krwi do krzepnięcia (małopłytkowość)



- zmiany wyników badań biochemicznych krwi
- zapalenie naczyń krwionośnych skóry (zapalenie naczyń skórnych)
- nietypowe wypadanie lub przerzedzenie włosów (łysienie)
- choroba powodująca zmniejszenie gęstości kości, ich osłabienie, kruchość i podatność na złamania (osteoporoza)
- obecność krwi w moczu (krwiomocz)
- ból w miejscu wstrzyknięcia

#### **u pacjentów z zakażeniem wirusem HIV**

- powiększenie śledziony (splenomegalia)

**Niezbyt częste działania niepożądane** (obserwowane u częściej niż u 1 na 1 000 osób przyjmujących lek Accofil):

#### **u pacjentów z nowotworem złośliwym**

- silny ból kości, w klatce piersiowej, jelitach lub stawach (przełom sierpowatokrwinkowy)
- odrzucenie przeszczepionego szpiku kostnego (choroba „przeszczep przeciwko gospodarzowi”)
- ból i obrzęk stawów podobny jak w dnie moczanowej (rzekoma dna moczanowa)
- ciężkie zapalenie płuc powodujące trudności z oddychaniem (zespół ostrej niewydolności oddechowej)
- płuca nie pracują jak powinny, powodując duszność (niewydolność oddechowa)
- obrzęk i (lub) płyn w płucach (obrzęk płuc)
- zapalenie płuc (śródmiaższowa choroba płuc)
- nieprawidłowe wyniki badań RTG płuc (nacieki w płucach)
- śliwkowego koloru, wypukłe, bolesne zmiany na kończynach oraz niekiedy na twarzy i szyi, występujące z gorączką (zespół Sweeta)
- zapalenie naczyń krwionośnych skóry (zapalenie naczyń skórnych)
- nasilenie objawów reumatoidalnego zapalenia stawów
- nieprawidłowe zmiany parametrów moczu
- ból
- uszkodzenie wątroby spowodowane zablokowaniem małych żył w wątrobie (choroba zarostoważył)
- krwawienie z płuc (krwotok płucny)
- zmiana sposobu regulacji płynów w organizmie, co może powodować obrzęki

#### **u zdrowych dawców komórek macierzystych**

- pęknięcie śledziony
- nagła, zagrażająca życiu reakcja alergiczna (reakcja anafilaktyczna)
- zmiany wyników badań biochemicznych krwi
- krwawienie w płucach (krwotok płucny)
- odkrztuszanie krwi (krwioplucie)
- nieprawidłowe wyniki badań RTG płuc (nacieki w płucach)
- brak wchłaniania tlenu w płucach (niedotlenienie)
- zwiększenie aktywności niektórych enzymów we krwi
- nasilenie objawów reumatoidalnego zapalenia stawów

#### **u pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią**

- obecność białka w moczu (białkomocz)
- pęknięcie śledziony

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

#### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione

w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać Accofil**

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie należy stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu zewnętrznym i na ampułko-strzykawce po terminie ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

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

Strzykawkę można wyjąć z lodówki i przechowywać w temperaturze pokojowej (nie wyższej niż 25°C) przez jeden okres kończący się w trakcie terminu ważności podanego na etykiecie, trwający nie dłużej niż 15 dni.. Po upływie tego czasu produktu nie należy ponownie wkładać do lodówki i należy go usunąć.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować leku Accofil, jeśli widoczne jest zmętnienie lub roztwór zmienił barwę lub jeśli zawiera on cząsteczki stałe.

Nie należy nakładać osłonki na zużyte igły, ponieważ może dojść do przypadkowego ukłucia. Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera Accofil**

- Substancją czynną leku jest filgrastym. Każda ampułko-strzykawka zawiera 48 mln jednostek (480 mikrogramów) filgrastymu w 0,5 ml roztworu, co odpowiada 0,96 mg/ml.
- Pozostałe składniki to kwas octowy, sodu wodorotlenek, sorbitol (E420), polisorbitat 80 i woda do wstrzykiwań.

### **Jak wygląda Accofil i co zawiera opakowanie**

Accofil to przezroczysty, bezbarwny roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w ampułko-strzykawce posiadającej podziałkę na cylindrze co 1/40 od 0,1 ml do 1 ml z igłą. Każda ampułko-strzykawka zawiera 0,5 ml roztworu.

