

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Accofil 30 MU/0,5 ml otopina za injekciju/infuziju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 30 milijuna jedinica (MU)/300 mikrograma (μg) filgrastima u 0,5 ml (0,6 mg/ml) otopine za injekciju ili infuziju.

Filgrastim je rekombinantni metionilni ljudski čimbenik poticanja rasta granulocitnih kolonija proizveden u bakteriji *Escherichia coli* (BL21) tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedan ml otopine sadrži 50 mg sorbitola (E420)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

Koncentrat za otopinu za infuziju u napunjenoj štrcaljki

Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Accofil je indiciran za smanjenje trajanja neutropenije i incidencije febrilne neutropenije u bolesnika liječenih standardnom citotoksičnom kemoterapijom zloćudne bolesti (uz iznimku kronične mijeloidne leukemije i mijelodisplastičnih sindroma) te za smanjenje trajanja neutropenije u bolesnika koji prolaze mijeloablativnu terapiju prije transplantacije koštane srži i u kojih se smatra da postoji povećan rizik od produljene teške neutropenije. Sigurnost i djelotvornost Accofila u djece koja primaju citotoksičnu kemoterapiju slične su onima u odraslih.

Accofil je indiciran za mobilizaciju krvnih perifernih stanica preteča (engl. *peripheral blood progenitor cells*, PBPC).

U bolesnika, bilo djece ili odraslih, s teškom kongenitalnom, cikličkom ili idiopatskom neutropenijom s apsolutnim brojem neutrofila (ABN) od $\leq 0,5 \times 10^9/l$ i teškim ili recidivirajućim infekcijama u anamnezi, dugotrajna primjena Accofila indicirana je za povećanje broja neutrofila i smanjenje incidencije i trajanja događaja povezanih s infekcijom.

Accofil je indiciran za liječenje perzistentne neutropenije (ABN manji ili jednak $1,0 \times 10^9/l$) u bolesnika s uznapredovalom HIV-infekcijom, kako bi se smanjio rizik od bakterijskih infekcija kad druge mogućnosti liječenja neutropenije nisu prikladne.

4.2 Doziranje i način primjene

Accofil se smije primjenjivati samo u suradnji s onkološkim centrom koji ima iskustva u liječenju čimbenikom poticanja rasta granulocitnih kolonija (G-CSF) i hematologiji te ima neophodne dijagnostičke mogućnosti. Postupke mobilizacije i afereze potrebno je provesti u suradnji s

onkološko-hematološkim centrom s prihvatljivim iskustvom u tom području u kojem se praćenje krvotvornih stanica preteča može provoditi na ispravan način.

Doziranje

Standardna citotoksična kemoterapija

Preporučena doza filgrastima je 0,5 MU (5 µg)/kg/dan. Prva doza Accofila treba se primijeniti najmanje 24 sata nakon citotoksične kemoterapije. U randomiziranim kliničkim ispitivanjima supkutano je primjenjivana doza od 230 µg/m²/dan (od 4,0 do 8,4 µg/kg/dan).

Svakodnevnu primjenu filgrastima potrebno je nastaviti sve do prestanka očekivanog najnižeg pada broja neutrofila i njihovog porasta do normalnog raspona vrijednosti. Nakon primjene standardne kemoterapije za liječenje solidnih tumora, limfoma i limfoidne leukemije, očekuje se da će trajanje liječenja potrebno da se zadovolje ovi kriteriji iznositi najviše 14 dana. Nakon indukcijske i konsolidacijske faze u liječenju akutne mijeloične leukemije, trajanje liječenja može biti znatno dulje (do 38 dana) ovisno o vrsti, dozi i protokolu citotoksične kemoterapije koja se primjenjuje.

U bolesnika koji primaju citotoksičnu kemoterapiju, prolazno povećanje broja neutrofila obično uslijedi 1-2 dana nakon početka liječenja filgrastimom. Međutim, da bi se zadržao odgovor na liječenje, primjenu filgrastima ne smije se prekinuti prije očekivanog najnižeg pada broja neutrofila i njihovog porasta do normalnog raspona vrijednosti. Ne preporučuje se preuranjeni prekid liječenja filgrastimom, prije očekivanog pada broja neutrofila na najnižu vrijednost.

Bolesnici liječeni mijeloablativnom terapijom nakon koje slijedi transplantacija koštane srži

Preporučena početna doza filgrastima je 1,0 MU (10 µg)/kg/dan. Prvu dozu filgrastima treba dati najmanje 24 sata nakon citotoksične kemoterapije i najmanje 24 sata nakon infuzije koštane srži.

Nakon prestanka pada broja neutrofila na najnižu vrijednost, dnevnu dozu filgrastima potrebno je prilagoditi odgovoru neutrofila na sljedeći način:

Broj neutrofila	Prilagodba doze filgrastima
>1,0 x 10 ⁹ /l tijekom 3 uzastopna dana	Sniziti na 0,5 MU (5 µg)/kg/dan
Zatim, ako ABN ostane > 1,0 x 10 ⁹ /l tijekom još 3 uzastopna dana	Prekinuti filgrastim
Ako se ABN smanji na < 1,0 x 10 ⁹ /l tijekom razdoblja liječenja, dozu filgrastima potrebno je ponovno povišiti sukladno gore opisanim koracima.	

ABN = apsolutni broj neutrofila

Mobilizacija stanica preteča periferne krvi u bolesnika u tijeku mijelosupresivnog i mijeloablativnog liječenja nakon kojeg slijedi transplantacija autoloških stanica preteča periferne krvi

Preporučena doza filgrastima za mobilizaciju stanica preteča periferne krvi kad se primjenjuje sam iznosi 1,0 MU (10 µg)/kg/dan tijekom 5 do 7 uzastopnih dana. Planiranje leukafereze može se prilagoditi na 1 ili 2 leukafereze 5. i 6. dan, što je često dovoljno. U drugim okolnostima mogu biti potrebne dodatne leukafereze. Filgrastim je potrebno primjenjivati sve do posljednje leukafereze.

Preporučena doza filgrastima za mobilizaciju stanica preteča periferne krvi nakon mijelosupresivne kemoterapije iznosi 0,5 MU (5 µg)/kg/dan od prvog dana nakon završetka kemoterapije do očekivanog najnižeg pada broja neutrofila te njihovog oporavka do normalnog raspona vrijednosti. Leukaferezu je potrebno provoditi tijekom razdoblja kad se ABN poveća s < 0,5 x 10⁹/l na > 5,0 x 10⁹/l. U bolesnika koji nisu primili mnogo ciklusa kemoterapije obično je dovoljna jedna leukafereza. U drugim se okolnostima preporučuju dodatne leukafereze.

Za mobilizaciju stanica preteča periferne krvi u zdravih darivatelja prije transplantacije alogernih stanica preteča periferne krvi

Za mobilizaciju stanica preteča periferne krvi u zdravih darivatelja, filgrastim je potrebno primijeniti u dozi od 1,0 MU (10 µg)/kg/dan tijekom 4 do 5 uzastopnih dana. Leukaferezu je potrebno započeti 5-tog dana i, ako je potrebno, nastaviti do 6-tog dana kako bi se prikupilo 4×10^6 CD34⁺ stanica/kg tjelesne težine primatelja.

Bolesnici s teškom kroničnom neutropenijom

Kongenitalna neutropenija

Preporučena početna doza je 1,2 MU (12 µg)/kg/dan primijenjena u jednoj ili više doza.

Idiopatska ili ciklička neutropenija

Preporučena početna doza je 0,5 MU (5 µg)/kg/dan primijenjena u jednoj ili više doza.

Prilagodbe doze

Filgrastim je potrebno primjenjivati svakodnevno supkutanom injekcijom sve dok broj neutrofila ne poraste i održi se iznad vrijednosti od $1,5 \times 10^9/l$. Po odgovoru na liječenje, potrebno je odrediti najmanju učinkovitu dozu za održavanje te razine. Potrebna je dugotrajna svakodnevna primjena kako bi se održao odgovarajući broj neutrofila. Nakon jednog do dva tjedna liječenja, početnu dozu moguće je udvostručiti ili smanjiti na pola ovisno o odgovoru bolesnika. Nakon toga, dozu je kod svakog pojedinog bolesnika moguće prilagođavati svaka 1 do 2 tjedna kako bi se prosječan broj neutrofila održao na vrijednostima između $1,5 \times 10^9/l$ i $10 \times 10^9/l$. Brži raspored povećanja doze može se razmotriti u bolesnika koji imaju teške infekcije. U kliničkim je ispitivanjima 97% bolesnika koji su odgovorili na liječenje imalo potpuni odgovor pri dozama $\leq 24 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dan}$. Sigurnost dugotrajne primjene filgrastima u dozama većim od $24 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dan}$ u bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom nije utvrđena.

Bolesnici s HIV-infekcijom

Za obrat neutropenije

Preporučena početna doza filgrastima je 0,1 MU (1 µg)/kg/dan uz titraciju do najviše 0,4 MU (4 µg)/kg/dan dok se ne postigne normalan broj neutrofila koji je moguće održati ($\text{ABN} > 2,0 \times 10^9/l$). U kliničkim studijama, više od 90% bolesnika je odgovorilo na te doze, postižući obrat neutropenije s medijanom od 2 dana.

Malom broju bolesnika (<10%) bile su potrebne doze do 1,0 MU (10 µg)/kg/dan kako bi se postigao obrat neutropenije.

Za održavanje normalnog broja neutrofila

Nakon što se postigne obrat neutropenije, potrebno je odrediti najmanju učinkovitu dozu za održavanje normalnog broja neutrofila. Preporučuje se početna prilagodba doze na 30 MU (300 µg)/dan primijenjena svaki drugi dan. Može biti potrebna daljnja prilagodba doze, što se određuje prema ABN bolesnika, za održavanje broja neutrofila na $> 2,0 \times 10^9/l$. U kliničkim je ispitivanjima bila potrebna primjena doze od 30 MU (300 µg)/dan 1 do 7 dana tjedno kako bi se održao $\text{ABN} > 2,0 \times 10^9/l$, uz medijan učestalosti doziranja od 3 dana tjedno. Može biti potrebna dugotrajna primjena kako bi se održao $\text{ABN} > 2,0 \times 10^9/l$.

Posebna populacija

Starije osobe

Klinička ispitivanja s filgrastimom uključivala su i mali broj starijih bolesnika, ali posebna ispitivanja nisu provedena u ovoj skupini bolesnika i stoga ne postoje posebne preporuke za doziranje.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Ispitivanja filgrastima u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre pokazuju farmakokinetički i farmakodinamički profil sličan onome kod zdravih pojedinaca. U takvim okolnostima nije potrebna prilagodba doze.

Primjena u pedijatrijskih bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom i karcinomom

Šezdeset pet posto bolesnika u kliničkom programu ispitivanja kod teške kronične neutropenije bilo je mlađe od 18 godina. Djelotvornost liječenja bila je jasna za ovu dobnu skupinu, koja je uključivala većinu bolesnika s kongenitalnom neutropenijom. Nije bilo razlika u sigurnosnom profilu za pedijatrijske bolesnike koji su se liječili od teške kronične neutropenije.

Podaci iz kliničkih ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika pokazuju da su sigurnost i djelotvornost filgrastima u djece koja primaju citotoksičnu kemoterapiju slične onima u odraslih.

Preporuke za doziranje u pedijatrijskih bolesnika iste su kao one za odrasle koji primaju mijelosupresivnu citotoksičnu kemoterapiju.

Način primjene

Standardna citotoksična kemoterapija

Filgrastim se može davati svakodnevno supkutanom injekcijom ili intravenskom infuzijom, razrijeđen u otopini 5%-tne glukoze, u trajanju od 30 minuta (vidjeti dio 6.6). Za dodatne upute o razrjeđivanju prije infuzije vidjeti dio 6.6. U većini se slučajeva prednost daje supkutanom putu primjene. Neki dokazi iz ispitivanja primjene jednokratne doze pokazuju da intravenska primjena može skratiti trajanje učinka. Klinička važnost ovog nalaza za primjenu višestrukih doza nije jasna. Izbor puta primjene ovisi o kliničkoj situaciji u pojedinom slučaju.

Bolesnici liječeni mijeloablativnom terapijom nakon koje slijedi transplantacija koštane srži

Filgrastim se može davati kao intravenska infuzija u trajanju od 30 minuta ili 24 sata ili kao kontinuirana supkutana infuzija u trajanju od 24 sata. Filgrastim treba razrijediti u 20 ml otopine 5%-tne glukoze (vidjeti dio 6.6).

Za mobilizaciju stanica preteča periferne krvi u bolesnika koji su podvrgnuti mijelosupresivnoj ili mijeloablativnoj terapiji nakon koje slijedi transplantacija autolognih stanica preteča periferne krvi

Filgrastim za mobilizaciju stanica preteča periferne krvi, kada se primjenjuje sam: Filgrastim se može primjenjivati kao kontinuirana supkutana infuzija u trajanju od 24 sata ili kao supkutana injekcija. Filgrastim je, za infuziju, potrebno razrijediti u 20 ml otopine 5%-tne glukoze (vidjeti dio 6.6).

Filgrastim za mobilizaciju stanica preteča periferne krvi nakon mijelosupresivne kemoterapije
Filgrastim je potrebno primijeniti supkutanom injekcijom.

Za mobilizaciju stanica preteča periferne krvi u zdravih darivatelja prije transplantacije alogernih stanica preteča periferne krvi
Filgrastim je potrebno primijeniti supkutanom injekcijom.

Bolesnici s teškom kroničnom neutropenijom (engl. severe chronic neutropenia, SCN)

Za kongenitalnu, idiopatsku ili cikličku neutropeniju filgrastim je potrebno primijeniti supkutanom injekcijom.

Bolesnici s HIV-infekcijom

Za obrat neutropenije i održavanje normalnog broja neutrofila u bolesnika s HIV infekcijom, filgrastim treba primijeniti kao supkutanu injekciju.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati .

Posebna upozorenja i mjere opreza za sve indikacije

Preosjetljivost

Preosjetljivost, uključujući anafilaktičke reakcije, zabilježeni su na početku ili kasnije tijekom liječenja u bolesnika koji su primali filgrastim. Primjenu filgrastima potrebno je trajno prekinuti u bolesnika s klinički značajnom preosjetljivošću. Filgrastim se ne smije primjenjivati u bolesnika s preosjetljivošću na filgrastim ili pegfilgrastim u anamnezi.

Plućne nuspojave

Nakon primjene G-CSF-a zabilježene su plućne nuspojave, osobito intersticijska bolest pluća. Bolesnici koji su nedavno imali plućne infiltrate ili pneumoniju mogu biti pod povećanim rizikom. Pojava plućnih znakova kao što su kašalj, vrućica i dispneja povezanih s radiološkim znakovima plućnih infiltrata i smanjenjem plućne funkcije mogu biti preliminarni znakovi akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS). Potrebno je prekinuti primjenu filgrastima i primijeniti odgovarajuće liječenje.

Glomerulonefritis

Glomerulonefritis je zabilježen u bolesnika koji su primali filgrastim i pegfilgrastim. U pravilu su se slučajevi glomerulonefritisa rješavali nakon smanjenja doze ili povlačenja filgrastima i pegfilgrastima. Preporučuje se praćenje analize urina.

Sindrom kapilarnog curenja

Nakon primjene čimbenika poticanja granulocitnih kolonija (G-CSF) zabilježena je pojava stanja povećane kapilarne propusnosti („sindrom kapilarnog curenja“), koje u slučaju nepravodobnog liječenja može biti opasno po život, a karakteriziraju ga hipotenzija, hipoalbuminemija, edem i hemokoncentracija. Bolesnike u kojih se pojave simptomi stanja povećane kapilarne propusnosti potrebno je pomno pratiti i primijeniti standardno simptomatsko liječenje, što može uključivati i intenzivnu skrb (vidjeti dio 4.8).

Splenomegalija i ruptura slezene

Općenito asimptomatski slučajevi splenomegalije i slučajevi ruptуре slezene zabilježeni su u bolesnika i zdravih darivatelja nakon primjene filgrastima. U nekim je slučajevima ruptura slezene imala smrtni ishod. Stoga je potrebno pažljivo pratiti veličinu slezene (npr. kliničkim pregledom, ultrazvukom). Potrebno je uzeti u obzir dijagnozu ruptуре slezene u darivatelja i/ili bolesnika koji navode bol u gornjem lijevom dijelu abdomena ili vrhu ramena. Primijećeno je da smanjenje doze filgrastima usporava ili zaustavlja progresiju povećanja slezene u bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom, a u 3 % bolesnika bila je neophodna splenektomija.

Rast zloćudnih stanica

Čimbenik poticanja rasta granulocitnih kolonija može potaknuti rast mijeloidnih stanica *in vitro* i slični se učinci mogu opaziti na nekim nemijeloidnim stanicama *in vitro*.

Mijelodisplastični sindrom ili kronična mijeloidna leukemija

Sigurnost i djelotvornost primjene filgrastima u bolesnika s mijelodisplastičnim sindromom ili kroničnom mijeloidnom leukemijom nisu ustanovljene. Primjena filgrastima nije indicirana u tim stanjima. Potrebno je osobito pažljivo razlučiti dijagnozu blastične transformacije kronične mijeloidne leukemije od akutne mijeloidne leukemije.

Akutna mijeloidna leukemija

S obzirom na ograničene podatke o sigurnosti i djelotvornosti u bolesnika sa sekundarnom AML,

filgrastim je potrebno primjenjivati s oprezom. Sigurnost i djelotvornost primjene filgrastima u bolesnika s *de novo* AML u dobi < 55 godina s dobrim citogenetskim nalazom [t (8; 21), t (15; 17), i inv (16)] nisu ustanovljene.

Trombocitopenija

U bolesnika koji primaju filgrastim zabilježena je trombocitopenija. Broj trombocita potrebno je pažljivo pratiti, osobito tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja filgrastimom. U bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom u kojih se razvije trombocitopenija (broj trombocita < 100 x 10⁹/l) potrebno je razmotriti privremeni prekid primjene ili sniženje doze filgrastima.

Leukocitoza

Broj bijelih krvnih stanica od 100 x 10⁹/l ili veći uočen je u manje od 5% onkoloških bolesnika koji su primali filgrastim u dozama većima od 0,3 MIU/kg/dan (3 µg/kg/dan). Nisu zabilježeni nikakvi neželjeni učinci koji se mogu izravno pripisati ovom stupnju leukocitoze. Međutim, s obzirom na moguće rizike povezane s teškom leukocitozom, broj bijelih krvnih stanica potrebno je provjeravati u redovitim vremenskim intervalima tijekom primjene filgrastima. Ako broj leukocita prijeđe vrijednost od 50 x 10⁹/l nakon očekivanog pada na najnižu vrijednost, potrebno je odmah prekinuti primjenu filgrastima. Kada se primjenjuje za mobilizaciju stanica preteča periferne krvi, potrebno je prekinuti primjenu ili smanjiti dozu filgrastima ako se broj leukocita poveća na > 70 x 10⁹/l.

Imunogenost

Kao što je slučaj sa svim terapijskim proteinima, moguća je pojava imunogenosti. Stopa stvaranja protutijela na filgrastim je većinom niska. Dolazi do pojave vezujućih protutijela, kako se očekuje sa svim biološkim lijekovima, ali se do sada nije pokazalo da su ona povezana s neutralizirajućim djelovanjem.

Aortitis

U zdravih osoba i bolesnika oboljelih od raka nakon primjene G-CSF-a zabilježen je aortitis, čiji su simptomi uključivali vrućicu, bol u abdomenu, malaksalost, bol u leđima i povišene upalne markere (npr. C-reaktivni protein i broj leukocita). U većini slučajeva aortitis je dijagnosticiran CT snimkom i uglavnom se povukao nakon prestanka primjene G-CSF-a. Vidjeti i dio 4.8.

Posebna upozorenja i mjere opreza povezane s komorbiditetima

Posebne mjere opreza kod nasljednog obilježja srpastih stanica i anemije srpastih stanica

Uz primjenu filgrastima u bolesnika s nasljednim obilježjem srpastih stanica ili anemijom srpastih stanica zabilježena je kriza srpastih stanica, u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom. Liječnici moraju biti oprezni kad propisuju primjenu filgrastima u bolesnika s nasljednim obilježjem srpastih stanica ili anemijom srpastih stanica.

Osteoporoza

U bolesnika s postojećom osteoporozom koji su na kontinuiranoj terapiji filgrastimom dulje od 6 mjeseci indicirano je mjerenje gustoće kostiju.

Posebne mjere opreza u bolesnika koji boluju od karcinoma

Filgrastim se ne smije primjenjivati za povećanje doze citotoksične kemoterapije iznad doza utvrđenih režimima doziranja.

Rizici povezani s visokim dozama kemoterapije

Potrebno je s posebnim oprezom pristupiti uporabi visokih doza kemoterapijskih lijekova u liječenju bolesnika jer se nije pokazalo da to poboljšava rezultate liječenja, a pojačane doze kemoterapijskih lijekova mogu dovesti do povećane toksičnosti uključujući srčane, plućne, neurološke i dermatološke učinke (pogledati upute o lijeku za informacije o propisivanju određenih kemoterapijskih lijekova).

Učink kemoterapije na eritrocite i trombocite

Liječenje samo filgrastimom ne isključuje trombocitopeniju i anemiju zbog mijelosupresivne

kemoterapije. Zbog mogućnosti primanja viših doza kemoterapijskih lijekova (npr. pune doze u propisanom protokolu) bolesnik može imati povećan rizik od trombocitopenije i anemije. Preporučuje se redovito mjerenje broja trombocita i hematokrita. Potreban je poseban oprez kad se primjenjuje jedan kemoterapijski lijek ili kombinacija kemoterapijskih lijekova za koje se zna da uzrokuju tešku trombocitopeniju.

Pokazalo se da primjena filgrastimom mobiliziranih stanica preteča periferne krvi smanjuje jačinu i trajanje trombocitopenije nakon mijelosupresivne ili mijeloablativne kemoterapije.

Mijelodisplastični sindrom i akutna mijeloična leukemija u bolesnika s rakom dojke i rakom pluća
U opservacijskim ispitivanjima nakon stavljanja lijeka u promet mijelodisplastični sindrom (MDS) i akutna mijeloična leukemija (AML) bili su povezani s primjenom pegfilgrastima, zamjenskog G-CSF lijeka, u kombinaciji s kemoterapijom i/ili radioterapijom u bolesnika s rakom dojke i rakom pluća. Nije primijećena slična povezanost između filgrastima i MDS-a / AML-a. Unatoč tome, bolesnice s rakom dojke i bolesnike s rakom pluća treba nadzirati u pogledu znakova i simptoma MDS-a / AML-a.