Accofil jest dostępny w opakowaniach zawierających 1, 3, 5, 7 i 10 ampułko-strzykawk z zamocowaną osłoną zabezpieczającą igłę, w pojedynczych blistrach lub bez osłony/ blistra, oraz waciki nasączone alkoholem.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road  
North Harrow

Middlesex, HA1 4HF  
Wielka Brytania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

**AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK /  
EE / EL / FI / HR / HU / IS / LT /  
LV / LX / MT / NL / NO / PT /  
PL / RO / SE / SI / SK / UK**

Accord Healthcare Limited  
Tel : +44 (0)208 863 1427

**FR**  
**Arrow Génériques**  
Tél: +33 4 72 72 60 72

**ES**  
Accord Healthcare S.L.U.  
Tel: +34 93 301 00 64

**IT**  
Accord Healthcare Limited  
Tel: +39 02 94323700

#### **Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

-----

#### **Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:**

Accofil nie zawiera środków konserwujących. Biorąc pod uwagę możliwe ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego, strzykawki z produktem Accofil są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia.

Przypadkowe jednorazowe narażenie na działanie temperatur prowadzących do zamrażania przez okres do 24 godzin nie ma negatywnego wpływu na stabilność produktu Accofil. Jeśli narażenie było dłuższe niż 24 godziny lub jeśli zamrożenie było wielokrotne, NIE należy używać produktu leczniczego Accofil

W celu poprawy identyfikowalności czynników wzrostu kolonii granulocytów, należy wyraźnie odnotować w dokumentacji pacjenta nazwę produktu leczniczego (Accofil) i numer serii podawanego produktu.

Produktu Accofil nie należy rozcieńczać roztworami chlorku sodu. Produktu nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi z wyjątkiem wymienionych poniżej. Rozcieńczony filgrastym może ulegać adsorpcji na szkle i tworzywach sztucznych z wyjątkiem rozcieńczeń wymienionych poniżej.

Jeśli konieczne, Accofil można rozcieńczać w 5% roztworze glukozy. Nigdy nie zaleca się rozcieńczania do końcowego stężenia poniżej 0,2 mln jednostek (2 mg) na ml.

Roztwór należy obejrzeć przed podaniem. Należy stosować tylko klarowne roztwory bez cząstek.

U pacjentów leczonych filgrastymem w stężeniu poniżej 1,5 mln j. (15 µg) na ml, do roztworu należy dodać ludzkiej albuminy osocza (HSA) tak, aby uzyskać końcowe stężenie wynoszące 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.

Po rozcieńczeniu w 5% roztworze glukozy, Accofil wykazuje zgodność ze szkłem i różnymi tworzywami sztucznymi, w tym z PCV, poliolefinami (kopolimer polipropylenu i polietylenu) i

polipropylenem.

#### Po rozcieńczeniu:

Po rozcieńczeniu: potwierdzono stabilność chemiczną i fizyczną gotowego do użycia rozcieńczonego roztworu do infuzji w ciągu 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt powinien zostać zużyty natychmiast. Jeżeli produkt nie zostanie zużyty bezpośrednio, pomimo aseptycznych i kontrolowanych warunków podczas rozcieńczania, użytkownik bierze odpowiedzialność za czas oraz warunki przechowywania gotowego do użycia produktu leczniczego, co standardowo nie powinno przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C.

#### Stosowanie ampułko-strzykawki z osłoną zabezpieczającą igłę

Osłona zabezpieczająca igłę zakrywa igłę po wykonaniu wstrzyknięcia, co zapobiega ukłuciu igłą. Nie ma to wpływu na normalne działanie strzykawki. Powoli i równomiernie naciskać tłok, aż do podania całej dawki i braku możliwości dalszego wciśnięcia tłoka. Utrzymując nacisk na tłok, usunąć strzykawkę z miejsca wstrzyknięcia. Osłona zabezpieczająca zakrywa igłę po zwolnieniu tłoka.

#### Stosowanie ampułko-strzykawki bez osłony zabezpieczającej igłę

Podać dawkę zgodnie ze standardowym protokołem.

#### Usuwanie

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