Druge posebne mjere opreza

Učinci filgrastima u bolesnika sa znatno smanjenim brojem mijeloičnih stanica preteča nisu ispitani. Filgrastim primarno djeluje na preteče neutrofila preko kojih iskazuje svoje učinke na povećanje broja neutrofila. Stoga u bolesnika sa smanjenim brojem preteča odgovor neutrofila može biti smanjen (kao u onih liječenih visokim dozama radioterapije ili kemoterapijskih lijekova ili onih s malignom infiltracijom koštane srži).

U bolesnika koji su prije transplantacije primali visoke doze kemoterapijskih lijekova povremeno su zabilježeni krvožilni poremećaji, uključujući venookluzivnu bolest i poremećaje volumena tekućine.

Zabilježeni su slučajevi reakcije presatka protiv primatelja (engl. *graft versus host disease*, GvHD) i smrtni ishodi u bolesnika koji su primali G-CSF nakon transplantacije alogene koštane srži (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Pojačana krvotvorna aktivnost koštane srži kao odgovor na liječenje čimbenikom rasta povezana je s prolaznim abnormalnim snimkama kostiju. To treba uzeti u obzir kad se tumače rezultati radioloških pretraga.

Posebne mjere opreza u bolesnika u kojih se provodi mobilizacija stanica preteča periferne krvi

Mobilizacija

Nema prospektivnih, randomiziranih usporedbi dvije preporučene metode mobilizacije (samo filgrastimom ili u kombinaciji s mijelosupresivnom kemoterapijom) u iste populacije bolesnika. Stupanj varijacije između pojedinih bolesnika i između laboratorijskih pretraga CD34⁺ stanica znači da je teško napraviti izravnu usporedbu između različitih ispitivanja. Stoga je teško preporučiti optimalnu metodu. Izbor metode mobilizacije potrebno je razmatrati u odnosu na ukupne ciljeve liječenja u pojedinog bolesnika.

Prethodno izlaganje citotoksičnim lijekovima

Bolesnici koji su prethodno primali mijelosupresivno liječenje visokim dozama možda neće postići dovoljnu mobilizaciju stanica preteča periferne krvi kojom bi se postigao preporučeni minimalni prinos ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ stanica/kg) ili ubrzao oporavak trombocita do istog stupnja.

Neki citotoksični lijekovi imaju izrazito toksično djelovanje na krvotvorne stanice preteče i mogu štetno utjecati na njihovu mobilizaciju. Lijekovi poput melfalana, karmustina (BCNU) i karboplatina, kad se primjenjuju tijekom duljih razdoblja prije pokušaja mobilizacije stanica preteča, mogu smanjiti prinos tih stanica. Međutim, pokazalo se da je primjena melfalana, karboplatina ili karmustina (BCNU) zajedno s filgrastimom učinkovita za mobilizaciju stanica preteča. Kad se razmatra transplantacija stanica preteča periferne krvi, savjetuje se planirati postupak mobilizacije matičnih stanica rano tijekom liječenja bolesnika. Osobit oprez potrebno je posvetiti broju

mobiliziranih stanica preteča u takvih bolesnika prije primjene visoke doze kemoterapije. Ako prinos nije odgovarajući, mjereno prema gore navedenim kriterijima, potrebno je razmotriti druge oblike liječenja za koje nije potrebna potpora stanica preteča.

Procjena prinosa stanica preteča

Pri procjeni broja stanica preteča prikupljenih u bolesnika liječenih filgrastimom, posebnu pozornost treba posvetiti metodi kvantifikacije. Rezultati analize broja CD34⁺ stanica protočnim citometrom razlikuju se ovisno o tome koja se točno metodologija koristila pa se preporučeni brojevi na temelju ispitivanja u drugim laboratorijima trebaju tumačiti s oprezom.

Statistička analiza odnosa između broja CD34⁺ stanica vraćenih infuzijom i brzine oporavka trombocita nakon visokih doza kemoterapije pokazuje složen, ali kontinuirani odnos.

Preporučeni najmanji prinosi od $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ stanica/kg temelji se na opisanom iskustvu koje je dovelo do odgovarajućeg hematološkog oporavka. Čini se da prinosi veći od ovoga koreliraju s bržim oporavkom, a oni manji sa sporijim oporavkom.

Posebne mjere opreza u zdravih darivatelja u kojih se provodi mobilizacija stanica preteča periferne krvi

Zdravi darivatelji nemaju izravnu kliničku korist od mobilizacije stanica preteča periferne krvi pa taj postupak treba razmatrati samo u svrhu transplantacije alogenih matičnih stanica.

Mobilizaciju stanica preteča periferne krvi potrebno je razmatrati samo u darivatelja koji zadovoljavaju normalne kliničke i laboratorijske kriterije prema kojima su pogodni za darivanje matičnih stanica. Osobitu pozornost potrebno je posvetiti hematološkim vrijednostima i zaraznim bolestima. Sigurnost i djelotvornost filgrastima nije procijenjena u zdravih darivatelja mlađih od 16 godina ili starijih od 60 godina.

Prolazna trombocitopenija (trombociti $< 100 \times 10^9/l$) nakon primjene filgrastima i leukaferaza bila je opažena u 35% ispitanika. Među njima su bila zabilježena dva slučaja s brojem trombocita $< 50 \times 10^9/l$ koja su pripisana postupku leukaferaze. Ako je potrebno više od jedne leukaferaze, osobitu pozornost potrebno je posvetiti darivateljima s brojem trombocita $< 100 \times 10^9/l$ prije leukaferaze; općenito aferezu ne bi trebalo provoditi ako je broj trombocita $< 75 \times 10^9/l$.

Leukaferazu ne bi trebalo provoditi u darivatelja koji uzimaju antikoagulacijske lijekove ili za koje se zna da imaju narušenu hemostazu. Darivatelje koji prime G-CSF za mobilizaciju stanica preteča periferne krvi potrebno je pratiti sve dok se hematološki pokazatelji ne vrate na normalne vrijednosti.

Posebne mjere opreza u primatelja alogenih stanica preteča periferne krvi mobiliziranih filgrastimom

Sadašnji podaci pokazuju da imunološke interakcije između alogenog presatka stanica preteča periferne krvi i primatelja mogu biti povezane s povećanim rizikom od akutnog i kroničnog GvHD-a u usporedbi s transplantacijom koštane srži.

Posebne mjere opreza u bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom

Filgrastim se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškom kongenitalnom neutropenijom u kojih se razvila leukemija ili u kojih postoji dokaz razvoja leukemije.

Krvna slika

Nastaju i druge promjene krvnih stanica, uključujući anemiju i prolazna povećanja broja mijeloidnih stanica preteča, što zahtijeva pažljivo mjerenje broja krvnih stanica.

Napredovanje u leukemiju ili mijelodisplastični sindrom

Potreban je poseban oprez kod dijagnoze teškom kroničnom neutropenijom kako bi je se razlikovalo od drugih krvotvornih poremećaja kao što su aplastična anemija, mijelodisplazija i mijeloidna

leukemija. Prije liječenja potrebno je napraviti kompletnu krvnu sliku s diferencijalnom krvnom slikom i brojem trombocita te procjenu morfologije i kariotipa koštane srži.

U kliničkim je ispitivanjima kod bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom liječenih filgrastimom postojala niska učestalost (približno 3%) mijelodisplastičnih sindroma (MDS) ili leukemije. To je opaženo samo u bolesnika s kongenitalnom neutropenijom. MDS i leukemije prirodne su komplikacije ove bolesti i nije sigurno jesu li povezane s liječenjem filgrastimom. Kod podskupine od približno 12% bolesnika koji su imali normalne citogenetske nalaze na početku kasnije su se, na rutinskom ponavljanju pretrage, otkrile abnormalnosti, uključujući monosomiju 7. Trenutno nije jasno predisponira li dugotrajno liječenje bolesnike s teškom kroničnom neutropenijom za citogenetske abnormalnosti, MDS ili leukemijsku transformaciju. Preporučuje se provoditi morfološka i citogenetska ispitivanja koštane srži u bolesnika u redovitim vremenskim razmacima (približno svakih 12 mjeseci).

Druge posebne mjere opreza

Potrebno je isključiti uzroke prolazne neutropenije, kao što su virusne infekcije.

Hematurija je bila česta, a u malog broja bolesnika nastala je proteinurija. Potrebno je redovito provoditi analizu mokraće zbog praćenja tih događaja.

Sigurnost i djelotvornost u novorođenčadi i bolesnika s autoimunom neutropenijom nisu ustanovljene.

Posebne mjere opreza u bolesnika s HIV-infekcijom

Krvna slika

Apsolutni broj neutrofila (ABN) je potrebno pažljivo pratiti, osobito tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja filgrastimom. Neki bolesnici mogu vrlo brzo odgovoriti i to znatnim povećanjem broja neutrofila na početnu dozu filgrastima. Preporučuje se svakodnevno mjeriti ABN tijekom prva 2 do 3 dana primjene filgrastima. Nakon toga, preporučuje se mjeriti ABN najmanje dvaput tjedno tijekom prva dva tjedna, a potom jedanput tjedno ili jedanput svaki drugi tjedan tijekom terapije održavanja. Tijekom isprekidane primjene filgrastima u dozi od 30 MU (300 µg)/dan, mogu postojati velike fluktuacije ABN u bolesnika tijekom vremena. Da bi se odredio najmanji broj ABN kod bolesnika, preporučuje se uzimati uzorke krvi za mjerenje ABN neposredno prije primjene planirane doze filgrastima.

Rizik povezan s povišenim dozama mijelosupresivnih lijekova

Liječenje samo filgrastimom ne isključuje pojavu trombocitopenije i anemije zbog mijelosupresivnih lijekova. Zbog mogućnosti primanja viših doza ili većeg broja ovih lijekova tijekom liječenja filgrastimom, bolesnik može imati povećan rizik od razvoja trombocitopenije i anemije. Preporučuje se redovito praćenje krvne slike (vidjeti gore).

Infekcije i zloćudne bolesti koje uzrokuju mijelosupresiju

Neutropenija može biti posljedica infiltracije koštane srži uzročnicima oportunističkih infekcija kao što je kompleks *Mycobacterium avium* ili zloćudnom bolešću kao što je limfom. U bolesnika s poznatim infekcijama ili zloćudnom bolešću koje infiltriraju koštanu srž, razmotrite odgovarajuće liječenje tog osnovnog stanja uz primjenu filgrastima za liječenje neutropenije. Učinci filgrastima na neutropeniju uzrokovanu infekcijom ili zloćudnom bolešću koje infiltriraju koštanu srž nisu dobro ustanovljeni.

Svi bolesnici

Accofil sadrži sorbitol (E420). Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne smiju primiti lijek, osim ako je to zaista neophodno.

Dojenčad i mala djeca (mlađa od 2 godine) možda još nemaju dijagnosticirano nasljedno nepodnošenje fruktoze. Lijekovi (koji sadrže sorbitol/fruktozu) koji se daju intravenski mogu biti opasni po život i moraju biti kontraindicirani u ovoj populaciji, osim ako postoji velika klinička potreba te nema dostupnih zamjenskih lijekova.

Prije primjene ovog lijeka potrebno je od svakog bolesnika uzeti detaljnu anamnezu s obzirom na simptome nasljednog nepodnošenja fruktoze.

Accofil sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Poklopac igle na napunjenoj štrcaljki sadrži suhu prirodnu gumu (derivat lateksa), koja može uzrokovati teške alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Sigurnost i djelotvornost filgrastima primijenjenog istog dana kad i mijelosupresivna citotoksična kemoterapija nije do kraja ustanovljena. S obzirom na osjetljivost mijeloidnih stanica koje se brzo dijele na mijelosupresivnu citotoksičnu kemoterapiju, ne preporučuje se primjena filgrastima u razdoblju od 24 sata prije do 24 sata poslije kemoterapije. Preliminarni dokazi kod malog broja bolesnika liječenih istovremeno filgrastimom i 5-fluorouracilom pokazuju da to može pogoršati težinu neutropenije.

Moguće interakcije s drugim čimbenicima rasta krvotvornih stanica i citokinima još nisu ispitane u kliničkim ispitivanjima.

Budući da litij potiče oslobađanje neutrofila, litij će vjerojatno pojačati učinak filgrastima. Iako ova interakcija nije službeno ispitana, nema dokaza da je takva interakcija štetna.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni filgrastima u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost. Zabilježena je povećana incidencija gubitka embrija u kunića pri visokoj višestrukoj kliničkoj izloženosti i u prisutnosti toksičnosti kod majke (vidjeti dio 5.3). U literaturi su opisani slučajevi gdje je dokazan transplacentni prolaz filgrastima u trudnica.

Ne preporučuje se primjena filgrastima tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se filgrastim/metaboliti u majčino mlijeko kod ljudi. Ne može se isključiti rizik po novorođenče/dojenče. Odluka o prekidu dojenja ili prekidu/suzdržavanju od liječenja filgrastimom mora se donijeti uzimajući u obzir korist od dojenja za dijete i korist od liječenja za ženu.

Plodnost

Filgrastim nije utjecao na reproduktivni učinak niti plodnost u mužjaka ili ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Accofil može u manjoj mjeri utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Nakon primjene Accofila može se javiti omaglica (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

a. Sažetak sigurnosnog profila Accofila

Najozbiljnije nuspojave koje se mogu javiti prilikom liječenja filgrastimom su: anafilaktička

reakcija, ozbiljne plućne nuspojave (uključujući intersticijsku pneumoniju i ARDS), sindrom kapilarnog curenja, teška splenomegalija/ruptura slezene, transformacija u mijelodisplastični sindrom ili leukemiju kod bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom (engl. *severe chronic neutropenia*, SCN), reakcija presatka protiv primatelja (GvHD) kod bolesnika koji primaju alogenu transplantaciju koštane srži ili transplantaciju progenitorskih stanica iz periferne krvi te kriza srpastih stanica kod bolesnika sa bolešću srpastih stanica.

Najčešće zabilježene nuspojave su pireksija, mišićno-koštana bol (uključujući bol u kostima, bol u leđima, artralgiu, mialgiu, bol u ekstremitetima, mišićno-koštano bol, mišićno-koštano bol u prsištu, bol u vratu), anemija, povraćanje i mučnina. U kliničkim ispitivanjima bolesnika s rakom mišićno-koštana bol bila je blaga ili umjerena u 10 % bolesnika te teška u 3 % bolesnika.

b. Tablični sažetak nuspojava

Podaci u tablici niže opisuju nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima i putem spontanijh prijava. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane od najozbiljnijih prema manje ozbiljnima.

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojave			
	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 i < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000)
Infekcije i infestacije		sepsa bronhitis infekcija gornjih dišnih puteva infekcija mokraćnog sustava		
Poremećaji krvi i limfnog sustava	trombocitopenija anemija ^e	splenomegalija ^a smanjena razina hemoglobina ^e	leukocitoza ^a	ruptura slezene ^a anemija srpastih stanica s krizom ekstramedularna hematopoeza
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost ^a preosjetljivost na lijek reakcija presatka protiv primatelja ^b	anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane		smanjen apetit ^e povišena laktat dehidrogenaza u krvi	hiperuricemija povišena mokraćna kiselina u krvi	smanjena glukoza u krvi pseudogiht ^a (hondrokalciinoza pirofosfat) poremećaji volumena tekućine
Psihijatrijski poremećaji		nesanica		
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja ^a	omaglica, hipoestezija, parestezija		

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojave			
	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 i < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000)
Krvožilni poremećaji		hipotenzija hipertenzija	venookluzivna bolest ^d	sindrom kapilarnog curenja ^a , aortitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		hemoptiza dispneja kašalj ^a orofaringealna bol ^{a,e} epistaksa	akutni respiratorni distres sindrom ^a respiratorno zatajenje ^a edem pluća ^a intersticijska bolest pluća ^a infiltracija pluća ^a krvarenje u plućima hipoksija	
Poremećaji probavnog sustava	proljevanje ^{a,e} povraćanje ^{a,e} mučnina ^a	konstipacija ^e oralna bol		
Poremećaji jetre i žuči		povišena alkalna fosfataza u krvi hepatomegalija	povišena gamaglutamil transferaza povišena aspartat aminotransferaza	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija ^a	osip ^a eritem	makulopapularni osip	Sweetsov sindrom (akutna febrilna neutrofilna dermatoza) kožni vaskulitis ^a
Poremećaji mišićno- koštanog sustava i vezivnog tkiva	mišićno-koštana bol ^c	mišićni grčevi	osteoporoza	smanjenje gustoće kostiju egzacerbacija reumatoidnog artritisa
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		dizurija hematurija	proteinurija	abnormalnosti u urinu glomerulonefritis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor ^a upala sluznice ^a pireksija	bol u prsištu ^a astenija ^a bol ^a malaksalost ^e periferni edem ^e	reakcija na mjestu primjene injekcije	
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		tranfuzijska reakcija ^e		

^a Vidjeti dio c (Opis odabranih nuspojava)

^b Zabilježeni su slučajevi GvHD-a i smrtni ishodi u bolesnika nakon transplantacije alogene koštane srži (vidjeti dio c)

^c Uključuje koštanu bol, bol u leđima, artralgiiju, mialgiiju, bol u udovima, mišićno-koštanu bol prsišta, bol u vratu

^d Slučajevi opaženi nakon stavljanja u promet u bolesnika kojima je transplantirana koštana srž ili je rađena mobilizacija stanica preteča koštane srži

^e Nuspojave s povećanom učestalošću kod bolesnika koji su primali filgrastim u usporedbi s placebom te koje su povezane s posljedicama osnovne maligne bolesti ili citotoksične kemoterapije

c. Opis odabranih nuspojava

GvHD

Zabilježeni su slučajevi GvHD-a i smrtni ishodi u bolesnika koji su primali G-CSF nakon transplantacije alogene koštane srži (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Sindrom kapilarnog curenja

Slučajevi stanja povećane kapilarne propusnosti zabilježeni su vezano uz primjenu čimbenika poticanja granulocitnih kolonija. Uglavnom su se očitovali u bolesnika s uznapredovalim malignim bolestima, onih sa sepsom, u bolesnika koji su primali više od jednog kemoterapijskog lijeka i u bolesnika na kojima se provodila afereza (vidjeti dio 4.4).

Sweetsov sindrom

U bolesnika koji su primali filgrastim zabilježeni su slučajevi Sweetsovog sindroma (akutne febrilne neutrofilne dermatoze).

Plućne nuspojave

U kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet, u nekim su slučajevima zabilježene plućne nuspojave uključujući intersticijsku bolest pluća, plućni edem i infiltraciju pluća, s ishodom u obliku respiratornog zatajenja ili akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS), koji može imati smrtni ishod (vidjeti dio 4.4).

Splenomegalija i ruptura slezene

Slučajevi splenomegalije i rupture slezene zabilježeni su nakon primjene filgrastima. U nekim je slučajevima ruptura slezene imala smrtni ishod (vidjeti dio 4.4).

Preosjetljivost

Reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaksiju, osip, urtikariju, angioedem, dispneju i hipotenziju prijavljene su u kliničkim ispitivanjima na početku i kasnije tijekom liječenja bolesnika koji su primali filgrastim. Općenito su takvi slučajevi bili češći nakon i.v. primjene. U nekim slučajevima, simptomi su se ponovno pojavili kod ponovnog izlaganja, što ukazuje na uzročno-posljedični odnos. Primjenu filgrastima potrebno je trajno prekinuti u bolesnika koji razviju ozbiljnu alergijsku reakciju.

Kožni vaskulitis

Kožni vaskulitis zabilježen je kod bolesnika liječenih filgrastimom. Nije poznat mehanizam vaskulitisa kod bolesnika koji primaju filgrastim. Tijekom dugotrajne primjene kožni vaskulitis zabilježen je u 2 % bolesnika sa SCN-om.

Pseudogiht (hondrocalcinoza pirofosfat)

U onkoloških bolesnika liječenih filgrastimom zabilježen je pseudogiht (hondrocalcinoza pirofosfat).

Leukocitoza

Leukocitoza ($L > 50 \times 10^9/l$) je bila opažena u 41% zdravih darivatelja, kao i prolazna trombocitopenija (trombociti $< 100 \times 10^9/l$) nakon primjene filgrastima, a leukaferaza je bila opažena u 35% darivatelja (vidjeti dio 4.4).

d. Pedijatrijska populacija

Podaci iz kliničkih ispitivanja filgrastima u pedijatrijskih bolesnika pokazuju da su sigurnost i djelotvornost filgrastima u djece koja primaju citotoksičnu kemoterapiju slične onima u odraslih, što ukazuje na to da nema razlike u farmakokinetici filgrastima povezane s dobi. Jedina dosljedno prijavljivana nuspojava bila je mišićno-koštana bol, što se ne razlikuje od iskustva u odrasle populacije.

Ne postoji dovoljno podataka za daljnju procjenu primjene filgrastima u pedijatrijskih bolesnika.

e. Ostale posebne populacije

Primjena u starijih bolesnika

Sveukupne razlike u sigurnosti i djelotvornosti nisu uočene između ispitanika starijih od 65 godina u odnosu na mlade odrasle (> 18 godina) ispitanike koji primaju citotoksičnu kemoterapiju te kliničkim iskustvom nije identificirana razlika u odgovorima između starijih i mlađih odraslih bolesnika. Ne postoji dovoljno podataka za procjenu primjene Accofila u starijih ispitanika pri drugim odobrenim indikacijama za Accofil.

Pedijatrijski bolesnici s teškom kroničnom neutropenijom

Slučajevi smanjene gustoće kostiju i osteoporoze zabilježeni su u pedijatrijskih bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom koji se dugotrajno liječe filgrastimom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog** u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Učinci predoziranja Accofilom nisu ustanovljeni. Prekid liječenja filgrastimom obično rezultira smanjenjem cirkulirajućih neutrofila za 50% u roku od 1 do 2 dana, uz povratak na normalne vrijednosti u roku od 1 do 7 dana.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunostimulansi, čimbenici poticanja rasta kolonija, ATK oznaka: L03AA02

Accofil je bioslični lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

Ljudski G-CSF je glikoprotein koji regulira stvaranje i oslobađanje funkcionalnih neutrofila iz koštane srži. Accofil sadrži r-metHuG-CSF (filgrastim) i uzrokuje znatno povećanje broja neutrofila u perifernoj krvi u roku od 24 sata, uz manja povećanja broja monocita. U nekih bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom, filgrastim može također izazvati manje povećanje broja cirkulirajućih eozinofila i bazofila u odnosu na početne vrijednosti; neki od tih bolesnika mogu imati eozinofiliju ili bazofiliju još prije početka liječenja. Povećanje broja neutrofila ovisi o dozi pri primjeni preporučenih doza. Neutrofili stvoreni u odgovoru na filgrastim pokazuju normalnu ili pojačanu funkciju, kako se pokazalo pri ispitivanju kemotaktične i fagocitne funkcije. Nakon prestanka liječenja filgrastimom, broj cirkulirajućih neutrofila smanji se za 50% u roku od 1 do 2 dana te na normalne vrijednosti unutar 1 do 7 dana.

Primjena filgrastima u bolesnika na citotoksičnoj kemoterapiji dovodi do značajnog smanjenja incidencije, težine i trajanja neutropenije i febrilne neutropenije. Liječenje filgrastimom značajno smanjuje trajanje febrilne neutropenije, primjenu antibiotika i hospitalizaciju nakon indukcijske kemoterapije zbog akutne mijelogene leukemije ili mijeloablativnog liječenja nakon kojeg slijedi transplantacija koštane srži. Incidencija vrućice i dokumentiranih infekcija nije bila smanjena u tim situacijama. Trajanje vrućice nije bilo smanjeno u bolesnika na mijeloablativnom liječenju prije transplantacije koštane srži.

Primjena filgrastima, bilo samog ili nakon kemoterapije, mobilizira krvotvorne stanice preteče u perifernu krv. Ove autologne stanice preteče periferne krvi mogu se prikupiti i dati infuzijom nakon visokih doza citotoksične terapije, bilo umjesto ili kao dodatak presađivanju koštane srži. Infuzija stanica preteča periferne krvi ubrzava oporavak krvotvorne funkcije smanjujući trajanje rizika od hemoragijskih komplikacija i potrebu za transfuzijom trombocita.

Primatelji alogenih stanica preteča periferne krvi mobiliziranih filgrastimom imali su značajno brži hematološki oporavak, što je dovelo do značajnog smanjenja vremena do oporavka trombocita bez potpore u usporedbi s transplantacijom alogene koštane srži.

Jedno retrospektivno europsko ispitivanje u kojem se procjenjivala primjena G-CSF nakon transplantacije alogene koštane srži u bolesnika s akutnim leukemijama ukazalo je na povećan rizik od GvHD-a, mortaliteta povezanog s liječenjem i mortaliteta kad se primjenjivao G-CSF. U posebnom retrospektivnom međunarodnom ispitivanju u bolesnika s akutnim i kroničnim mijelogenim leukemijama nije opažen nikakav učinak na rizik od GvHD-a, mortalitet povezan s liječenjem i mortalitet. Metaanaliza ispitivanja alogenih transplantata, koja je uključila rezultate devet prospektivnih randomiziranih ispitivanja, 8 retrospektivnih ispitivanja i 1 ispitivanja parova, nije utvrdila utjecaj na rizik od akutnog GvHD, kroničnog GvHD-a ili rani mortalitet povezan s liječenjem.

Relativni rizik (95% CI) za GvHD i mortalitet povezan s liječenjem nakon liječenja G-CSF-om nakon transplantacije koštane srži					
Publikacija	Razdoblje ispitivanja	N	Akutni stupanj II-IV GvHD	Kronični GvHD	Mortalitet povezan s liječenjem
Metaanaliza (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Europsko retrospektivno ispitivanje (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Međunarodno retrospektivno ispitivanje (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

^a Analiza uključuje ispitivanja koja su uključivala transplantat koštane srži tijekom tog razdoblja; u nekim se ispitivanjima primjenjivao GM-CSF

^b Analiza uključuje bolesnike koji su primili transplantat koštane srži tijekom tog razdoblja.

Primjena filgrastima za mobilizaciju stanica preteča periferne krvi u zdravih darivatelja prije transplantacije alogenih stanica preteča periferne krvi

U zdravih darivatelja, doza od 10 µg/kg/dan koja se primjenjuje supkutano tijekom 4-5 dana uzastopno omogućuje prikupljanje $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ stanica/kg tjelesne težine primatelja u većine darivatelja nakon dvije leukafereze.

Primjena filgrastima u pedijatrijskih ili odraslih bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom (teška kongenitalna, ciklička i idiopatska neutropenija) izaziva trajno povećanje apsolutnog broja neurofila u perifernoj krvi i smanjenje infekcija i s time povezanih događaja.

Primjena filgrastima u bolesnika s HIV-infekcijom održava normalan broj neutrofila što omogućuje planirano doziranje antivirusnih i/ili mijelosupresivnih lijekova. Nema dokaza da je u bolesnika s HIV-infekcijom liječenih filgrastimom povećana replikacija HIV-a.

Kao i kod drugih hematopoetskih čimbenika rasta, G-CSF *in vitro* iskazuje stimilirajuće djelovanje na ljudske endotelne stanice.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon supkutane primjene preporučenih doza, koncentracije u serumu bile su održane iznad 10 ng/ml tijekom 8-16 sati.

Distribucija

Volumen distribucije u krvi je približno 150 ml/kg.

Eliminacija

Pokazalo se da klirens filgrastima slijedi farmakokinetiku prvog reda kako nakon supkutane i nakon intravenske primjene. Poluvijek eliminacije filgrastima iz seruma iznosi približno 3,5 sati, uz brzinu klirensa od približno 0,6 ml/min/kg. Kontinuirana infuzija Accofila tijekom razdoblja od najviše 28 dana u bolesnika koji su se oporavljali od transplantacije autologne koštane srži nije dovela do nakupljanja lijeka i poluvijek eliminacije je bio usporediv.

Linearnost

Postoji pozitivna linearna korelacija između doze i serumskih koncentracija filgrastima, bilo da je primijenjen intravenski ili supkutano.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Filgrastim je ispitan u studijama toksičnosti ponavljanih doza u trajanju do godine dana koje su otkrile promjene koje je moguće pripisati očekivanim farmakološkim djelovanjima uključujući povećanje leukocita, mijeloidnu hiperplaziju u koštanoj srži, ekstramedularnu granulopoezu i povećanje slezene. Sve su se ove promjene povukle nakon prekida liječenja.

Utjecaji filgrastima na prenatalni razvoj ispitivani su na štakorima i kunićima. Intravenska (80 µg/kg/dan) primjena filgrastima u kunića tijekom razdoblja organogeneze bila je toksična kod majke, a zabilježen je povećan broj spontanih pobačaja, gubitaka nakon implantacije i smanjenje prosječne veličine živog legla i tjelesne težine fetusa.

Na osnovi zabilježenih podataka za drugi lijek s filgrastimom, sličan Accofilu, zabilježeni su usporedivi rezultati te, dodatno, povećan broj malformacija fetusa pri 100 µg/kg/dan, što je doza koja je toksična kod majke i koja odgovara sustavnom izlaganju od oko 50-90 puta većem od izloženosti zabilježene u bolesnika koji su liječeni kliničkom dozom od 5 µg/kg/dan. Razina na kojoj nisu zabilježeni neželjeni učinci za embriofetalnu toksičnost u ovoj studiji iznosila je 10 µg/kg/dan, što je odgovaralo sustavnoj izloženosti od 3 do 5 puta većoj od izloženosti zabilježene u pacijenata koji su liječeni kliničkom dozom. U trudnih štakorica nije zabilježena toksičnost kod majke niti fetalna toksičnost pri dozama do 575 µg/kg/dan. Potomci štakora koji su primali filgrastim tijekom perinatalnog razdoblja i razdoblja dojenja su zaostajali u vanjskoj diferencijaciji, imali usporen rast (≥ 20 µg/kg/dan) i nešto manju stopu preživljenja (100 µg/kg/dan).

Nije zabilježen utjecaj filgrastima na plodnost mužjaka ili ženki štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

acetatna kiselina, ledena
natrijev hidroksid
sorbitol (E420)
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Accofil se ne smije razrjeđivati pomoću otopina natrijevog klorida.

Razrijeđeni filgrastim može se adsorbirati na staklo i plastične materijale.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C-8 °C). Ne zamrzavati.

Nehotično jednokratno izlaganje temperaturama zamrzavanja ne utječe štetno na stabilnost Accofila. Ako je izloženost Accofila trajala dulje od 48 sati ili je bio zamrznut više od jedanput, NE SMIJE se upotrijebiti.

Unutar roka valjanosti, za potrebe kućne primjene bolesnik može izvaditi lijek iz hladnjaka i čuvati ga na sobnoj temperaturi (ne na temperaturi iznad 25°C) jednokratno u razdoblju do 15 dana. Na kraju tog razdoblja lijek se ne smije vratiti u hladnjak nego ga je potrebno zbrinuti.

Štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđene otopine za infuziju u primjeni dokazana je tijekom 30 sati na temperaturi od 25 °C ± 2 °C. S mikrobiološkog stajališta, lijek je potrebno odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja lijeka prije uporabe odgovornost su korisnika i oni obično ne bi smjeli iznositi više od 30 sati na temperaturi od 25 °C ± 2 °C, osim ako razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Napunjene štrcaljke od stakla tipa I s neodvojivom iglom od nehrđajućeg čelika na vrhu i gradacijskom skalom s 1/40 otisnutim oznakama od 0,1 ml do 1 ml na tijelu štrcaljke. Poklopac igle na napunjenoj štrcaljki sadrži suhu prirodnu gumu (vidjeti dio 4.4). Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,5 ml otopine.

Jedno pakiranje sadrži jednu, tri, pet, sedam ili deset napunjenih štrcaljki, sa ili bez sigurnosnog štitnika za iglu i maramicu/e natoplenu/e alkoholom. Pakiranja bez blistera namijenjena su za štrcaljke bez sigurnosnog štitnika za iglu. Pakiranja s blisterima namijenjena su za pojedinačne štrcaljke s ugrađenim sigurnosnim štitnikom za iglu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Po potrebi, Accofil se može razrijediti u 5%-tnoj otopini glukoze. Nikako se ne preporučuje razrijediti do konačne koncentracije manje od 0,2 MU (2 µg) po ml.

Otopinu je potrebno vizualno pregledati prije primjene. Smiju se primijeniti samo bистre otopine koje ne sadrže čestice. Ne tresti.

Za bolesnike koji se liječe filgrastimom razrijeđenim do koncentracije manje od 1,5 MU (15 µg) po ml, potrebno je dodati ljudski serumski albumin (HSA) do konačne koncentracije od 2 mg/ml. Primjer: U konačnom volumenu injekcije od 20 ml, ukupnu dozu filgrastima manju od 30 MU (300 µg) treba dati s dodatkom 0,2 ml otopine ljudskog serumskog albumina od 200 mg/ml (20%).

Accofil ne sadrži konzervanse. S obzirom na opasnost kontaminacije mikrobima, Accofil u napunjenim štrcaljkama predviđen je isključivo za jednokratnu uporabu.

Kad se razrijedi u 5%-tnoj otopini glukoze, Accofil je kompatibilan sa staklom i raznim vrstama plastike uključujući PVC, poliolefin (kopolimer polipropilena i polietilena) i polipropilen.

Uporaba napunjene štrcaljke sa sigurnosnim štitnikom za iglu

Sigurnosni štitnik za iglu prekriva iglu nakon injiciranja kako bi se spriječila ozljeda ubodom igle. To ne utječe na normalno funkcioniranje štrcaljke. Potisnite klip štrcaljke i **pritisnite ga snažno** pri kraju injiciranja kako biste potpuno ispraznili štrcaljku. Čvrsto držite kožu dok ne završite s injiciranjem. Držite štrcaljku mirno i polako podignite palac s glave klipa štrcaljke. Klip štrcaljke će se podići zajedno s Vašim palcem, a opruga će uvući iglu iz mjesta injiciranja u sigurnosni štitnik za iglu.

Uporaba napunjene štrcaljke bez sigurnosnog štitnika za iglu

Primijenite dozu prema standardnom protokolu.

Nemojte koristiti napunjenu štrcaljku ako vam je ispala na tvrdu površinu.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

EU/1/14/946/010

EU/1/14/946/017

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18.09.2014.

Datum posljednje obnove odobrenja: 12.06.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Accofil 48 MU/0,5 ml otopina za injekciju/infuziju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 48 milijuna jedinica (MU)/480 mikrograma (μg) filgrastima u 0,5 ml (0,96 mg/ml) otopine za injekciju ili infuziju.

Filgrastim je rekombinantni metionilni ljudski čimbenik poticanja rasta granulocitnih kolonija proizveden u bakteriji *Escherichia coli* (BL21) tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedan ml otopine sadrži 50 mg sorbitola (E420)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Koncentrat za otopinu za infuziju u napunjenoj štrcaljki

Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Accofil je indiciran za smanjenje trajanja neutropenije i incidencije febrilne neutropenije u bolesnika liječenih standardnom citotoksičnom kemoterapijom zloćudne bolesti (uz iznimku kronične mijeloidne leukemije i mijelodisplastičnih sindroma) te za smanjenje trajanja neutropenije u bolesnika koji prolaze mijeloablativnu terapiju prije transplantacije koštane srži i u kojih se smatra da postoji povećan rizik od produljene teške neutropenije.

Sigurnost i djelotvornost Accofila u djece koja primaju citotoksičnu kemoterapiju slične su onima u odraslih.

Accofil je indiciran za mobilizaciju krvnih perifernih stanica preteča (engl. *peripheral blood progenitor cells*, PBPC).

U bolesnika, bilo djece ili odraslih, s teškom kongenitalnom, cikličkom ili idiopatskom neutropenijom s apsolutnim brojem neutrofila (ABN) od $\leq 0,5 \times 10^9/\text{l}$ i teškim ili recidivirajućim infekcijama u anamnezi, dugotrajna primjena Accofila indicirana je za povećanje broja neutrofila i smanjenje incidencije i trajanja događaja povezanih s infekcijom.

Accofil je indiciran za liječenje perzistentne neutropenije (ABN manji ili jednak $1,0 \times 10^9/\text{l}$) u bolesnika s uznapredovalom HIV-infekcijom, kako bi se smanjio rizik od bakterijskih infekcija kad druge mogućnosti liječenja neutropenije nisu prikladne.

4.2 Doziranje i način primjene

Accofil se smije primjenjivati samo u suradnji s onkološkim centrom koji ima iskustva u liječenju čimbenikom poticanja rasta granulocitnih kolonija (G-CSF) i hematologiji te ima neophodne dijagnostičke mogućnosti. Postupke mobilizacije i afereze potrebno je provesti u suradnji s onkološko-hematološkim centrom s prihvatljivim iskustvom u tom području u kojem se praćenje krvotvornih stanica preteča može provoditi na ispravan način.

Doziranje

Standardna citotoksična kemoterapija

Preporučena doza filgrastima je 0,5 MU (5 µg)/kg/dan. Prva doza Accofila treba se primijeniti najmanje 24 sata nakon citotoksične kemoterapije. U randomiziranim kliničkim ispitivanjima supkutano je prijenjivana doza od 230 µg/m²/dan (od 4,0 do 8,4 µg/kg/dan).

Svakodnevnu primjenu filgrastima potrebno je nastaviti sve do prestanka očekivanog najnižeg pada broja neutrofila i njihovog porasta do normalnog raspona vrijednosti. Nakon primjene standardne kemoterapije za liječenje solidnih tumora, limfoma i limfoidnih leukemija, očekuje se da će trajanje liječenja potrebno da se zadovolje ovi kriteriji iznositi najviše 14 dana. Nakon indukcijske i konsolidacijske faze u liječenju akutne mijeloične leukemije, trajanje liječenja može biti znatno dulje (do 38 dana) ovisno o vrsti, dozi i protokolu citotoksične kemoterapije koja se primjenjuje.

U bolesnika koji primaju citotoksičnu kemoterapiju, prolazno povećanje broja neutrofila obično uslijedi 1-2 dana nakon početka liječenja filgrastimom. Međutim, da bi se zadržao odgovor na liječenje, primjenu filgrastima ne smije se prekinuti prije očekivanog najnižeg pada broja neutrofila i njihovog porasta do normalnog raspona vrijednosti. Ne preporučuje se preuranjeni prekid liječenja filgrastimom, prije očekivanog pada broja neutrofila na najnižu vrijednost.

Bolesnici liječeni mijeloablativnom terapijom nakon koje slijedi transplantacija koštane srži

Preporučena početna doza filgrastima je 1,0 MU (10 µg)/kg/dan. Prvu dozu filgrastima treba dati najmanje 24 sata nakon citotoksične kemoterapije i najmanje 24 sata nakon infuzije koštane srži.

Nakon prestanka pada broja neutrofila na najnižu vrijednost, dnevnu dozu filgrastima potrebno je prilagoditi odgovoru neutrofila na sljedeći način:

Broj neutrofila	Prilagodba doze filgrastima
> 1,0x10 ⁹ /l tijekom 3 uzastopna dana	Sniziti na 0,5 MU (5 µg)/kg/dan
Zatim, ako ABN ostane > 1,0x10 ⁹ /l tijekom još 3 uzastopna dana	Prekinuti filgrastim
Ako se ABN smanji na < 1,0x10 ⁹ /l tijekom razdoblja liječenja, dozu filgrastima potrebno je ponovno povisiti sukladno gore opisanim koracima.	

ABN = apsolutni broj neutrofila

Mobilizacija stanica preteča periferne krvi u bolesnika u tijeku mijelosupresivnog i mijeloablativnog liječenja nakon kojeg slijedi transplantacija autoloških stanica preteča periferne krvi

Preporučena doza filgrastima za mobilizaciju stanica preteča periferne krvi kad se primjenjuje sam iznosi 1,0 MU (10 µg)/kg/dan tijekom 5 do 7 uzastopnih dana. Planiranje leukafereze može se prilagoditi na 1 ili 2 leukafereze 5. i 6. dan, što je često dovoljno. U drugim okolnostima mogu biti potrebne dodatne leukafereze. Filgrastim je potrebno primjenjivati sve do posljednje leukafereze.

Preporučena doza filgrastima za mobilizaciju stanica preteča periferne krvi nakon mijelosupresivne kemoterapije iznosi 0,5 MU (5 µg)/kg/dan od prvog dana nakon završetka kemoterapije do očekivanog najnižeg pada broja neutrofila te njihovog oporavka do normalnog raspona vrijednosti. Leukaferezu je potrebno provoditi tijekom razdoblja kad se ABN poveća s < 0,5 x 10⁹/l na > 5,0 x

$10^9/l$. U bolesnika koji nisu primili mnogo ciklusa kemoterapije obično je dovoljna jedna leukafereza. U drugim se okolnostima preporučuju dodatne leukafereze.

Za mobilizaciju stanica preteča periferne krvi u zdravih darivatelja prije transplantacije alogenih stanica preteča periferne krvi

Za mobilizaciju stanica preteča periferne krvi u zdravih darivatelja, filgrastim je potrebno primijeniti u dozi od 1,0 MU (10 μg)/kg/dan tijekom 4 do 5 uzastopnih dana. Leukaferezu je potrebno započeti 5-tog dana i, ako je potrebno, nastaviti do 6-tog dana kako bi se prikupilo 4×10^6 CD34⁺ stanica/kg tjelesne težine primatelja.

Bolesnici s teškom kroničnom neutropenijom

Kongenitalna neutropenija

Preporučena početna doza je 1,2 MU (12 μg)/kg/dan primijenjena u jednoj ili više doza.

Idiopatska ili ciklička neutropenija

Preporučena početna doza je 0,5 MU (5 μg)/kg/dan primijenjena u jednoj ili više doza.

Prilagodbe doze

Filgrastim je potrebno primjenjivati svakodnevno supkutanom injekcijom sve dok broj neutrofila ne poraste i održi se iznad vrijednosti od $1,5 \times 10^9/l$. Po odgovoru na liječenje, potrebno je odrediti najmanju učinkovitu dozu za održavanje te razine. Potrebna je dugotrajna svakodnevna primjena kako bi se održao odgovarajući broj neutrofila. Nakon jednog do dva tjedna liječenja, početnu dozu moguće je udvostručiti ili smanjiti na pola ovisno o odgovoru bolesnika. Nakon toga, dozu je kod svakog pojedinog bolesnika moguće prilagođavati svaka 1 do 2 tjedna kako bi se prosječan broj neutrofila održao na vrijednostima između $1,5 \times 10^9/l$ i $10 \times 10^9/l$. Brži raspored povećanja doze može se razmotriti u bolesnika koji imaju teške infekcije. U kliničkim je ispitivanjima 97% bolesnika koji su odgovorili na liječenje imalo potpuni odgovor pri dozama $\leq 24 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dan}$. Sigurnost dugotrajne primjene filgrastima u dozama većim od $24 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dan}$ u bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom nije utvrđena.

Bolesnici s HIV-infekcijom

Za obrat neutropenije

Preporučena početna doza filgrastima je 0,1 MU (1 μg)/kg/dan primijenjena svakodnevno uz titraciju do najviše 0,4 MU (4 μg)/kg/dan dok se ne postigne normalan broj neutrofila koji je moguće održati (ABN $> 2,0 \times 10^9/l$). U kliničkim studijama, više od 90% bolesnika je odgovorilo na te doze, postižući obrat neutropenije s medijanom od 2 dana. Malom broju bolesnika ($< 10\%$) bile su potrebne doze do 1,0 MU (10 μg)/kg/dan kako bi se postigao obrat neutropenije.

Za održavanje normalnog broja neutrofila

Nakon što se postigne obrat neutropenije, potrebno je odrediti najmanju učinkovitu dozu za održavanje normalnog broja neutrofila. Preporučuje se početna prilagodba doze na 30 MU/dan (300 μg)/dan primijenjena svaki drugi dan. Može biti potrebna daljnja prilagodba doze, što se određuje prema ABN bolesnika, za održavanje broja neutrofila na $> 2,0 \times 10^9/l$. U kliničkim je ispitivanjima bila potrebna primjena doze od 30 MU(300 μg)/dan 1 do 7 dana tjedno kako bi se održao ABN $> 2,0 \times 10^9/l$, uz medijan učestalosti doziranja od 3 dana tjedno. Može biti potrebna dugotrajna primjena kako bi se održao ABN $> 2,0 \times 10^9/l$.

Posebna populacija

Starije osobe

Klinička ispitivanja s filgrastimom uključivala su i mali broj starijih bolesnika, ali posebna ispitivanja nisu provedena u ovoj skupini bolesnika i stoga ne postoje posebne preporuke za doziranje.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Ispitivanja filgrastima u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre pokazuju farmakokinetički i farmakodinamički profil sličan onome kod zdravih pojedinaca. U takvim okolnostima nije potrebna prilagodba doze.

Primjena u pedijatrijskih bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom i karcinomom

Šezdeset pet posto bolesnika u kliničkom programu ispitivanja kod teške kronične neutropenije bilo je mlađe od 18 godina. Djelotvornost liječenja bila je jasna za ovu dobnu skupinu, koja je uključivala većinu bolesnika s kongenitalnom neutropenijom. Nije bilo razlika u sigurnosnom profilu za pedijatrijske bolesnike koji su se liječili od teške kronične neutropenije.

Podaci iz kliničkih ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika pokazuju da su sigurnost i djelotvornost filgrastima u djece koja primaju citotoksičnu kemoterapiju slične onima u odraslih.

Preporuke za doziranje u pedijatrijskih bolesnika iste su kao one za odrasle koji primaju mijelosupresivnu citotoksičnu kemoterapiju.

Način primjene

Standardna citotoksična kemoterapija

Filgrastim se može davati svakodnevno supkutanom injekcijom ili intravenskom infuzijom, razrijeđen u otopini 5%-tne glukoze, u trajanju od 30 minuta (vidjeti dio 6.6). U većini se slučajeva prednost daje supkutanom putu primjene. Neki dokazi iz ispitivanja primjene jednokratne doze pokazuju da intravenska primjena može skratiti trajanje učinka. Klinička važnost ovog nalaza za primjenu višestrukih doza nije jasna. Izbor puta primjene ovisi o kliničkoj situaciji u pojedinom slučaju.

Bolesnici liječeni mijeloablativnom terapijom nakon koje slijedi transplantacija koštane srži

Filgrastim se može davati kao intravenska infuzija u trajanju od 30 minuta ili 24 sata ili kao kontinuirana supkutana infuzija u trajanju od 24 sata. Filgrastim treba razrijediti u 20 ml otopine 5%-tne glukoze (vidjeti dio 6.6).

Za mobilizaciju stanica preteča periferne krvi u bolesnika koji su podvrgnuti mijelosupresivnoj ili mijeloablativnoj terapiji nakon koje slijedi transplantacija autolognih stanica preteča periferne krvi

Filgrastim za mobilizaciju stanica preteča periferne krvi, kada se primjenjuje sam: Filgrastim se može primjenjivati kao kontinuirana supkutana infuzija u trajanju od 24 sata ili kao supkutana injekcija. Filgrastim je, za infuziju, potrebno razrijediti u 20 ml otopine 5%-tne glukoze (vidjeti dio 6.6).

Filgrastim za mobilizaciju stanica preteča periferne krvi nakon mijelosupresivne kemoterapije
Filgrastim je potrebno primijeniti supkutanom injekcijom.

Za mobilizaciju stanica preteča periferne krvi u zdravih darivatelja prije transplantacije alogernih stanica preteča periferne krvi

Filgrastim je potrebno primijeniti supkutanom injekcijom.

Bolesnici s teškom kroničnom neutropenijom (engl. severe chronic neutropenia, SCN)

Kongenitalna, idiopatska ili ciklička neutropenija: filgrastim je potrebno primijeniti supkutanom injekcijom.

Bolesnici s HIV-infekcijom

Za obrat neutropenije i održavanje normalnog broja neutrofila u bolesnika s HIV infekcijom, filgrastim treba primijeniti kao supkutanu injekciju.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Posebna upozorenja i mjere opreza za sve indikacije

Preosjetljivost

Preosjetljivost, uključujući anafilaktičke reakcije, zabilježeni su na početku ili kasnije tijekom liječenja u bolesnika koji su primali filgrastim. Primjenu filgrastima potrebno je trajno prekinuti u bolesnika s klinički značajnom preosjetljivošću. Filgrastim se ne smije primjenjivati u bolesnika s preosjetljivošću na filgrastim ili pegfilgrastim u anamnezi.

Plućne nuspojave

Nakon primjene G-CSF-a zabilježene su plućne nuspojave, osobito intersticijska bolest pluća. Bolesnici koji su nedavno imali plućne infiltrate ili pneumoniju mogu biti pod povećanim rizikom. Pojava plućnih znakova kao što su kašalj, vrućica i dispneja povezanih s radiološkim znakovima plućnih infiltrata i smanjenjem plućne funkcije mogu biti preliminarni znakovi akutnog respiratornog distress sindroma (ARDS). Potrebno je prekinuti primjenu filgrastima i primijeniti odgovarajuće liječenje.

Glomerulonefritis

Glomerulonefritis je zabilježen u bolesnika koji su primali filgrastim i pegfilgrastim. U pravilu su se slučajevi glomerulonefritisa rješavali nakon smanjenja doze ili povlačenja filgrastima i pegfilgrastima. Preporučuje se praćenje analize urina.

Sindrom kapilarnog curenja

Nakon primjene čimbenika poticanja granulocitnih kolonija (G-CSF) zabilježena je pojava stanja povećane kapilarne propusnosti („sindrom kapilarnog curenja“), koje u slučaju nepravodobnog liječenja može biti opasno po život, a karakteriziraju ga hipotenzija, hipoalbuminemija, edem i hemokoncentracija. Bolesnike u kojih se pojave simptomi stanja povećane kapilarne propusnosti potrebno je pomno pratiti i primijeniti standardno simptomatsko liječenje, što može uključivati i intenzivnu skrb (vidjeti dio 4.8).

Splenomegalija i ruptura slezene

Općenito asimptomatski slučajevi splenomegalije i slučajevi ruptуре slezene zabilježeni su u bolesnika i zdravih darivatelja nakon primjene filgrastima. U nekim je slučajevima ruptura slezene imala smrtni ishod. Stoga je potrebno pažljivo pratiti veličinu slezene (npr. kliničkim pregledom, ultrazvukom). Potrebno je uzeti u obzir dijagnozu ruptуре slezene u darivatelja i/ili bolesnika koji navode bol u gornjem lijevom dijelu abdomena ili vrhu ramena. Primijećeno je da smanjenje doze filgrastima usporava ili zaustavlja progresiju povećanja slezene u bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom, a u 3 % bolesnika bila je neophodna splenektomija.

Rast zloćudnih stanica

Čimbenik poticanja rasta granulocitnih kolonija može potaknuti rast mijeloidnih stanica *in vitro* i slični se učinci mogu opaziti na nekim nemijeloidnim stanicama *in vitro*.

Mijelodisplastični sindrom ili kronična mijeloidna leukemija

Sigurnost i djelotvornost primjene filgrastima u bolesnika s mijelodisplastičnim sindromom ili kroničnom mijeloidnom leukemijom nisu ustanovljene. Primjena filgrastima nije indicirana u tim stanjima. Potrebno je osobito pažljivo razlučiti dijagnozu blastične transformacije kronične mijeloidne leukemije od akutne mijeloidne leukemije.

Akutna mijeloidna leukemija

S obzirom na ograničene podatke o sigurnosti i djelotvornosti u bolesnika sa sekundarnom AML, filgrastim je potrebno primjenjivati s oprezom. Sigurnost i djelotvornost primjene filgrastima u bolesnika s *de novo* AML u dobi < 55 godina s dobrim citogenetskim nalazom [t (8; 21), t (15; 17), i inv (16)] nisu ustanovljene.

Trombocitopenija

U bolesnika koji primaju filgrastim zabilježena je trombocitopenija. Broj trombocita potrebno je pažljivo pratiti, osobito tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja filgrastimom. U bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom u kojih se razvije trombocitopenija (broj trombocita < 100 x 10⁹/l) potrebno je razmotriti privremeni prekid primjene ili sniženje doze filgrastima.

Leukocitoza

Broj bijelih krvnih stanica od 100 x 10⁹/l ili veći uočen je u manje od 5% onkoloških bolesnika koji su primali filgrastim u dozama većima od 0,3 MIU/kg/dan (3 µg/kg/dan). Nisu zabilježeni nikakvi neželjeni učinci koji se mogu izravno pripisati ovom stupnju leukocitoze. Međutim, s obzirom na moguće rizike povezane s teškom leukocitozom, broj bijelih krvnih stanica potrebno je provjeravati u redovitim vremenskim intervalima tijekom primjene filgrastima. Ako broj leukocita prijeđe vrijednost od 50 x 10⁹/l nakon očekivanog pada na najnižu vrijednost, potrebno je odmah prekinuti primjenu filgrastima. Kada se primjenjuje za mobilizaciju stanica preteča periferne krvi, potrebno je prekinuti primjenu ili smanjiti dozu filgrastima ako se broj leukocita poveća na > 70 x 10⁹/l.

Imunogenost

Kao što je slučaj sa svim terapijskim proteinima, moguća je pojava imunogenosti. Stopa stvaranja protutijela na filgrastim je većinom niska. Dolazi do pojave vezujućih protutijela, kako se očekuje sa svim biološkim lijekovima, ali se do sada nije pokazalo da su ona povezana s neutralizirajućim djelovanjem.

Aortitis

U zdravih osoba i bolesnika oboljelih od raka nakon primjene G-CSF-a zabilježen je aortitis, čiji su simptomi uključivali vrućicu, bol u abdomenu, malaksalost, bol u leđima i povišene upalne markere (npr. C-reaktivni protein i broj leukocita). U većini slučajeva aortitis je dijagnosticiran CT snimkom i uglavnom se povukao nakon prestanka primjene G-CSF-a. Vidjeti i dio 4.8.

Posebne mjere opreza kod nasljednog obilježja srpastih stanica i anemije srpastih stanica

Uz primjenu filgrastima u bolesnika s nasljednim obilježjem srpastih stanica ili anemijom srpastih stanica zabilježena je kriza srpastih stanica, u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom. Liječnici moraju biti oprezni kad propisuju primjenu filgrastima u bolesnika s nasljednim obilježjem srpastih stanica ili anemijom srpastih stanica.

Osteoporoza

U bolesnika s postojećom osteoporozom koji su na kontinuiranoj terapiji filgrastimom dulje od 6 mjeseci indicirano je mjerenje gustoće kostiju.

Posebne mjere opreza u bolesnika koji boluju od karcinoma

Filgrastim se ne smije primjenjivati za povećanje doze citotoksične kemoterapije iznad doza utvrđenih režimima doziranja.

Rizici povezani s visokim dozama kemoterapije

Potrebno je s posebnim oprezom pristupiti uporabi visokih doza kemoterapijskih lijekova u liječenju bolesnika jer se nije pokazalo da to poboljšava rezultate liječenja, a pojačane doze kemoterapijskih lijekova mogu dovesti do povećane toksičnosti uključujući srčane, plućne, neurološke i dermatološke učinke (pogledati upute o lijeku za informacije o propisivanju određenih kemoterapijskih lijekova).

Učinak kemoterapije na eritrocite i trombocite

Liječenje samo filgrastimom ne isključuje trombocitopeniju i anemiju zbog mijelosupresivne kemoterapije. Zbog mogućnosti primanja viših doza kemoterapijskih lijekova (npr. pune doze u

propisanom protokolu) bolesnik može imati povećan rizik od trombocitopenije i anemije. Preporučuje se redovito mjerenje broja trombocita i hematokrita. Potreban je poseban oprez kad se primjenjuje jedan kemoterapijski lijek ili kombinacija kemoterapijskih lijekova za koje se zna da uzrokuju tešku trombocitopeniju.

Pokazalo se da primjena filgrastimom mobiliziranih progenitorskih stanica preteča periferne krvi smanjuje jačinu i trajanje trombocitopenije nakon mijelosupresivne ili mijeloablativne kemoterapije.

Mijelodisplastični sindrom i akutna mijeloična leukemija u bolesnika s rakom dojke i rakom pluća
U opservacijskim ispitivanjima nakon stavljanja lijeka u promet mijelodisplastični sindrom (MDS) i akutna mijeloična leukemija (AML) bili su povezani s primjenom pegfilgrastima, zamjenskog G-CSF lijeka, u kombinaciji s kemoterapijom i/ili radioterapijom u bolesnika s rakom dojke i rakom pluća. Nije primijećena slična povezanost između filgrastima i MDS-a / AML-a. Unatoč tome, bolesnice s rakom dojke i bolesnike s rakom pluća treba nadzirati u pogledu znakova i simptoma MDS-a / AML-a.

Druge posebne mjere opreza

Učinci filgrastima u bolesnika sa znatno smanjenim brojem mijeloičnih stanica preteča nisu ispitani. Filgrastim primarno djeluje na preteče neutrofila preko kojih iskazuje svoje učinke na povećanje broja neutrofila. Stoga u bolesnika sa smanjenim brojem preteča odgovor neutrofila može biti smanjen (kao u onih liječenih visokim dozama radioterapije ili kemoterapijskih lijekova ili onih s malignom infiltracijom koštane srži).

U bolesnika koji su prije transplantacije primali visoke doze kemoterapijskih lijekova povremeno su zabilježeni krvožilni poremećaji, uključujući venookluzivnu bolest i poremećaje volumena tekućine. Zabilježeni su slučajevi reakcije presatka protiv primatelja (GvHD) i smrtni ishodi u bolesnika koji su primali G-CSF nakon transplantacije alogene koštane srži (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Pojačana krvotvorna aktivnost koštane srži kao odgovor na liječenje čimbenikom rasta povezana je s prolaznim abnormalnim snimkama kostiju. To treba uzeti u obzir kad se tumače rezultati radioloških pretraga.

Posebne mjere opreza u bolesnika u kojih se provodi mobilizacija stanica preteča periferne krvi

Mobilizacija

Nema prospektivnih, randomiziranih usporedbi dvije preporučene metode mobilizacije (samo filgrastimom ili u kombinaciji s mijelosupresivnom kemoterapijom) u iste populacije bolesnika. Stupanj varijacije između pojedinih bolesnika i između laboratorijskih pretraga CD34⁺ stanica znači da je teško napraviti izravnu usporedbu između različitih ispitivanja. Stoga je teško preporučiti optimalnu metodu. Izbor metode mobilizacije potrebno je razmatrati u odnosu na ukupne ciljeve liječenja u pojedinog bolesnika.

Prethodno izlaganje citotoksičnim lijekovima

Bolesnici koji su prethodno primali mijelosupresivno liječenje visokim dozama možda neće postići dovoljnu mobilizaciju stanica preteča periferne krvi kojom bi se postigao preporučeni minimalni prinos ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ stanica/kg) ili ubrzao oporavak trombocita do istog stupnja.

Neki citotoksični lijekovi imaju izrazito toksično djelovanje na krvotvorne stanice preteče i mogu štetno utjecati na njihovu mobilizaciju. Lijekovi poput melfalana, karmustina (BCNU) i karboplatina, kad se primjenjuju tijekom duljih razdoblja prije pokušaja mobilizacije stanica preteča, mogu smanjiti prinos tih stanica. Međutim, pokazalo se da je primjena melfalana, karboplatina ili karmustina (BCNU) zajedno s filgrastimom učinkovita za mobilizaciju stanica preteča. Kad se razmatra transplantacija stanica preteča periferne krvi, savjetuje se planirati postupak mobilizacije matičnih stanica rano tijekom liječenja bolesnika. Osobit oprez potrebno je posvetiti broju mobiliziranih stanica preteča u takvih bolesnika prije primjene visoke doze kemoterapije. Ako prinos nije odgovarajući, mjereno prema gore navedenim kriterijima, potrebno je razmotriti druge oblike liječenja za koje nije potrebna potpora stanica preteča.

Procjena prinosa stanica preteča

Pri procjeni broja stanica preteča prikupljenih u bolesnika liječenih filgrastimom, posebnu pozornost treba posvetiti metodi kvantifikacije. Rezultati analize broja CD34⁺ stanica protočnim citometrom razlikuju se ovisno o tome koja se točno metodologija koristila pa se preporučeni brojevi na temelju ispitivanja u drugim laboratorijima trebaju tumačiti s oprezom.

Statistička analiza odnosa između broja CD34⁺ stanica vraćenih infuzijom i brzine oporavka trombocita nakon visokih doza kemoterapije pokazuje složen, ali kontinuirani odnos.

Preporučeni najmanji prinosi od $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ stanica/kg temelji se na opisanom iskustvu koje je dovelo do odgovarajućeg hematološkog oporavka. Čini se da prinosi veći od ovoga koreliraju s bržim oporavkom, a oni manji sa sporijim oporavkom.

Posebne mjere opreza u zdravih darivatelja u kojih se provodi mobilizacija stanica preteča periferne krvi

Zdravi darivatelji nemaju izravnu kliničku korist od mobilizacije stanica preteča periferne krvi pa taj postupak treba razmatrati samo u svrhu transplantacije alogenih matičnih stanica.

Mobilizaciju stanica preteča periferne krvi potrebno je razmatrati samo u darivatelja koji zadovoljavaju normalne kliničke i laboratorijske kriterije prema kojima su pogodni za darivanje matičnih stanica. Osobitu pozornost potrebno je posvetiti hematološkim vrijednostima i zaraznim bolestima. Sigurnost i djelotvornost filgrastima nije procijenjena u zdravih darivatelja mlađih od 16 godina ili starijih od 60 godina.

Prolazna trombocitopenija (trombociti $< 100 \times 10^9/l$) nakon primjene filgrastima i leukaferaza bila je opažena u 35% ispitanika. Među njima su bila zabilježena dva slučaja s brojem trombocita $< 50 \times 10^9/l$ koja su pripisana postupku leukaferaze.

Ako je potrebno više od jedne leukaferaze, osobitu pozornost potrebno je posvetiti darivateljima s brojem trombocita $< 100 \times 10^9/l$ prije leukaferaze; općenito aferezu ne bi trebalo provoditi ako je broj trombocita $< 75 \times 10^9/l$.

Leukaferazu ne bi trebalo provoditi u darivatelja koji uzimaju antikoagulacijske lijekove ili za koje se zna da imaju narušenu hemostazu. Darivatelje koji prime G-CSF za mobilizaciju stanica preteča periferne krvi potrebno je pratiti sve dok se hematološki pokazatelji ne vrate na normalne vrijednosti.

Posebne mjere opreza u primatelja alogenih stanica preteča periferne krvi mobiliziranih filgrastimom

Sadašnji podaci pokazuju da imunološke interakcije između alogenog presatka stanica preteča periferne krvi i primatelja mogu biti povezane s povećanim rizikom od akutnog i kroničnog GvHD-a u usporedbi s transplantacijom koštane srži.

Posebne mjere opreza u bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom

Filgrastim se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškom kongenitalnom neutropenijom u kojih se razvila leukemija ili u kojih postoji dokaz razvoja leukemije.

Krvna slika

Nastaju i druge promjene krvnih stanica, uključujući anemiju i prolazna povećanja broja mijeloidnih stanica preteča, što zahtijeva pažljivo mjerenje broja krvnih stanica.

Napredovanje u leukemiju ili mijelodisplastični sindrom

Potreban je poseban oprez kod dijagnoze teškom kroničnom neutropenijom kako bi je se razlikovalo od drugih krvotvornih poremećaja kao što su aplastična anemija, mijelodisplazija i mijeloidna leukemija. Prije liječenja potrebno je napraviti kompletnu krvnu sliku s diferencijalnom krvnom slikom i brojem trombocita te procjenu morfologije i kariotipa koštane srži.

U kliničkim je ispitivanjima kod bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom liječenih filgrastimom postojala niska učestalost (približno 3%) mijelodisplastičnih sindroma (MDS) ili leukemije. To je opaženo samo u bolesnika s kongenitalnom neutropenijom. MDS i leukemije prirodne su komplikacije ove bolesti i nije sigurno jesu li povezane s liječenjem filgrastimom. Kod podskupine od približno 12% bolesnika koji su imali normalne citogenetske nalaze na početku kasnije su se, na rutinskom ponavljanju pretrage, otkrile abnormalnosti, uključujući monosomiju 7. Trenutno nije jasno predisponira li dugotrajno liječenje bolesnike s teškom kroničnom neutropenijom za citogenetske abnormalnosti, MDS ili leukemijsku transformaciju. Preporučuje se provoditi morfološka i citogenetska ispitivanja koštane srži u bolesnika u redovitim vremenskim razmacima (približno svakih 12 mjeseci).

Druge posebne mjere opreza

Potrebno je isključiti uzroke prolazne neutropenije, kao što su virusne infekcije.

Hematurija je bila česta, a u malog broja bolesnika nastala je proteinurija. Potrebno je redovito provoditi analizu mokraće zbog praćenja tih događaja.

Sigurnost i djelotvornost u novorođenčadi i bolesnika s autoimunom neutropenijom nisu ustanovljene.

Posebne mjere opreza u bolesnika s HIV-infekcijom

Krvna slika

Apsolutni broj neutrofila (ABN) je potrebno pažljivo pratiti, osobito tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja filgrastimom. Neki bolesnici mogu vrlo brzo odgovoriti i znatnim povećanjem broja neutrofila na početnu dozu filgrastima. Preporučuje se svakodnevno mjeriti ABN tijekom prva 2 do 3 dana primjene filgrastima. Nakon toga, preporučuje se mjeriti ABN najmanje dvaput tjedno tijekom prva dva tjedna, a potom jedanput tjedno ili jedanput svaki drugi tjedan tijekom terapije održavanja. Tijekom isprekidane primjene filgrastima u dozi od 30 MU (300 µg)/dan, mogu postojati velike fluktuacije ABN u bolesnika tijekom vremena. Da bi se odredio najmanji broj ABN kod bolesnika, preporučuje se uzimati uzorke krvi za mjerenje ABN neposredno prije primjene planirane doze filgrastima.

Rizik povezan s povišenim dozama mijelosupresivnih lijekova

Liječenje samo filgrastimom ne isključuje pojavu trombocitopenije i anemije zbog mijelosupresivnih lijekova. Zbog mogućnosti primanja viših doza ili većeg broja ovih lijekova tijekom liječenja filgrastimom, bolesnik može imati povećan rizik od razvoja trombocitopenije i anemije. Preporučuje se redovito praćenje krvne slike (vidjeti gore).

Infekcije i zloćudne bolesti koje uzrokuju mijelosupresiju

Neutropenija može biti posljedica infiltracije koštane srži uzročnicima oportunističkih infekcija kao što je kompleks *Mycobacterium avium* ili zloćudnom bolešću kao što je limfom. U bolesnika s poznatim infekcijama ili zloćudnom bolešću koje infiltriraju koštanu srž, razmotrite odgovarajuće liječenje tog osnovnog stanja uz primjenu filgrastima za liječenje neutropenije. Učinci filgrastima na neutropeniju uzrokovanu infekcijom ili zloćudnom bolešću koje infiltriraju koštanu srž nisu dobro ustanovljeni.

Svi bolesnici

Accofil sadrži sorbitol (E420). Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne smiju primiti ovaj lijek, osim ako je to zaista neophodno.

Dojenčad i mala djeca (mlađa od 2 godine) možda još nemaju dijagnosticirano nasljedno nepodnošenje fruktoze. Lijekovi (koji sadrže sorbitol/fruktozu) koji se daju intravenski mogu biti opasni po život i moraju biti kontraindicirani u ovoj populaciji, osim ako postoji velika klinička potreba te nema dostupnih zamjenskih lijekova.

Prije primjene ovog lijeka potrebno je od svakog bolesnika uzeti detaljnu anamnezu s obzirom na simptome nasljednog nepodnošenja fruktoze.

Accofil sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Poklopac igle na napunjenoj štrcaljki sadrži suhu prirodnu gumu (derivat lateksa), koja može uzrokovati teške alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Sigurnost i djelotvornost filgrastima primijenjenog istog dana kad i mijelosupresivna citotoksična kemoterapija nije do kraja ustanovljena. S obzirom na osjetljivost mijeloidnih stanica koje se brzo dijele na mijelosupresivnu citotoksičnu kemoterapiju, ne preporučuje se primjena filgrastima u razdoblju od 24 sata prije do 24 sata poslije kemoterapije. Preliminarni dokazi kod malog broja bolesnika liječenih istovremeno filgrastimom i 5-fluorouracilom pokazuju da to može pogoršati težinu neutropenije.

Moguće interakcije s drugim čimbenicima rasta krvotvornih stanica i citokinima još nisu ispitane u kliničkim ispitivanjima.

Budući da litij potiče oslobađanje neutrofila, litij će vjerojatno pojačati učinak filgrastima. Iako ova interakcija nije službeno ispitana, nema dokaza da je takva interakcija štetna.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni filgrastima u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost. Zabilježena je povećana incidencija gubitka embrija u kunića pri visokoj višestrukoj kliničkoj izloženosti i u prisutnosti toksičnosti kod majke (vidjeti dio 5.3). U literaturi su opisani slučajevi gdje je dokazan transplacentni prolaz filgrastima u trudnica.

Ne preporučuje se primjena filgrastima tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se filgrastim/ metaboliti u majčino mlijeko kod ljudi. Ne može se isključiti rizik po novorođenče/dojenče. Odluka o prekidu dojenja ili prekidu/suzdržavanju od liječenja filgrastimom mora se donijeti uzimajući u obzir korist od dojenja za dijete i korist od liječenja za ženu.

Plodnost

Filgrastim nije utjecao na reproduktivni učinak niti plodnost u mužjaka ili ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Accofil može u manjoj mjeri utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

Nakon primjene Accofila može se javiti omaglica (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

a. Sažetak sigurnosnog profila Accofila

Najozbiljnije nuspojave koje se mogu javiti prilikom liječenja filgrastimom su: anafilaktička

reakcija, ozbiljne plućne nuspojave (uključujući intersticijsku pneumoniju i ARDS), sindrom kapilarnog curenja, teška splenomegalija/ruptura slezene, transformacija u mijelodisplastični sindrom ili leukemiju kod bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom (engl. *severe chronic neutropenia*, SCN), reakcija presatka protiv primatelja (GvHD) kod bolesnika koji primaju alogenu transplantaciju koštane srži ili transplantaciju progenitorskih stanica iz periferne krvi te kriza srpastih stanica kod bolesnika s bolešću srpastih stanica.

Najčešće zabilježene nuspojave su pireksija, mišićno-koštana bol (uključujući bol u kostima, bol u leđima, artralgiu, mialgiu, bol u ekstremitetima, mišićno-koštanu bol, mišićno-koštanu bol u prsištu, bol u vratu), anemija, povraćanje i mučnina. U kliničkim ispitivanjima bolesnika s rakom mišićno-koštana bol bila je blaga ili umjerena u 10 % bolesnika te teška u 3 % bolesnika.

b. Tablični sažetak nuspojava

Podaci u tablici niže opisuju nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima i putem spontanijh prijava. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane od najozbiljnijih prema manje ozbiljnima.

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojave			
	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ i < 1/10)	Manje često ($\geq 1/1000$ i < 1/100)	Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i < 1/1000)
Infekcije i infestacije		sepsa bronhitis infekcija gornjih dišnih puteva infekcija mokraćnog sustava		
Poremećaji krvi i limfnog sustava	trombocitopenija anemija ^e	splenomegalija ^a smanjena razina hemoglobina ^e	leukocitoza ^a	ruptura slezene ^a anemija srpastih stanica s krizom ekstramedularna hematopoeza
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost ^a preosjetljivost na lijek reakcija presatka protiv primatelja ^b	anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane		smanjen apetit ^e povišena laktat dehidrogenaza u krvi	hiperuricemija povišena mokraćna kiselina u krvi	smanjena glukoza u krvi pseudogiht ^a (hondrokalcinoza pirofosfat) poremećaji volumena tekućine
Psihijatrijski poremećaji		nesanica		
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja ^a	omaglica, hipoestezija, parestezija		

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojave			
	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 i < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000)
Krvožilni poremećaji		hipotenzija hipertenzija	venookluzivna bolest ^d	sindrom kapilarnog curenja ^a , aortitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		hemoptiza dispneja kašalj ^a orofaringealna bol ^{a,e} epistaksa	akutni respiratorni distres sindrom ^a respiratorno zatajenje ^a edem pluća ^a intersticijska bolest pluća ^a infiltracija pluća ^a krvarenje u plućima hipoksija	
Poremećaji probavnog sustava	Proljev ^{a,e} Povraćanje ^{a,e} mučnina ^a	konstipacija ^e oralna bol		
Poremećaji jetre i žuči		povišena alkalna fosfataza u krvi hepatomegalija	povišena gamaglutamil transferaza povišena aspartat aminotransferaza	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija ^a	osip ^a eritem	makulopapularni osip	Sweetsov sindrom (akutna febrilna neutrofilna dermatitoza) kožni vaskulitis ^a
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mišićno-koštana bol ^c	mišićni grčevi	osteoporoza	smanjenje gustoće kostiju egzacerbacija reumatoidnog artritisa
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		dizurija hematurija	proteinurija	abnormalnosti u urinu glomerulonefritis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor ^a upala sluznice ^a pireksija	bol u prsištu ^a astenija ^a bol ^a malaksalost ^e periferni edem ^e	reakcija na mjestu primjene injekcije	
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		tranfuzijska reakcija ^e		

^a Vidjeti dio c (Opis odabranih nuspojava)

^b Zabilježeni su slučajevi GvHD-a i smrtni ishodi u bolesnika nakon transplantacije alogene koštane srži (vidjeti dio c)

^c Uključuje koštanu bol, bol u leđima, artralgiu, mialgiu, bol u udovima, mišićno-koštanu bol prsišta, bol u vratu

^d Slučajevi opaženi nakon stavljanja u promet u bolesnika kojima je transplantirana koštana srž ili je rađena mobilizacija stanica preteča koštane srži

^e Nuspojave s povećanom učestalošću kod bolesnika koji su primali filgrastim u usporedbi s placebom te koje su povezane s posljedicama osnovne maligne bolesti ili citotoksične kemoterapije

c. Opis odabranih nuspojava

GvHD

Zabilježeni su slučajevi GvHD-a i smrtni ishodi u bolesnika koji su primali G-CSF nakon transplantacije alogene koštane srži (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Sindrom kapilarnog curenja

Slučajevi stanja povećane kapilarne propusnosti zabilježeni su vezano uz primjenu čimbenika poticanja granulocitnih kolonija. Uglavnom su se očitovali u bolesnika s uznapredovalim malignim bolestima, onih sa sepsom, u bolesnika koji su primali više od jednog kemoterapijskog lijeka i u bolesnika na kojima se provodila afereza (vidjeti dio 4.4).

Sweetsov sindrom

U bolesnika koji su primali filgrastim zabilježeni su slučajevi Sweetsovog sindroma (akutne febrilne neutrofilne dermatoze) Na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja, učestalost se procjenjuje kao manje česta.

Plućne nuspojave

U kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet, u nekim su slučajevima zabilježene plućne nuspojave uključujući intersticijsku bolest pluća, plućni edem i infiltraciju pluća, s ishodom u obliku respiratornog zatajenja ili akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS), koji može imati smrtni ishod (vidjeti dio 4.4).

Splenomegalija i ruptura slezene

Slučajevi splenomegalije i rupture slezene zabilježeni su nakon primjene filgrastima. U nekim je slučajevima ruptura slezene imala smrtni ishod (vidjeti dio 4.4).

Preosjetljivost

Reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaksiju, osip, urtikariju, angioedem, dispneju i hipotenziju prijavljene su u kliničkim ispitivanjima na početku i kasnije tijekom liječenja bolesnika koji su primali filgrastim.. Općenito su takvi slučajevi bili češći nakon i.v. primjene. U nekim slučajevima, simptomi su se ponovno pojavili kod ponovnog izlaganja, što ukazuje na uzročno-posljedični odnos. Primjenu filgrastima potrebno je trajno prekinuti u bolesnika koji razviju ozbiljnu alergijsku reakciju.

Kožni vaskulitis

Kožni vaskulitis zabilježen je kod bolesnika liječenih filgrastimom. Nije poznat mehanizam vaskulitisa kod bolesnika koji primaju filgrastim. Tijekom dugotrajne primjene kožni vaskulitis zabilježen je u 2 % bolesnika sa SCN-om.

Pseudogiht (hondrocalcinoza pirofosfat)

U onkoloških bolesnika liječenih filgrastimom zabilježen je pseudogiht (hondrocalcinoza pirofosfat).

Leukocitoza

Leukocitoza ($L > 50 \times 10^9/l$) je bila opažena u 41% zdravih darivatelja, kao i prolazna trombocitopenija (trombociti $< 100 \times 10^9/l$) nakon primjene filgrastima, a leukafereza je bila opažena u 35% darivatelja (vidjeti dio 4.4).

d. Pedijatrijska populacija

Podaci iz kliničkih ispitivanja filgrastima u pedijatrijskih bolesnika pokazuju da su sigurnost i djelotvornost filgrastima u djece koja primaju citotoksičnu kemoterapiju slične onima u odraslih, što ukazuje na to da nema razlike u farmakokinetici filgrastima povezane s dobi. Jedina dosljedno prijavljivana nuspojava bila je mišićno-koštana bol, što se ne razlikuje od iskustva u odrasle populacije.

Ne postoji dovoljno podataka za daljnju procjenu primjene filgrastima u pedijatrijskih bolesnika.

e. Ostale posebne populacije

Primjena u starijih bolesnika

Sveukupne razlike u sigurnosti i djelotvornosti nisu uočene između ispitanika starijih od 65 godina u odnosu na mlađe odrasle (> 18 godina) ispitanike koji primaju citotoksičnu kemoterapiju te kliničkim iskustvom nije identificirana razlika u odgovorima između starijih i mlađih odraslih bolesnika. Ne postoji dovoljno podataka za procjenu primjene Accofila u starijih ispitanika pri drugim odobrenim indikacijama za Accofil.

Pedijatrijski bolesnici s teškom kroničnom neutropenijom

Slučajevi smanjene gustoće kostiju i osteoporoze zabilježeni su u pedijatrijskih bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom koji se dugotrajno liječe filgrastimom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog** u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Učinci predoziranja Accofilom nisu ustanovljeni. Prekid liječenja filgrastimom obično rezultira smanjenjem cirkulirajućih neutrofila za 50% u roku od 1 do 2 dana, uz povratak na normalne vrijednosti u roku od 1 do 7 dana.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunostimulansi, čimbenici poticanja rasta kolonija, ATK oznaka: L03AA02

Accofil je bioslični lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

Ljudski G-CSF je glikoprotein koji regulira stvaranje i oslobađanje funkcionalnih neutrofila iz koštane srži. Accofil sadrži r-metHuG-CSF (filgrastim) i uzrokuje znatno povećanje broja neutrofila u perifernoj krvi u roku od 24 sata, uz manja povećanja broja monocita. U nekih bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom, filgrastim može također izazvati manje povećanje broja cirkulirajućih eozinofila i bazofila u odnosu na početne vrijednosti; neki od tih bolesnika mogu imati eozinofiliju ili bazofiliju još prije početka liječenja. Povećanje broja neutrofila ovisi o dozi pri primjeni preporučenih doza. Neutrofilni stvoreni u odgovoru na filgrastim pokazuju normalnu ili pojačanu funkciju, kako se pokazalo pri ispitivanju kemotaktične i fagocitne funkcije. Nakon prestanka liječenja filgrastimom, broj cirkulirajućih neutrofila smanji se za 50% u roku od 1 do 2 dana te na normalne vrijednosti unutar 1 do 7 dana.

Primjena filgrastima u bolesnika na citotoksičnoj kemoterapiji dovodi do značajnog smanjenja incidencije, težine i trajanja neutropenije i febrilne neutropenije. Liječenje filgrastimom značajno smanjuje trajanje febrilne neutropenije, primjenu antibiotika i hospitalizaciju nakon indukcijske kemoterapije zbog akutne mijelogene leukemije ili mijeloablativnoga liječenja nakon kojeg slijedi transplantacija koštane srži. Incidencija vrućice i dokumentiranih infekcija nije bila smanjena u tim situacijama. Trajanje vrućice nije bilo smanjeno u bolesnika na mijeloablativnom liječenju prije transplantacije koštane srži.

Primjena filgrastima, bilo samog ili nakon kemoterapije, mobilizira krvotvorne stanice preteče u perifernu krv. Ove autologne stanice preteče periferne krvi mogu se prikupiti i dati infuzijom nakon visokih doza citotoksične terapije, bilo umjesto ili kao dodatak presađivanju koštane srži. Infuzija stanica preteča periferne krvi ubrzava oporavak krvotvorne funkcije smanjujući trajanje rizika od hemoragijskih komplikacija i potrebu za transfuzijom trombocita.

Primatelji alogenih stanica preteča periferne krvi mobiliziranih filgrastimom imali su značajno brži hematološki oporavak, što je dovelo do značajnog smanjenja vremena do oporavka trombocita bez potpore u usporedbi s transplantacijom alogene koštane srži.

Jedno retrospektivno europsko ispitivanje u kojem se procjenjivala primjena G-CSF nakon transplantacije alogene koštane srži u bolesnika s akutnim leukemijama ukazalo je na povećan rizik od GvHD-a, mortaliteta povezanog s liječenjem i mortaliteta kad se primjenjivao G-CSF. U posebnom retrospektivnom međunarodnom ispitivanju u bolesnika s akutnim i kroničnim mijelogenim leukemijama nije opažen nikakav učinak na rizik od GvHD-a, mortalitet povezan s liječenjem i mortalitet. Metaanaliza ispitivanja alogenih transplantata, koja je uključila rezultate devet prospektivnih randomiziranih ispitivanja, 8 retrospektivnih ispitivanja i 1 ispitivanja parova, nije utvrdila utjecaj na rizik od akutnog GvHD, kroničnog GvHD a ili rani mortalitet povezan s liječenjem.

Relativni rizik (95% CI) za GvHD i mortalitet povezan s liječenjem nakon liječenja G-CSF-om nakon transplantacije koštane srži					
Publikacija	Razdoblje ispitivanja	N	Akutni stupanj II-IV GvHD	Kronični GvHD	Mortalitet povezan s liječenjem
Metaanaliza (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Europsko retrospektivno ispitivanje (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Međunarodno retrospektivno ispitivanje (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

^a Analiza uključuje ispitivanja koja su uključivala transplantat koštane srži tijekom tog razdoblja; u nekim se ispitivanjima primjenjivao GM-CSF

^b Analiza uključuje bolesnike koji su primili transplantat koštane srži tijekom tog razdoblja.

Primjena filgrastima za mobilizaciju stanica preteča periferne krvi u zdravih darivatelja prije transplantacije alogenih stanica preteča periferne krvi

U zdravih darivatelja, doza od 10 µg/kg/dan koja se primjenjuje supkutano tijekom 4-5 dana uzastopno omogućuje prikupljanje $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ stanica/kg tjelesne težine primatelja u većine darivatelja nakon dvije leukafereze.

Primjena filgrastima u pedijatrijskih ili odraslih bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom (teška kongenitalna, ciklička i idiopatska neutropenija) izaziva trajno povećanje apsolutnog broja neutrofila u perifernoj krvi i smanjenje infekcija i s time povezanih događaja.

Primjena filgrastima u bolesnika s HIV-infekcijom održava normalan broj neutrofila što omogućuje

planirano doziranje antivirusnih i/ili mijelosupresivnih lijekova. Nema dokaza da je u bolesnika s HIV-infekcijom liječenih filgrastimom povećana replikacija HIV-a.

Kao i kod drugih hematopoetskih čimbenika rasta, G-CSF *in vitro* iskazuje stimulatorajuće djelovanje na ljudske endotelne stanice.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon supkutane primjene preporučenih doza, koncentracije u serumu bile su održane iznad 10 ng/ml tijekom 8-16 sati.

Distribucija

Volumen distribucije u krvi je približno 150 ml/kg.

Eliminacija

Pokazalo se da klirens filgrastima slijedi farmakokinetiku prvog reda kako nakon supkutane i nakon intravenske primjene. Poluvijek eliminacije filgrastima iz seruma iznosi približno 3,5 sati, uz brzinu klirensa od približno 0,6 ml/min/kg. Kontinuirana infuzija Accofila tijekom razdoblja od najviše 28 dana u bolesnika koji su se oporavljali od transplantacije autologne koštane srži nije dovela do nakupljanja lijeka i poluvijek eliminacije je bio usporediv.

Linearnost

Postoji pozitivna linearna korelacija između doze i serumskih koncentracija filgrastima, bilo da je primijenjen intravenski ili supkutano.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Filgrastim je ispitivan u studijama toksičnosti ponavljanih doza u trajanju do godine dana koje su otkrile promjene koje je moguće pripisati očekivanim farmakološkim djelovanjima uključujući povećanje leukocita, mijeloidnu hiperplaziju u koštanoj srži, ekstramedularnu granulopoezu i povećanje slezene. Sve su se ove promjene povukle nakon prekida liječenja.

Utjecaji filgrastima na prenatalni razvoj ispitivani su na štakorima i kunićima. Intravenska (80 µg/kg/dan) primjena filgrastima u kunića tijekom razdoblja organogeneze bila je toksična kod majke, a zabilježen je povećan broj spontanih pobačaja, gubitaka nakon implantacije i smanjenje prosječne veličine živog legla i tjelesne težine fetusa.

Na osnovi zabilježenih podataka za drugi lijek s filgrastimom sličan Accofilu, zabilježeni su usporedivi rezultati te, dodatno, povećan broj malformacija fetusa pri 100 µg/kg/dan, što je doza koja je toksična kod majke i koja odgovara sustavnom izlaganju od oko 50-90 puta većem od izloženosti zabilježene u bolesnika koji su liječeni kliničkom dozom od 5 µg/kg/dan. Razina na kojoj nisu zabilježeni neželjeni učinci za embriofetalnu toksičnost u ovoj studiji iznosila je 10 µg/kg/dan, što je odgovaralo sustavnoj izloženosti od 3 do 5 puta većoj od izloženosti zabilježene u pacijenata koji su liječeni kliničkom dozom. U trudnih štakora nije zabilježena toksičnost kod majke niti fetalna toksičnost pri dozama do 575 µg/kg/dan. Potomci štakora koji su primali filgrastim tijekom perinatalnog razdoblja i razdoblja dojenja su zaostajali u vanjskoj diferencijaciji, imali usporen rast (≥ 20 µg/kg/dan) i nešto manju stopu preživljenja (100 µg/kg/dan).

Nije zabilježen utjecaj filgrastima na plodnost mužjaka ili ženki štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

acetatna kiselina, ledena
natrijev hidroksid
sorbitol (E420)
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Accofil se ne smije razrjeđivati pomoću otopina natrijevog klorida.

Razrijeđeni filgrastim može se adsorbirati na staklo i plastične materijale.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C-8 °C). Ne zamrzavati.

Nehotično jednokratno izlaganje temperaturama zamrzavanja ne utječe štetno na stabilnost Accofila. Ako je izloženost Accofila trajala dulje od 48 sati ili je bio zamrznut više od jedanput, NE SMIJE se upotrijebiti.

Unutar roka valjanosti, za potrebe kućne primjene bolesnik može izvaditi lijek iz hladnjaka i čuvati ga na sobnoj temperaturi (ne na temperaturi iznad 25°C) jednokratno u razdoblju do 15 dana. Na kraju tog razdoblja lijek se ne smije vratiti u hladnjak nego ga je potrebno zbrinuti.

Štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđene otopine za infuziju u primjeni dokazana je tijekom 30 sati na temperaturi od 25 °C ± 2 °C. S mikrobiološkog stajališta, lijek je potrebno odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja lijeka prije uporabe odgovornost su korisnika i oni obično ne bi smjeli iznositi više od 30 sati na temperaturi od 25 °C ± 2 °C, osim ako razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Napunjene štrcaljke od stakla tipa I s neodvojivom iglom od nehrđajućeg čelika na vrhu i gradacijskom skalom s 1/40 otisnutim oznakama od 0,1 ml do 1 ml na tijelu štrcaljke. Poklopac igle na napunjenoj štrcaljki sadrži suhu prirodnu gumu (vidjeti dio 4.4). Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,5 ml otopine.

Jedno pakiranje sadrži jednu, tri, pet, sedam ili deset napunjenih štrcaljki, sa ili bez sigurnosnog štitnika za iglu i maramicu/e natopljenu/e alkoholom. Pakiranja bez blistera namijenjena su za štrcaljke bez sigurnosnog štitnika za iglu. Pakiranja s blisterima namijenjena su za pojedinačne štrcaljke s ugrađenim sigurnosnim štitnikom za iglu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Po potrebi, Accofil se može razrijediti u 5%-tnoj otopini glukoze. Nikako se ne preporučuje razrijediti do konačne koncentracije manje od 0,2 MU (2 µg) po ml.

Otopinu je potrebno vizualno pregledati prije primjene. Smiju se primijeniti samo bистre otopine koje ne sadrže čestice. Ne tresti.

Za bolesnike koji se liječe filgrastimom razrijeđenim do koncentracije manje od 1,5 MU (15 µg) po ml, potrebno je dodati ljudski serumski albumin (HSA) do konačne koncentracije od 2 mg/ml. Primjer: U konačnom volumenu injekcije od 20 ml, ukupnu dozu filgrastima manju od 30 MU (300 µg) treba dati s dodatkom 0,2 ml otopine ljudskog serumskog albumina od 200 mg/ml (20%).

Accofil ne sadrži konzervanse. S obzirom na opasnost kontaminacije mikrobima, Accofil u napunjenim štrcaljkama predviđen je isključivo za jednokratnu uporabu.

Kad se razrijedi u 5%-tnoj otopini glukoze, Accofil je kompatibilan sa staklom i raznim vrstama plastike uključujući PVC, poliolefin (kopolimer polipropilena i polietilena) i polipropilen.

Uporaba napunjene štrcaljke sa sigurnosnim štitnikom za iglu

Sigurnosni štitnik za iglu prekriva iglu nakon injiciranja kako bi se spriječila ozljeda ubodom igle. To ne utječe na normalno funkcioniranje štrcaljke.

Potisnite klip štrcaljke i **pritisnite ga snažno** pri kraju injiciranja kako biste potpuno ispraznili štrcaljku. Čvrsto držite kožu dok ne završite s injiciranjem. Držite štrcaljku mirno i polako podignite palac s glave klipa štrcaljke. Klip štrcaljke će se podići zajedno s Vašim palcem, a opruga će uvući iglu iz mjesta injiciranja u sigurnosni štitnik za iglu.

Uporaba napunjene štrcaljke bez sigurnosnog štitnika za iglu

Primijenite dozu prema standardnom protokolu

Nemojte koristiti napunjenu štrcaljku ako vam je ispala na tvrdnu površinu.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18.09.2014.

Datum posljednje obnove odobrenja: 12.06.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Accofil 12 MU/0,2 ml otopina za injekciju/infuziju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 12 milijuna jedinica (MU)/120 mikrograma (μg) filgrastima u 0,2 ml (0,6 mg/ml) otopine za injekciju ili infuziju.

Filgrastim je rekombinantni metionilni ljudski čimbenik poticanja rasta granulocitnih kolonija proizveden u bakteriji *Escherichia coli* (BL21) tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedan ml otopine sadrži 50 mg sorbitola (E420)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

Koncentrat za otopinu za infuziju u napunjenoj štrcaljki

Bistra, bezbojna otopina

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Accofil je indiciran za smanjenje trajanja neutropenije i incidencije febrilne neutropenije u bolesnika liječenih standardnom citotoksičnom kemoterapijom zloćudne bolesti (uz iznimku kronične mijeloidne leukemije i mijelodisplastičnih sindroma) te za smanjenje trajanja neutropenije u bolesnika koji prolaze mijeloablativnu terapiju prije transplantacije koštane srži i u kojih se smatra da postoji povećan rizik od produljene teške neutropenije. Sigurnost i djelotvornost Accofila u djece koja primaju citotoksičnu kemoterapiju slične su onima u odraslih.

Accofil je indiciran za mobilizaciju krvnih perifernih stanica preteča (engl. *peripheral blood progenitor cells*, PBPC).

U bolesnika, bilo djece ili odraslih, s teškom kongenitalnom, cikličkom ili idiopatskom neutropenijom s apsolutnim brojem neutrofila (ABN) od $\leq 0,5 \times 10^9/l$ i teškim ili recidivirajućim infekcijama u anamnezi, dugotrajna primjena Accofila indicirana je za povećanje broja neutrofila i smanjenje incidencije i trajanja događaja povezanih s infekcijom.

Accofil je indiciran za liječenje perzistentne neutropenije (ABN manji ili jednak $1,0 \times 10^9/l$) u bolesnika s uznapredovalom HIV-infekcijom, kako bi se smanjio rizik od bakterijskih infekcija kad druge mogućnosti liječenja neutropenije nisu prikladne.

4.2 Doziranje i način primjene

Accofil se smije primjenjivati samo u suradnji s onkološkim centrom koji ima iskustva u liječenju čimbenikom poticanja rasta granulocitnih kolonija (G-CSF) i hematologiji te ima neophodne dijagnostičke mogućnosti. Postupke mobilizacije i afereze potrebno je provesti u suradnji s

onkološko-hematološkim centrom s prihvatljivim iskustvom u tom području u kojem se praćenje krvotvornih stanica preteča može provoditi na ispravan način.

Accofil 12 MU/0,2 ml napunjena štrcaljka posebno je dizajnirana za primjenu doza jednakih ili manjih od 12 MU u pedijatrijskih bolesnika. Na štrcaljki se nalaze graduirane oznake (velike oznake za svakih 0,1 ml i manje oznake za svakih 0,025 ml do ukupno 1,0 ml) koje su neophodne za pravilno mjerenje doza lijeka Accofil jednakih ili manjih od 12 MU, kako bi se zadovoljili individualni zahtjevi doziranja u svakog pedijatrijskih bolesnika.

Doziranje

Standardna citotoksična kemoterapija

Preporučena doza filgrastima je 0,5 MU (5 µg)/kg/dan. Prva doza Accofila treba se primijeniti najmanje 24 sata nakon citotoksične kemoterapije. U randomiziranim kliničkim ispitivanjima supkutano je primjenjivana doza od 230 µg/m²/dan (od 4,0 do 8,4 µg/kg/dan).

Svakodnevnu primjenu filgrastima potrebno je nastaviti sve do prestanka očekivanog najnižeg pada broja neutrofila i njihovog porasta do normalnog raspona vrijednosti. Nakon primjene standardne kemoterapije za liječenje solidnih tumora, limfoma i limfoidnih leukemija, očekuje se da će trajanje liječenja potrebno da se zadovolje ovi kriteriji iznositi najviše 14 dana. Nakon indukcijske i konsolidacijske faze u liječenju akutne mijeloične leukemije, trajanje liječenja može biti znatno dulje (do 38 dana) ovisno o vrsti, dozi i protokolu citotoksične kemoterapije koja se primjenjuje.

U bolesnika koji primaju citotoksičnu kemoterapiju, prolazno povećanje broja neutrofila obično uslijedi 1-2 dana nakon početka liječenja filgrastimom. Međutim, da bi se zadržao odgovor na liječenje, primjenu filgrastima ne smije se prekinuti prije očekivanog najnižeg pada broja neutrofila i njihovog porasta do normalnog raspona vrijednosti. Ne preporučuje se preuranjeni prekid liječenja filgrastimom, prije očekivanog pada broja neutrofila na najnižu vrijednost.

Bolesnici liječeni mijeloablativnom terapijom nakon koje slijedi transplantacija koštane srži

Preporučena početna doza filgrastima je 1,0 MU (10 µg)/kg/dan. Prvu dozu filgrastima treba dati najmanje 24 sata nakon citotoksične kemoterapije i najmanje 24 sata nakon infuzije koštane srži.

Nakon prestanka pada broja neutrofila na najnižu vrijednost, dnevnu dozu filgrastima potrebno je prilagoditi odgovoru neutrofila na sljedeći način:

Broj neutrofila	Prilagodba doze filgrastima
>1,0 x 10 ⁹ /l tijekom 3 uzastopna dana	Sniziti na 0,5 MU (5 µg)/kg/dan
Zatim, ako ABN ostane > 1,0 x 10 ⁹ /l tijekom još 3 uzastopna dana	Prekinuti filgrastim
Ako se ABN smanji na < 1,0 x 10 ⁹ /l tijekom razdoblja liječenja, dozu filgrastima potrebno je ponovno povisiti sukladno gore opisanim koracima.	

ABN = apsolutni broj neutrofila

Mobilizacija stanica preteča periferne krvi u bolesnika u tijeku mijelosupresivnog i mijeloablativnog liječenja nakon kojeg slijedi transplantacija autolognih stanica preteča periferne krvi

Preporučena doza filgrastima za mobilizaciju stanica preteča periferne krvi kad se primjenjuje sam iznosi 1,0 MU (10 µg)/kg/dan tijekom 5 do 7 uzastopnih dana. Planiranje leukafereze može se prilagoditi na 1 ili 2 leukafereze 5. i 6. dan, što je često dovoljno. U drugim okolnostima mogu biti potrebne dodatne leukafereze. Filgrastim je potrebno primjenjivati sve do posljednje leukafereze.

Preporučena doza filgrastima za mobilizaciju stanica preteča periferne krvi nakon mijelosupresivne kemoterapije iznosi 0,5 MU (5 µg)/kg/dan od prvog dana nakon završetka kemoterapije do očekivanog najnižeg pada broja neutrofila te njihovog oporavka do normalnog raspona vrijednosti.

Leukaferezu je potrebno provoditi tijekom razdoblja kad se ABN poveća s $< 0,5 \times 10^9/l$ na $> 5,0 \times 10^9/l$. U bolesnika koji nisu primili mnogo ciklusa kemoterapije obično je dovoljna jedna leukafereza. U drugim se okolnostima preporučuju dodatne leukafereze.

Za mobilizaciju stanica preteča periferne krvi u zdravih darivatelja prije transplantacije alogernih stanica preteča periferne krvi

Za mobilizaciju stanica preteča periferne krvi u zdravih darivatelja, filgrastim je potrebno primijeniti u dozi od 1,0 MU (10 µg)/kg/dan tijekom 4 do 5 uzastopnih dana. Leukaferezu je potrebno započeti 5-tog dana i, ako je potrebno, nastaviti do 6-tog dana kako bi se prikupilo 4×10^6 CD34⁺ stanica/kg tjelesne težine primatelja.

Bolesnici s teškom kroničnom neutropenijom

Kongenitalna neutropenija

Preporučena početna doza je 1,2 MU (12 µg)/kg/dan primijenjena u jednoj ili više doza.

Idiopatska ili ciklička neutropenija

Preporučena početna doza je 0,5 MU (5 µg)/kg/dan primijenjena u jednoj ili više doza.

Prilagodbe doze

Filgrastim je potrebno primjenjivati svakodnevno supkutanom injekcijom sve dok broj neutrofila ne poraste i održi se iznad vrijednosti od $1,5 \times 10^9/l$. Po odgovoru na liječenje, potrebno je odrediti najmanju učinkovitu dozu za održavanje te razine. Potrebna je dugotrajna svakodnevna primjena kako bi se održao odgovarajući broj neutrofila. Nakon jednog do dva tjedna liječenja, početnu dozu moguće je udvostručiti ili smanjiti na pola ovisno o odgovoru bolesnika. Nakon toga, dozu je kod svakog pojedinog bolesnika moguće prilagođavati svaka 1 do 2 tjedna kako bi se prosječan broj neutrofila održao na vrijednostima između $1,5 \times 10^9/l$ i $10 \times 10^9/l$. Brži raspored povećanja doze može se razmotriti u bolesnika koji imaju teške infekcije. U kliničkim je ispitivanjima 97% bolesnika koji su odgovorili na liječenje imalo potpuni odgovor pri dozama ≤ 24 µg/kg/dan. Sigurnost dugotrajne primjene filgrastima u dozama većim od 24 µg/kg/dan u bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom nije utvrđena.

Bolesnici s HIV-infekcijom

Za obrat neutropenije

Preporučena početna doza filgrastima je 0,1 MU (1 µg)/kg/dan uz titraciju do najviše 0,4 MU (4 µg)/kg/dan dok se ne postigne normalan broj neutrofila koji je moguće održati (ABN $> 2,0 \times 10^9/l$). U kliničkim studijama, više od 90% bolesnika je odgovorilo na te doze, postižući obrat neutropenije s medijanom od 2 dana.

Malom broju bolesnika ($<10\%$) bile su potrebne doze do 1,0 MU (10 µg)/kg/dan kako bi se postigao obrat neutropenije.

Za održavanje normalnog broja neutrofila

Nakon što se postigne obrat neutropenije, potrebno je odrediti najmanju učinkovitu dozu za održavanje normalnog broja neutrofila. Preporučuje se početna prilagodba doze na 30 MU (300 µg)/dan primijenjena svaki drugi dan. Može biti potrebna daljnja prilagodba doze, što se određuje prema ABN bolesnika, za održavanje broja neutrofila na $> 2,0 \times 10^9/l$. U kliničkim je ispitivanjima bila potrebna primjena doze od 30 MU (300 µg)/dan 1 do 7 dana tjedno kako bi se održao ABN $> 2,0 \times 10^9/l$, uz medijan učestalosti doziranja od 3 dana tjedno. Može biti potrebna dugotrajna primjena kako bi se održao ABN $> 2,0 \times 10^9/l$.

Posebna populacija

Starije osobe

Klinička ispitivanja s filgrastimom uključivala su i mali broj starijih bolesnika, ali posebna ispitivanja nisu provedena u ovoj skupini bolesnika i stoga ne postoje posebne preporuke za doziranje.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Ispitivanja filgrastima u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre pokazuju farmakokinetički i farmakodinamički profil sličan onome kod zdravih pojedinaca. U takvim okolnostima nije potrebna prilagodba doze.

Primjena u pedijatrijskih bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom i karcinomom

Šezdeset pet posto bolesnika u kliničkom programu ispitivanja kod teške kronične neutropenije bilo je mlađe od 18 godina. Djelotvornost liječenja bila je jasna za ovu dobnu skupinu, koja je uključivala većinu bolesnika s kongenitalnom neutropenijom. Nije bilo razlika u sigurnosnom profilu za pedijatrijske bolesnike koji su se liječili od teške kronične neutropenije.

Podaci iz kliničkih ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika pokazuju da su sigurnost i djelotvornost filgrastima u djece koja primaju citotoksičnu kemoterapiju slične onima u odraslih.

Preporuke za doziranje u pedijatrijskih bolesnika iste su kao one za odrasle koji primaju mijelosupresivnu citotoksičnu kemoterapiju.

Način primjene

Standardna citotoksična kemoterapija

Filgrastim se može davati svakodnevno supkutanom injekcijom ili intravenskom infuzijom, razrijeđen u otopini 5%-tne glukoze, u trajanju od 30 minuta (vidjeti dio 6.6). Za dodatne upute o razrjeđivanju prije infuzije vidjeti dio 6.6. U većini se slučajeva prednost daje supkutanom putu primjene. Neki dokazi iz ispitivanja primjene jednokratne doze pokazuju da intravenska primjena može skratiti trajanje učinka. Klinička važnost ovog nalaza za primjenu višestrukih doza nije jasna. Izbor puta primjene ovisi o kliničkoj situaciji u pojedinom slučaju.

Bolesnici liječeni mijeloablativnom terapijom nakon koje slijedi transplantacija koštane srži

Filgrastim se može davati kao intravenska infuzija u trajanju od 30 minuta ili 24 sata ili kao kontinuirana supkutana infuzija u trajanju od 24 sata. Filgrastim treba razrijediti u 20 ml otopine 5%-tne glukoze (vidjeti dio 6.6).

Za mobilizaciju stanica preteča periferne krvi u bolesnika koji su podvrgnuti mijelosupresivnoj ili mijeloablativnoj terapiji nakon koje slijedi transplantacija autolognih stanica preteča periferne krvi

Filgrastim za mobilizaciju stanica preteča periferne krvi, kada se primjenjuje sam:

Filgrastim se može primjenjivati kao kontinuirana supkutana infuzija u trajanju od 24 sata ili kao supkutana injekcija. Filgrastim je, za infuziju, potrebno razrijediti u 20 ml otopine 5%-tne glukoze (vidjeti dio 6.6).

Filgrastim za mobilizaciju stanica preteča periferne krvi nakon mijelosupresivne kemoterapije

Filgrastim je potrebno primijeniti supkutanom injekcijom.

Za mobilizaciju stanica preteča periferne krvi u zdravih darivatelja prije transplantacije alogernih stanica preteča periferne krvi

Filgrastim je potrebno primijeniti supkutanom injekcijom.

Bolesnici s teškom kroničnom neutropenijom (engl. severe chronic neutropenia, SCN)

Kongenitalna, idiopatska ili ciklička neutropenija: filgrastim je potrebno primijeniti supkutanom injekcijom.

Bolesnici s HIV-infekcijom

Za obrat neutropenije i održavanje normalnog broja neutrofila u bolesnika s HIV infekcijom, filgrastim treba primijeniti kao supkutanu injekciju.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Posebna upozorenja i mjere opreza za sve indikacije

Preosjetljivost

Preosjetljivost, uključujući anafilaktičke reakcije, zabilježeni su na početku ili kasnije tijekom liječenja u bolesnika koji su primali filgrastim. Primjenu filgrastima potrebno je trajno prekinuti u bolesnika s klinički značajnom preosjetljivošću. Filgrastim se ne smije primjenjivati u bolesnika s preosjetljivošću na filgrastim ili pegfilgrastim u anamnezi.

Plućne nuspojave

Nakon primjene G-CSF-a zabilježene su plućne nuspojave, osobito intersticijska bolest pluća. Bolesnici koji su nedavno imali plućne infiltrate ili pneumoniju mogu biti pod povećanim rizikom. Pojava plućnih znakova kao što su kašalj, vrućica i dispneja povezanih s radiološkim znakovima plućnih infiltrata i smanjenjem plućne funkcije mogu biti preliminarni znakovi akutnog respiratornog distress sindroma (ARDS). Potrebno je prekinuti primjenu filgrastima i primijeniti odgovarajuće liječenje.

Glomerulonefritis

Glomerulonefritis je zabilježen u bolesnika koji su primali filgrastim i pegfilgrastim. U pravilu su se slučajevi glomerulonefritisa rješavali nakon smanjenja doze ili povlačenja filgrastima i pegfilgrastima. Preporučuje se praćenje analize urina.

Sindrom kapilarnog curenja

Nakon primjene čimbenika poticanja granulocitnih kolonija (G-CSF) zabilježena je pojava stanja povećane kapilarne propusnosti („sindrom kapilarnog curenja“), koje u slučaju nepravodobnog liječenja može biti opasno po život, a karakteriziraju ga hipotenzija, hipoalbuminemija, edem i hemokoncentracija. Bolesnike u kojih se pojave simptomi stanja povećane kapilarne propusnosti potrebno je pomno pratiti i primijeniti standardno simptomatsko liječenje, što može uključivati i intenzivnu skrb (vidjeti dio 4.8).

Splenomegalija i ruptura slezene

Općenito asimptomatski slučajevi splenomegalije i slučajevi ruptуре slezene zabilježeni su u bolesnika i zdravih darivatelja nakon primjene filgrastima. U nekim je slučajevima ruptura slezene imala smrtni ishod. Stoga je potrebno pažljivo pratiti veličinu slezene (npr. kliničkim pregledom, ultrazvukom). Potrebno je uzeti u obzir dijagnozu ruptуре slezene u darivatelja i/ili bolesnika koji navode bol u gornjem lijevom dijelu abdomena ili vrhu ramena. Primijećeno je da smanjenje doze filgrastima usporava ili zaustavlja progresiju povećanja slezene u bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom, a u 3 % bolesnika bila je neophodna splenektomija.

Rast zloćudnih stanica

Čimbenik poticanja rasta granulocitnih kolonija može potaknuti rast mijeloidnih stanica *in vitro* i slični se učinci mogu opaziti na nekim nemijeloidnim stanicama *in vitro*.

Mijelodisplastični sindrom ili kronična mijeloidna leukemija

Sigurnost i djelotvornost primjene filgrastima u bolesnika s mijelodisplastičnim sindromom ili kroničnom mijeloidnom leukemijom nisu ustanovljene. Primjena filgrastima nije indicirana u tim

stanjima. Potrebno je osobito pažljivo razlučiti dijagnozu blastične transformacije kronične mijeloične leukemije od akutne mijeloične leukemije.

Akutna mijeloična leukemija

S obzirom na ograničene podatke o sigurnosti i djelotvornosti u bolesnika sa sekundarnom AML, filgrastim je potrebno primjenjivati s oprezom. Sigurnost i djelotvornost primjene filgrastima u bolesnika s *de novo* AML u dobi < 55 godina s dobrim citogenetskim nalazom [t (8; 21), t (15; 17), i inv (16)] nisu ustanovljene.

Trombocitopenija

U bolesnika koji primaju filgrastim zabilježena je trombocitopenija. Broj trombocita potrebno je pažljivo pratiti, osobito tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja filgrastimom. U bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom u kojih se razvije trombocitopenija (broj trombocita < 100 x 10⁹/l) potrebno je razmotriti privremeni prekid primjene ili sniženje doze filgrastima.

Leukocitoza

Broj bijelih krvnih stanica od 100 x 10⁹/l ili veći uočen je u manje od 5% onkoloških bolesnika koji su primali filgrastim u dozama većima od 0,3 MIU/kg/dan (3 µg/kg/dan). Nisu zabilježeni nikakvi neželjeni učinci koji se mogu izravno pripisati ovom stupnju leukocitoze. Međutim, s obzirom na moguće rizike povezane s teškom leukocitozom, broj bijelih krvnih stanica potrebno je provjeravati u redovitim vremenskim intervalima tijekom primjene filgrastima. Ako broj leukocita prijeđe vrijednost od 50 x 10⁹/l nakon očekivanog pada na najnižu vrijednost, potrebno je odmah prekinuti primjenu filgrastima. Kada se primjenjuje za mobilizaciju stanica preteča periferne krvi, potrebno je prekinuti primjenu ili smanjiti dozu filgrastima ako se broj leukocita poveća na > 70 x 10⁹/l.

Imunogenost

Kao što je slučaj sa svim terapijskim proteinima, moguća je pojava imunogenosti. Stopa stvaranja protutijela na filgrastim je većinom niska. Dolazi do pojave vezujućih protutijela, kako se očekuje sa svim biološkim lijekovima, ali se do sada nije pokazalo da su ona povezana s neutralizirajućim djelovanjem.

Aortitis

U zdravih osoba i bolesnika oboljelih od raka nakon primjene G-CSF-a zabilježen je aortitis, čiji su simptomi uključivali vrućicu, bol u abdomenu, malaksalost, bol u leđima i povišene upalne markere (npr. C-reaktivni protein i broj leukocita). U većini slučajeva aortitis je dijagnosticiran CT snimkom i uglavnom se povukao nakon prestanka primjene G-CSF-a. Vidjeti i dio 4.8.

Posebne mjere opreza kod nasljednog obilježja srpastih stanica i anemije srpastih stanica

Uz primjenu filgrastima u bolesnika s nasljednim obilježjem srpastih stanica ili anemijom srpastih stanica zabilježena je kriza srpastih stanica, u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom. Liječnici moraju biti oprezni kad propisuju primjenu filgrastima u bolesnika s nasljednim obilježjem srpastih stanica ili anemijom srpastih stanica.

Osteoporoza

U bolesnika s postojećom osteoporozom koji su na kontinuiranoj terapiji filgrastimom dulje od 6 mjeseci indicirano je mjerenje gustoće kostiju.

Posebne mjere opreza u bolesnika koji boluju od karcinoma

Filgrastim se ne smije primjenjivati za povećanje doze citotoksične kemoterapije iznad doza utvrđenih režimima doziranja.

Rizici povezani s visokim dozama kemoterapije

Potrebno je s posebnim oprezom pristupiti uporabi visokih doza kemoterapijskih lijekova u liječenju bolesnika jer se nije pokazalo da to poboljšava rezultate liječenja, a pojačane doze kemoterapijskih lijekova mogu dovesti do povećane toksičnosti uključujući srčane, plućne, neurološke i dermatološke učinke (pogledati upute o lijeku za informacije o propisivanju određenih kemoterapijskih lijekova).

Učinak kemoterapije na eritrocite i trombocite

Liječenje samo filgrastimom ne isključuje trombocitopeniju i anemiju zbog mijelosupresivne kemoterapije. Zbog mogućnosti primanja viših doza kemoterapijskih lijekova (npr. pune doze u propisanom protokolu) bolesnik može imati povećan rizik od trombocitopenije i anemije. Preporučuje se redovito mjerenje broja trombocita i hematokrita. Potreban je poseban oprez kad se primjenjuje jedan kemoterapijski lijek ili kombinacija kemoterapijskih lijekova za koje se zna da uzrokuju tešku trombocitopeniju.

Pokazalo se da primjena filgrastimom mobiliziranih stanica preteča periferne krvi smanjuje jačinu i trajanje trombocitopenije nakon mijelosupresivne ili mijeloablativne kemoterapije.

Mijelodisplastični sindrom i akutna mijeloična leukemija u bolesnika s rakom dojke i rakom pluća

U opservacijskim ispitivanjima nakon stavljanja lijeka u promet mijelodisplastični sindrom (MDS) i akutna mijeloična leukemija (AML) bili su povezani s primjenom pegfilgrastima, zamjenskog G-CSF lijeka, u kombinaciji s kemoterapijom i/ili radioterapijom u bolesnika s rakom dojke i rakom pluća. Nije primijećena slična povezanost između filgrastima i MDS-a / AML-a. Unatoč tome, bolesnice s rakom dojke i bolesnike s rakom pluća treba nadzirati u pogledu znakova i simptoma MDS-a / AML-a.

Druge posebne mjere opreza

Učinci filgrastima u bolesnika sa znatno smanjenim brojem mijeloičnih stanica preteča nisu ispitani. Filgrastim primarno djeluje na preteče neutrofila preko kojih iskazuje svoje učinke na povećanje broja neutrofila. Stoga u bolesnika sa smanjenim brojem preteča odgovor neutrofila može biti smanjen (kao u onih liječenih visokim dozama radioterapije ili kemoterapijskih lijekova ili onih s malignom infiltracijom koštane srži).

U bolesnika koji su prije transplantacije primali visoke doze kemoterapijskih lijekova povremeno su zabilježeni krvožilni poremećaji, uključujući venookluzivnu bolest i poremećaje volumena tekućine.

Zabilježeni su slučajevi reakcije presatka protiv primatelja (engl. *graft versus host disease*, GvHD) i smrtni ishodi u bolesnika koji su primali G-CSF nakon transplantacije alogene koštane srži (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Pojačana krvotvorna aktivnost koštane srži kao odgovor na liječenje čimbenikom rasta povezana je s prolaznim abnormalnim snimkama kostiju. To treba uzeti u obzir kad se tumače rezultati radioloških pretraga.

Posebne mjere opreza u bolesnika u kojih se provodi mobilizacija stanica preteča periferne krvi

Mobilizacija

Nema prospektivnih, randomiziranih usporedbi dvije preporučene metode mobilizacije (samo filgrastimom ili u kombinaciji s mijelosupresivnom kemoterapijom) u iste populacije bolesnika. Stupanj varijacije između pojedinih bolesnika i između laboratorijskih pretraga CD34⁺ stanica znači da je teško napraviti izravnu usporedbu između različitih ispitivanja. Stoga je teško preporučiti optimalnu metodu. Izbor metode mobilizacije potrebno je razmatrati u odnosu na ukupne ciljeve liječenja u pojedinog bolesnika.

Prethodno izlaganje citotoksičnim lijekovima

Bolesnici koji su prethodno primali mijelosupresivno liječenje visokim dozama možda neće postići dovoljnu mobilizaciju stanica preteča periferne krvi kojom bi se postigao preporučeni minimalni prinos ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ stanica/kg) ili ubrzao oporavak trombocita do istog stupnja.

Neki citotoksični lijekovi imaju izrazito toksično djelovanje na krvotvorne stanice preteče i mogu štetno utjecati na njihovu mobilizaciju. Lijekovi poput melfalana, karmustina (BCNU) i karboplatina, kad se primjenjuju tijekom duljih razdoblja prije pokušaja mobilizacije stanica preteča, mogu smanjiti prinos tih stanica. Međutim, pokazalo se da je primjena melfalana, karboplatina ili

karmustina (BCNU) zajedno s filgrastimom učinkovita za mobilizaciju stanica preteča. Kad se razmatra transplantacija stanica preteča periferne krvi, savjetuje se planirati postupak mobilizacije matičnih stanica rano tijekom liječenja bolesnika. Osobit oprez potrebno je posvetiti broju mobiliziranih stanica preteča u takvih bolesnika prije primjene visoke doze kemoterapije. Ako prinos nije odgovarajući, mjereno prema gore navedenim kriterijima, potrebno je razmotriti druge oblike liječenja za koje nije potrebna potpora stanica preteča.

Procjena prinosa stanica preteča

Pri procjeni broja stanica preteča prikupljenih u bolesnika liječenih filgrastimom, posebnu pozornost treba posvetiti metodi kvantifikacije. Rezultati analize broja CD34⁺ stanica protočnim citometrom razlikuju se ovisno o tome koja se točno metodologija koristila pa se preporučeni brojevi na temelju ispitivanja u drugim laboratorijima trebaju tumačiti s oprezom.

Statistička analiza odnosa između broja CD34⁺ stanica vraćenih infuzijom i brzine oporavka trombocita nakon visokih doza kemoterapije pokazuje složen, ali kontinuirani odnos.

Preporučeni najmanji prinosi od $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ stanica/kg temelji se na opisanom iskustvu koje je dovelo do odgovarajućeg hematološkog oporavka. Čini se da prinosi veći od ovoga koreliraju s bržim oporavkom, a oni manji sa sporijim oporavkom.

Posebne mjere opreza u zdravih darivatelja u kojih se provodi mobilizacija stanica preteča periferne krvi

Zdravi darivatelji nemaju izravnu kliničku korist od mobilizacije stanica preteča periferne krvi pa taj postupak treba razmatrati samo u svrhu transplantacije alogenih matičnih stanica.

Mobilizaciju stanica preteča periferne krvi potrebno je razmatrati samo u darivatelja koji zadovoljavaju normalne kliničke i laboratorijske kriterije prema kojima su pogodni za darivanje matičnih stanica. Osobitu pozornost potrebno je posvetiti hematološkim vrijednostima i zaraznim bolestima. Sigurnost i djelotvornost filgrastima nije procijenjena u zdravih darivatelja mlađih od 16 godina ili starijih od 60 godina.

Prolazna trombocitopenija (trombociti $< 100 \times 10^9/l$) nakon primjene filgrastima i leukafereza bila je opažena u 35% ispitanika. Među njima su bila zabilježena dva slučaja s brojem trombocita $< 50 \times 10^9/l$ koja su pripisana postupku leukafereze. Ako je potrebno više od jedne leukafereze, osobitu pozornost potrebno je posvetiti darivateljima s brojem trombocita $< 100 \times 10^9/l$ prije leukafereze; općenito aferezu ne bi trebalo provoditi ako je broj trombocita $< 75 \times 10^9/l$.

Leukaferezu ne bi trebalo provoditi u darivatelja koji uzimaju antikoagulacijske lijekove ili za koje se zna da imaju narušenu hemostazu. Darivatelje koji prime G-CSF za mobilizaciju stanica preteča periferne krvi potrebno je pratiti sve dok se hematološki pokazatelji ne vrata na normalne vrijednosti.

Posebne mjere opreza u primatelja alogenih stanica preteča periferne krvi mobiliziranih filgrastimom

Sadašnji podaci pokazuju da imunološke interakcije između alogenog presatka stanica preteča periferne krvi i primatelja mogu biti povezane s povećanim rizikom od akutnog i kroničnog GvHD-a u usporedbi s transplantacijom koštane srži.

Posebne mjere opreza u bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom

Filgrastim se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškom kongenitalnom neutropenijom u kojih se razvila leukemija ili u kojih postoji dokaz razvoja leukemije.

Krvna slika

Nastaju i druge promjene krvnih stanica, uključujući anemiju i prolazna povećanja broja mijeloičnih stanica preteča, što zahtijeva pažljivo mjerenje broja krvnih stanica.

Napredovanje u leukemiju ili mijelodisplastični sindrom

Potreban je poseban oprez kod dijagnoze teškom kroničnom neutropenijom kako bi je se razlikovalo od drugih krvotvornih poremećaja kao što su aplastična anemija, mijelodisplazija i mijeloična leukemija. Prije liječenja potrebno je napraviti kompletnu krvnu sliku s diferencijalnom krvnom slikom i brojem trombocita te procjenu morfologije i kariotipa koštane srži.

U kliničkim je ispitivanjima kod bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom liječenih filgrastimom postojala niska učestalost (približno 3%) mijelodisplastičnih sindroma (MDS) ili leukemije. To je opaženo samo u bolesnika s kongenitalnom neutropenijom. MDS i leukemije prirodne su komplikacije ove bolesti i nije sigurno jesu li povezane s liječenjem filgrastimom. Kod podskupine od približno 12% bolesnika koji su imali normalne citogenetske nalaze na početku kasnije su se, na rutinskom ponavljanju pretrage, otkrile abnormalnosti, uključujući monosomiju 7. Trenutno nije jasno predisponira li dugotrajno liječenje bolesnike s teškom kroničnom neutropenijom za citogenetske abnormalnosti, MDS ili leukemijsku transformaciju. Preporučuje se provoditi morfološka i citogenetska ispitivanja koštane srži u bolesnika u redovitim vremenskim razmacima (približno svakih 12 mjeseci).

Druge posebne mjere opreza

Potrebno je isključiti uzroke prolazne neutropenije, kao što su virusne infekcije.

Hematurija je bila česta, a u malog broja bolesnika nastala je proteinurija. Potrebno je redovito provoditi analizu mokraće zbog praćenja tih događaja.

Sigurnost i djelotvornost u novorođenčadi i bolesnika s autoimunom neutropenijom nisu ustanovljene.

Posebne mjere opreza u bolesnika s HIV-infekcijom

Krvna slika

Apsolutni broj neutrofila je potrebno pažljivo pratiti, osobito tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja filgrastimom. Neki bolesnici mogu vrlo brzo odgovoriti i to znatnim povećanjem broja neutrofila na početnu dozu filgrastima. Preporučuje se svakodnevno mjeriti ABN tijekom prva 2 do 3 dana primjene filgrastima. Nakon toga, preporučuje se mjeriti ABN najmanje dvaput tjedno tijekom prva dva tjedna, a potom jedanput tjedno ili jedanput svaki drugi tjedan tijekom terapije održavanja. Tijekom isprekidane primjene filgrastima u dozi od 30 MU (300 µg)/dan, mogu postojati velike fluktuacije ABN u bolesnika tijekom vremena. Da bi se odredio najmanji broj ABN kod bolesnika, preporučuje se uzimati uzorke krvi za mjerenje ABN neposredno prije primjene planirane doze filgrastima.

Rizik povezan s povišenim dozama mijelosupresivnih lijekova

Liječenje samo filgrastimom ne isključuje pojavu trombocitopenije i anemije zbog mijelosupresivnih lijekova. Zbog mogućnosti primanja viših doza ili većeg broja ovih lijekova tijekom liječenja filgrastimom, bolesnik može imati povećan rizik od razvoja trombocitopenije i anemije. Preporučuje se redovito praćenje krvne slike (vidjeti gore).

Infekcije i zloćudne bolesti koje uzrokuju mijelosupresiju

Neutropenija može biti posljedica infiltracije koštane srži uzročnicima oportunističkih infekcija kao što je kompleks *Mycobacterium avium* ili zloćudnom bolešću kao što je limfom. U bolesnika s poznatim infekcijama ili zloćudnom bolešću koje infiltriraju koštanu srž, razmotrite odgovarajuće liječenje tog osnovnog stanja uz primjenu filgrastima za liječenje neutropenije. Učinci filgrastima na neutropeniju uzrokovanu infekcijom ili zloćudnom bolešću koje infiltriraju koštanu srž nisu dobro ustanovljeni.

Svi bolesnici

Accofil sadrži sorbitol (E420). Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne smiju primiti ovaj lijek, osim ako je to zaista neophodno.

Dojenčad i mala djeca (mlađa od 2 godine) možda još nemaju dijagnosticirano nasljedno

nepodnošenje fruktoze. Lijekovi (koji sadrže sorbitol/fruktozu) koji se daju intravenski mogu biti opasni po život i moraju biti kontraindicirani u ovoj populaciji, osim ako postoji velika klinička potreba te nema dostupnih zamjenskih lijekova. Prije primjene ovog lijeka potrebno je od svakog bolesnika uzeti detaljnu anamnezu s obzirom na simptome nasljednog nepodnošenja fruktoze.

Accofil sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Poklopac igle na napunjenoj štrcaljki sadrži suhu prirodnu gumu (derivat lateksa), koja može uzrokovati teške alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Sigurnost i djelotvornost filgrastima primijenjenog istog dana kad i mijelosupresivna citotoksična kemoterapija nije do kraja ustanovljena. S obzirom na osjetljivost mijeloidnih stanica koje se brzo dijele na mijelosupresivnu citotoksičnu kemoterapiju, ne preporučuje se primjena filgrastima u razdoblju od 24 sata prije do 24 sata poslije kemoterapije. Preliminarni dokazi kod malog broja bolesnika liječenih istovremeno filgrastimom i 5-fluorouracilom pokazuju da to može pogoršati težinu neutropenije.

Moguće interakcije s drugim čimbenicima rasta krvotvornih stanica i citokinima još nisu ispitane u kliničkim ispitivanjima.

Budući da litij potiče oslobađanje neutrofila, litij će vjerojatno pojačati učinak filgrastima. Iako ova interakcija nije službeno ispitana, nema dokaza da je takva interakcija štetna.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni filgrastima u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost. Zabilježena je povećana incidencija gubitka embrija u kunića pri visokoj višestrukoj kliničkoj izloženosti i u prisutnosti toksičnosti kod majke (vidjeti dio 5.3). U literaturi su opisani slučajevi gdje je dokazan transplacentni prolaz filgrastima u trudnica.

Ne preporučuje se primjena filgrastima tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se filgrastim/metaboliti u majčino mlijeko kod ljudi. Ne može se isključiti rizik po novorođenče/dojenče. Odluka o prekidu dojenja ili prekidu/suzdržavanju od liječenja filgrastimom mora se donijeti uzimajući u obzir korist od dojenja za dijete i korist od liječenja za ženu.

Plodnost

Filgrastim nije utjecao na reproduktivni učinak niti plodnost u mužjaka ili ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Accofil može u manjoj mjeri utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Nakon primjene Accofila može se javiti omaglica (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

a. Sažetak sigurnosnog profila Accofila

Najozbiljnije nuspojave koje se mogu javiti prilikom liječenja filgrastimom su: anafilaktička reakcija, ozbiljne plućne nuspojave (uključujući intersticijsku pneumoniju i ARDS), sindrom kapilarnog curenja, teška splenomegalija/ruptura slezene, transformacija u mijelodisplastični sindrom ili leukemiju kod bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom (engl. *severe chronic neutropenia*, SCN), reakcija presatka protiv primatelja (GvHD) kod bolesnika koji primaju alogenu transplantaciju koštane srži ili transplantaciju progenitorskih stanica iz periferne krvi te kriza srpastih stanica kod bolesnika sa bolešću srpastih stanica.

Najčešće zabilježene nuspojave su pireksija, mišićno-koštana bol (uključujući bol u kostima, bol u leđima, artralgiu, mialgiu, bol u ekstremitetima, mišićno-koštano bol, mišićno-koštano bol u prsištu, bol u vratu), anemija, povraćanje i mučnina. U kliničkim ispitivanjima bolesnika s rakom mišićno-koštana bol bila je blaga ili umjerena u 10 % bolesnika te teška u 3 % bolesnika.

b. Tablični sažetak nuspojava

Podaci u tablici niže opisuju nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima i putem spontanijh prijava. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane od najozbiljnijih prema manje ozbiljnima.

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojave			
	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 i < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000)
Infekcije i infestacije		sepsa bronhitis infekcija gornjih dišnih puteva infekcija mokraćnog sustava		
Poremećaji krvi i limfnog sustava	trombocitopenija anemija ^e	splenomegalija ^a smanjena razina hemoglobina ^e	leukocitoza ^a	ruptura slezene ^a anemija srpastih stanica s krizom ekstramedularna hematopoeza
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost ^a preosjetljivost na lijek reakcija presatka protiv primatelja ^b	anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane		smanjen apetit ^e povišena laktat dehidrogenaza u krvi	hiperuricemija povišena mokraćna kiselina u krvi	smanjena glukoza u krvi pseudogicht ^a (hondrokalcinoza pirofosfat) poremećaji volumena tekućine
Psijhijatrijski poremećaji		nesanica		

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojave			
	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 i < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000)
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja ^a	omaglica, hipoestezija, parestezija		
Krvožilni poremećaji		hipotenzija hipertenzija	venookluzivna bolest ^d	sindrom kapilarnog curenja ^a , aortitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja		hemoptiza dispneja kašalj ^a orofaringealna bol ^{a,e} epistaksa	akutni respiratorni distres sindrom ^a respiratorno zatajenje ^a edem pluća ^a intersticijska bolest pluća ^a infiltracija pluća ^a krvarenje u plućima hipoksija	
Poremećaji probavnog sustava	proljevanje ^{a,e} povraćanje ^{a,e} mučnina ^a	konstipacija ^e oralna bol		
Poremećaji jetre i žuči		povišena alkalna fosfataza u krvi hepatomegalija	povišena gamaglutamil transferaza povišena aspartat aminotransferaza	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija ^a	osip ^a eritem	makulopapularni osip	Sweetsov sindrom (akutna febrilna neutrofilna dermatoza) kožni vaskulitis ^a
Poremećaji mišićno- koštanog sustava i vezivnog tkiva	mišićno-koštana bol ^c	mišićni grčevi	osteoporoza	smanjenje gustoće kostiju egzacerbacija reumatoidnog artritisa
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		dizurija hematurija	proteinurija	abnormalno-sti u urinu glomerulonefritis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor ^a upala sluznice ^a pireksija	bol u prsištu ^a astenija ^a bol ^a malaksalost ^e periferni edem ^e	reakcija na mjestu primjene injekcije	
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije		tranfuzijska reakcija ^e		

^a Vidjeti dio c (Opis odabranih nuspojava)

^b Zabilježeni su slučajevi GvHD-a i smrtni ishodi u bolesnika nakon transplantacije alogene koštane srži (vidjeti dio c)

^c Uključuje koštanu bol, bol u leđima, artralgiiju, mialgiiju, bol u udovima, mišićno-koštanu bol prsišta, bol u vratu

^d Slučajevi opaženi nakon stavljanja u promet u bolesnika kojima je transplantirana koštana srž ili je rađena mobilizacija stanica preteča koštane srži

^e Nuspojave s povećanom učestalošću kod bolesnika koji su primali filgrastim u usporedbi s placebom te koje su povezane s posljedicama osnovne maligne bolesti ili citotoksične kemoterapije

c. Opis odabranih nuspojava

GvHD

Zabilježeni su slučajevi GvHD-a i smrtni ishodi u bolesnika koji su primali G-CSF nakon transplantacije alogene koštane srži (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Sindrom kapilarnog curenja

Slučajevi stanja povećane kapilarne propusnosti zabilježeni su vezano uz primjenu čimbenika poticanja granulocitnih kolonija. Uglavnom su se očitovali u bolesnika s uznapredovalim malignim bolestima, onih sa sepsom, u bolesnika koji su primali više od jednog kemoterapijskog lijeka i u bolesnika na kojima se provodila afereza (vidjeti dio 4.4).

Sweetsov sindrom

U bolesnika koji su primali filgrastim zabilježeni su slučajevi Sweetsovog sindroma (akutne febrilne neutrofilne dermatoze).

Plućne nuspojave

U kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet, u nekim su slučajevima zabilježene plućne nuspojave uključujući intersticijsku bolest pluća, plućni edem i infiltraciju pluća, s ishodom u obliku respiratornog zatajenja ili akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS), koji može imati smrtni ishod (vidjeti dio 4.4).

Splenomegalija i ruptura slezene

Slučajevi splenomegalije i rupture slezene zabilježeni su nakon primjene filgrastima. U nekim je slučajevima ruptura slezene imala smrtni ishod (vidjeti dio 4.4).

Preosjetljivost

Reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaksiju, osip, urtikariju, angioedem, dispneju i hipotenziju prijavljene su u kliničkim ispitivanjima na početku i kasnije tijekom liječenja bolesnika koji su primali filgrastim. Općenito su takvi slučajevi bili češći nakon i.v. primjene. U nekim slučajevima, simptomi su se ponovno pojavili kod ponovnog izlaganja, što ukazuje na uzročno-posljedični odnos. Primjenu filgrastima potrebno je trajno prekinuti u bolesnika koji razviju ozbiljnu alergijsku reakciju.

Kožni vaskulitis

Kožni vaskulitis zabilježen je kod bolesnika liječenih filgrastimom. Nije poznat mehanizam vaskulitisa kod bolesnika koji primaju filgrastim. Tijekom dugotrajne primjene kožni vaskulitis zabilježen je u 2 % bolesnika sa SCN-om.

Pseudogiht (hondrocalcinoza pirofosfat)

U onkoloških bolesnika liječenih filgrastimom zabilježen je pseudogiht (hondrocalcinoza pirofosfat).

Leukocitoza

Leukocitoza ($L > 50 \times 10^9/l$) je bila opažena u 41% zdravih darivatelja, kao i prolazna trombocitopenija (trombociti $< 100 \times 10^9/l$) nakon primjene filgrastima, a leukaferaza je bila opažena u 35% darivatelja (vidjeti dio 4.4).

d. Pedijatrijska populacija

Podaci iz kliničkih ispitivanja filgrastima u pedijatrijskih bolesnika pokazuju da su sigurnost i djelotvornost filgrastima u djece koja primaju citotoksičnu kemoterapiju slične onima u odraslih, što ukazuje na to da nema razlike u farmakokinetici filgrastima povezane s dobi. Jedina dosljedno prijavljivana nuspojava bila je mišićno-koštana bol, što se ne razlikuje od iskustva u odrasle populacije.

Ne postoji dovoljno podataka za daljnju procjenu primjene filgrastima u pedijatrijskih bolesnika.

e. Ostale posebne populacije

Primjena u starijih bolesnika

Sveukupne razlike u sigurnosti i djelotvornosti nisu uočene između ispitanika starijih od 65 godina u odnosu na mlade odrasle (> 18 godina) ispitanike koji primaju citotoksičnu kemoterapije te kliničkim iskustvom nije identificirana razlika u odgovorima između starijih i mlađih odraslih bolesnika. Ne postoji dovoljno podataka za procjenu primjene Accofila u starijih ispitanika pri drugim odobrenim indikacijama za Accofil.

Pedijatrijski bolesnici s teškom kroničnom neutropenijom

Slučajevi smanjene gustoće kostiju i osteoporoze zabilježeni su u pedijatrijskih bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom koji se dugotrajno liječe filgrastimom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Učinci predoziranja Accofilom nisu ustanovljeni. Prekid liječenja filgrastimom obično rezultira smanjenjem cirkulirajućih neutrofila za 50% u roku od 1 do 2 dana, uz povratak na normalne vrijednosti u roku od 1 do 7 dana.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunostimulansi, čimbenici poticanja rasta kolonija, ATK oznaka: L03AA02

Accofil je bioslični lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

Ljudski G-CSF je glikoprotein koji regulira stvaranje i oslobađanje funkcionalnih neutrofila iz koštane srži. Accofil sadrži r-metHuG-CSF (filgrastim) i uzrokuje znatno povećanje broja neutrofila u perifernoj krvi u roku od 24 sata, uz manja povećanja broja monocita. U nekih bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom, filgrastim može također izazvati manje povećanje broja cirkulirajućih eozinofila i bazofila u odnosu na početne vrijednosti; neki od tih bolesnika mogu imati eozinofiliju ili bazofiliju još prije početka liječenja. Povećanje broja neutrofila ovisi o dozi pri primjeni preporučenih doza. Neutrofilni stvoreni u odgovoru na filgrastim pokazuju normalnu ili pojačanu funkciju, kako se pokazalo pri ispitivanju kemotaktične i fagocitne funkcije. Nakon prestanka liječenja filgrastimom, broj cirkulirajućih neutrofila smanji se za 50% u roku od 1 do 2 dana te na normalne vrijednosti unutar 1 do 7 dana.

Primjena filgrastima u bolesnika na citotoksičnoj kemoterapiji dovodi do značajnog smanjenja incidencije, težine i trajanja neutropenije i febrilne neutropenije. Liječenje filgrastimom značajno smanjuje trajanje febrilne neutropenije, primjenu antibiotika i hospitalizaciju nakon indukcijske kemoterapije zbog akutne mijelogene leukemije ili mijeloablativnog liječenja nakon kojeg slijedi transplantacija koštane srži. Incidencija vrućice i dokumentiranih infekcija nije bila smanjena u tim situacijama. Trajanje vrućice nije bilo smanjeno u bolesnika na mijeloablativnom liječenju prije transplantacije koštane srži.

Primjena filgrastima, bilo samog ili nakon kemoterapije, mobilizira krvotvorne stanice preteče u perifernu krv. Ove autologne stanice preteče periferne krvi mogu se prikupiti i dati infuzijom nakon visokih doza citotoksične terapije, bilo umjesto ili kao dodatak presađivanju koštane srži. Infuzija stanica preteča periferne krvi ubrzava oporavak krvotvorne funkcije smanjujući trajanje rizika od hemoragijskih komplikacija i potrebu za transfuzijom trombocita.

Primatelji alogenih stanica preteča periferne krvi mobiliziranih filgrastimom imali su značajno brži hematološki oporavak, što je dovelo do značajnog smanjenja vremena do oporavka trombocita bez potpore u usporedbi s transplantacijom alogene koštane srži.

Jedno retrospektivno europsko ispitivanje u kojem se procjenjivala primjena G-CSF nakon transplantacije alogene koštane srži u bolesnika s akutnim leukemijama ukazalo je na povećan rizik od GvHD-a, mortaliteta povezanog s liječenjem i mortaliteta kad se primjenjivao G-CSF. U posebnom retrospektivnom međunarodnom ispitivanju u bolesnika s akutnim i kroničnim mijelogenim leukemijama nije opažen nikakav učinak na rizik od GvHD-a, mortalitet povezan s liječenjem i mortalitet. Metaanaliza ispitivanja alogenih transplantata, koja je uključila rezultate devet prospektivnih randomiziranih ispitivanja, 8 retrospektivnih ispitivanja i 1 ispitivanja parova, nije utvrdila utjecaj na rizik od akutnog GvHD, kroničnog GvHD-a ili rani mortalitet povezan s liječenjem.

Relativni rizik (95% CI) za GvHD i mortalitet povezan s liječenjem nakon liječenja G-CSF-om nakon transplantacije koštane srži					
Publikacija	Razdoblje ispitivanja	N	Akutni stupanj II-IV GvHD	Kronični GvHD	Mortalitet povezan s liječenjem
Metaanaliza (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Europsko retrospektivno ispitivanje (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Međunarodno retrospektivno ispitivanje (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

^a Analiza uključuje ispitivanja koja su uključivala transplantat koštane srži tijekom tog razdoblja; u nekim se ispitivanjima primjenjivao GM-CSF

^b Analiza uključuje bolesnike koji su primili transplantat koštane srži tijekom tog razdoblja.

Primjena filgrastima za mobilizaciju stanica preteča periferne krvi u zdravih darivatelja prije transplantacije alogenih stanica preteča periferne krvi

U zdravih darivatelja, doza od 10 µg/kg/dan koja se primjenjuje supkutano tijekom 4-5 dana uzastopno omogućuje prikupljanje $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ stanica/kg tjelesne težine primatelja u većine darivatelja nakon dvije leukafereze.

Primjena filgrastima u pedijatrijskih ili odraslih bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom (teška kongenitalna, ciklička i idiopatska neutropenija) izaziva trajno povećanje apsolutnog broja neurofila u perifernoj krvi i smanjenje infekcija i s time povezanih događaja.

Primjena filgrastima u bolesnika s HIV-infekcijom održava normalan broj neutrofila što omogućuje planirano doziranje antivirusnih i/ili mijelosupresivnih lijekova. Nema dokaza da je u bolesnika s HIV-infekcijom liječenih filgrastimom povećana replikacija HIV-a.

Kao i kod drugih hematopoetskih čimbenika rasta, G-CSF *in vitro* iskazuje stimulirajuće djelovanje na ljudske endotelne stanice.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon supkutane primjene preporučenih doza, koncentracije u serumu bile su održane iznad 10 ng/ml tijekom 8-16 sati.

Distribucija

Volumen distribucije u krvi je približno 150 ml/kg.

Eliminacija

Pokazalo se da klirens filgrastima slijedi farmakokinetiku prvog reda kako nakon supkutane i nakon intravenske primjene. Poluvijek eliminacije filgrastima iz seruma iznosi približno 3,5 sati, uz brzinu klirensa od približno 0,6 ml/min/kg. Kontinuirana infuzija Accofila tijekom razdoblja od najviše 28 dana u bolesnika koji su se oporavljali od transplantacije autologne koštane srži nije dovela do nakupljanja lijeka i poluvijek eliminacije je bio usporediv.

Linearnost

Postoji pozitivna linearna korelacija između doze i serumskih koncentracija filgrastima, bilo da je primijenjen intravenski ili supkutano.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Filgrastim je ispitivan u studijama toksičnosti ponavljanih doza u trajanju do godine dana koje su otkrile promjene koje je moguće pripisati očekivanim farmakološkim djelovanjima uključujući povećanje leukocita, mijeloidnu hiperplaziju u koštanoj srži, ekstramedularnu granulopoezu i povećanje slezene. Sve su se ove promjene povukle nakon prekida liječenja.

Utjecaji filgrastima na prenatalni razvoj ispitivani su na štakorima i kunićima. Intravenska (80 µg/kg/dan) primjena filgrastima u kunića tijekom razdoblja organogeneze bila je toksična kod majke, a zabilježen je povećan broj spontanih pobačaja, gubitaka nakon implantacije i smanjenje prosječne veličine živog legla i tjelesne težine fetusa.

Na osnovi zabilježenih podataka za drugi lijek s filgrastimom, sličan Accofilu, zabilježeni su usporedivi rezultati te, dodatno, povećan broj malformacija fetusa pri 100 µg/kg/dan, što je doza koja je toksična kod majke i koja odgovara sustavnom izlaganju od oko 50-90 puta većem od izloženosti zabilježene u bolesnika koji su liječeni kliničkom dozom od 5 µg/kg/dan. Razina na kojoj nisu zabilježeni neželjeni učinci za embriofetalnu toksičnost u ovoj studiji iznosila je 10 µg/kg/dan, što je odgovaralo sustavnoj izloženosti od 3 do 5 puta većoj od izloženosti zabilježene u pacijenata koji su liječeni kliničkom dozom. U trudnih štakorica nije zabilježena toksičnost kod majke niti fetalna toksičnost pri dozama do 575 µg/kg/dan. Potomci štakora koji su primali filgrastim tijekom perinatalnog razdoblja i razdoblja dojenja su zaostajali u vanjskoj diferencijaciji, imali usporen rast (≥ 20 µg/kg/dan) i nešto manju stopu preživljenja (100 µg/kg/dan).

Nije zabilježen utjecaj filgrastima na plodnost mužjaka ili ženki štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

acetatna kiselina, ledena
natrijev hidroksid
sorbitol (E420)
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Accofil se ne smije razrjeđivati pomoću otopina natrijevog klorida.

Razrijeđeni filgrastim može se adsorbirati na staklo i plastične materijale.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C-8 °C). Ne zamrzavati.

Nehotično jednokratno izlaganje temperaturama zamrzavanja ne utječe štetno na stabilnost Accofila. Ako je izloženost Accofila trajala dulje od 48 sati ili je bio zamrznut više od jedanput, NE SMIJE se upotrijebiti.

Unutar roka valjanosti, za potrebe kućne primjene bolesnik može izvaditi lijek iz hladnjaka i čuvati ga na sobnoj temperaturi (ne na temperaturi iznad 25°C) jednokratno u razdoblju do 15 dana. Na kraju tog razdoblja lijek se ne smije vratiti u hladnjak nego ga je potrebno zbrinuti.

Štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđene otopine za infuziju u primjeni dokazana je tijekom 30 sati na temperaturi od 25 °C ± 2 °C. S mikrobiološkog stajališta, lijek je potrebno odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja lijeka prije uporabe odgovornost su korisnika i oni obično ne bi smjeli iznositi više od 30 sati na temperaturi od 25 °C ± 2 °C, osim ako razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Napunjene štrcaljke od stakla tipa I s neodvojivom iglom od nehrđajućeg čelika na vrhu i gradacijskom skalom s 1/40 otisnutim oznakama od 0,1 ml do 1 ml na tijelu štrcaljke. Poklopac igle na napunjenoj štrcaljki sadrži suhu prirodnu gumu (vidjeti dio 4.4). Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,2 ml otopine.

Jedno pakiranje sadrži jednu, tri, pet, sedam ili deset napunjenih štrcaljki, sa ili bez sigurnosnog štitnika za iglu i maramicu/e natopljenju/e alkoholom. Pakiranja bez blistera namijenjena su za štrcaljke bez sigurnosnog štitnika za iglu. Pakiranja s blisterima namijenjena su za pojedinačne štrcaljke s ugrađenim sigurnosnim štitnikom za iglu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Po potrebi, Accofil se može razrijediti u 5%-tnoj otopini glukoze. Nikako se ne preporučuje razrijediti

do konačne koncentracije manje od 0,2 MU (2 µg) po ml.

Otopinu je potrebno vizualno pregledati prije primjene. Smiju se primijeniti samo bистre otopine koje ne sadrže čestice. Ne tresti.

Za bolesnike koji se liječe filgrastimom razrijeđenim do koncentracije manje od 1,5 MU (15 µg) po ml, potrebno je dodati ljudski serumski albumin (HSA) do konačne koncentracije od 2 mg/ml. Primjer: U konačnom volumenu injekcije od 20 ml, ukupnu dozu filgrastima manju od 30 MU (300 µg) treba dati s dodatkom 0,2 ml otopine ljudskog serumskog albumina od 200 mg/ml (20%).

Accofil ne sadrži konzervanse. S obzirom na opasnost kontaminacije mikrobima, Accofil u napunjenim štrcaljkama predviđen je isključivo za jednokratnu uporabu.

Kad se razrijedi u 5%-tnoj otopini glukoze, Accofil je kompatibilan sa staklom i raznim vrstama plastike uključujući PVC, poliolefin (kopolimer polipropilena i polietilena) i polipropilen.

Uporaba napunjene štrcaljke sa sigurnosnim štitičnikom za iglu

Sigurnosni štitičnik za iglu prekriva iglu nakon injiciranja kako bi se spriječila ozljeda ubodom igle. To ne utječe na normalno funkcioniranje štrcaljke.

Potisnite klip štrcaljke i **pritisnite ga snažno** pri kraju injiciranja kako biste potpuno ispraznili štrcaljku. Čvrsto držite kožu dok ne završite s injiciranjem. Držite štrcaljku mirno i polako podignite palac s glave klipa štrcaljke. Klip štrcaljke će se podići zajedno s Vašim palcem, a opruga će uvući iglu iz mjesta injiciranja u sigurnosni štitičnik za iglu.

Uporaba napunjene štrcaljke bez sigurnosnog štitičnika za iglu

Primijenite dozu prema standardnom protokolu.

Nemojte koristiti napunjenu štrcaljku ako vam je ispala na tvrdnu površinu.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18.09.2014.

Datum posljednje obnove odobrenja: 12.06.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Accofil 70 MU/0,73 ml otopina za injekciju/infuziju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 70 milijuna jedinica (MU)/700 mikrograma (μg) filgrastima u 0,73 ml (0,96 mg/ml) otopine za injekciju ili infuziju.

Filgrastim je rekombinantni metionilni ljudski čimbenik poticanja rasta granulocitnih kolonija proizveden u bakteriji *Escherichia coli* (BL21) tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedan ml otopine sadrži 50 mg sorbitola (E420)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

Koncentrat za otopinu za infuziju u napunjenoj štrcaljki.

Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Accofil je indiciran za smanjenje trajanja neutropenije i incidencije febrilne neutropenije u bolesnika liječenih standardnom citotoksičnom kemoterapijom zloćudne bolesti (uz iznimku kronične mijeloidne leukemije i mijelodisplastičnih sindroma) te za smanjenje trajanja neutropenije u bolesnika koji prolaze mijeloablativnu terapiju prije transplantacije koštane srži i u kojih se smatra da postoji povećan rizik od produljene teške neutropenije. Sigurnost i djelotvornost Accofila u djece koja primaju citotoksičnu kemoterapiju slične su onima u odraslih.

Accofil je indiciran za mobilizaciju krvnih perifernih stanica preteča (engl. *peripheral blood progenitor cells*, PBPC).

U bolesnika, bilo djece ili odraslih, s teškom kongenitalnom, cikličkom ili idiopatskom neutropenijom s apsolutnim brojem neutrofila (ABN) od $\leq 0,5 \times 10^9/l$ i teškim ili recidivirajućim infekcijama u anamnezi, dugotrajna primjena Accofila indicirana je za povećanje broja neutrofila i smanjenje incidencije i trajanja događaja povezanih s infekcijom.

Accofil je indiciran za liječenje perzistentne neutropenije (ABN manji ili jednak $1,0 \times 10^9/l$) u bolesnika s uznapredovalom HIV-infekcijom, kako bi se smanjio rizik od bakterijskih infekcija kad druge mogućnosti liječenja neutropenije nisu prikladne.

4.2 Doziranje i način primjene

Accofil se smije primjenjivati samo u suradnji s onkološkim centrom koji ima iskustva u liječenju čimbenikom poticanja rasta granulocitnih kolonija (G-CSF) i hematologiji te ima neophodne dijagnostičke mogućnosti. Postupke mobilizacije i afereze potrebno je provesti u suradnji s

onkološko-hematološkim centrom s prihvatljivim iskustvom u tom području u kojem se praćenje krvotvornih stanica preteča može provoditi na ispravan način.

Accofil 70 MU/0,73 ml napunjena štrcaljka posebno je dizajnirana za primjenu doza filgrastima od 10 µg/kg/dan u odraslih bolesnika, pri čemu se minimizira broj potrebnih primjena pomoću više napunjenih štrcaljki od 30 MU/0,5 ml i 48 MU/0,5 ml, u sljedećim indikacijama:

- nekemoterapijska mobilizacija stanica preteča periferne krvi (engl. *peripheral blood progenitor cells*, PBPC) za autolognu transplantaciju stanica preteča periferne krvi
- mobilizacija stanica preteča periferne krvi nakon mijelosupresivne kemoterapije
- za mobilizaciju stanica preteča periferne krvi u zdravih darivatelja prije alogene transplantacije stanica preteča periferne krvi
- za smanjenje trajanja neutropenije u bolesnika koji prolaze mijeloablativnu terapiju prije transplantacije koštane srži

Doziranje

Standardna citotoksična kemoterapija

Preporučena doza filgrastima je 0,5 MU (5 µg)/kg/dan. Prva doza Accofila treba se primijeniti najmanje 24 sata nakon citotoksične kemoterapije. U randomiziranim kliničkim ispitivanjima supkutano je primjenjivana doza od 230 µg/m²/dan (od 4,0 do 8,4 µg/kg/dan).

Svakodnevnu primjenu filgrastima potrebno je nastaviti sve do prestanka očekivanog najnižeg pada broja neutrofila i njihovog porasta do normalnog raspona vrijednosti. Nakon primjene standardne kemoterapije za liječenje solidnih tumora, limfoma i limfoidnih leukemija, očekuje se da će trajanje liječenja potrebno da se zadovolje ovi kriteriji iznositi najviše 14 dana. Nakon induksijske i konsolidacijske faze u liječenju akutne mijeloične leukemije, trajanje liječenja može biti znatno dulje (do 38 dana) ovisno o vrsti, dozi i protokolu citotoksične kemoterapije koja se primjenjuje.

U bolesnika koji primaju citotoksičnu kemoterapiju, prolazno povećanje broja neutrofila obično uslijedi 1-2 dana nakon početka liječenja filgrastimom. Međutim, da bi se zadržao odgovor na liječenje, primjenu filgrastima ne smije se prekinuti prije očekivanog najnižeg pada broja neutrofila i njihovog porasta do normalnog raspona vrijednosti. Ne preporučuje se preuranjeni prekid liječenja filgrastimom, prije očekivanog pada broja neutrofila na najnižu vrijednost.

Bolesnici liječeni mijeloablativnom terapijom nakon koje slijedi transplantacija koštane srži

Preporučena početna doza filgrastima je 1,0 MU (10 µg)/kg/dan. Prvu dozu filgrastima treba dati najmanje 24 sata nakon citotoksične kemoterapije i najmanje 24 sata nakon infuzije koštane srži.

Nakon prestanka pada broja neutrofila na najnižu vrijednost, dnevnu dozu filgrastima potrebno je prilagoditi odgovoru neutrofila na sljedeći način:

Broj neutrofila	Prilagodba doze filgrastima
> 1,0 x10 ⁹ /l tijekom 3 uzastopna dana	Sniziti na 0,5 MU (5 µg)/kg/dan
Zatim, ako ABN ostane > 1,0 x10 ⁹ /l tijekom još 3 uzastopna dana	Prekinuti filgrastim
Ako se ABN smanji na < 1,0 x10 ⁹ /l tijekom razdoblja liječenja, dozu filgrastima potrebno je ponovno povisiti sukladno gore opisanim koracima.	

ABN = apsolutni broj neutrofila

Mobilizacija stanica preteča periferne krvi u bolesnika u tijeku mijelosupresivnog i mijeloablativnog liječenja nakon kojeg slijedi transplantacija autolognih stanica preteča periferne krvi

Preporučena doza filgrastima za mobilizaciju stanica preteča periferne krvi kad se primjenjuje sam iznosi 1,0 MU (10 µg)/kg/dan tijekom 5 do 7 uzastopnih dana. Planiranje leukaferoze može se

prilagoditi na 1 ili 2 leukafereze 5. i 6. dan, što je često dovoljno. U drugim okolnostima mogu biti potrebne dodatne leukafereze. Filgrastim je potrebno primjenjivati sve do posljednje leukafereze.

Preporučena doza filgrastima za mobilizaciju stanica preteča periferne krvi nakon mijelosupresivne kemoterapije iznosi 0,5 MU (5 µg)/kg/dan i daje se svakodnevno od prvog dana nakon završetka kemoterapije do očekivanog najnižeg pada broja neutrofila te njihovog oporavka do normalnog raspona vrijednosti. Leukaferezu je potrebno provoditi tijekom razdoblja kad se ABN poveća s $< 0,5 \times 10^9/l$ na $> 5,0 \times 10^9/l$. U bolesnika koji nisu primili mnogo ciklusa kemoterapije obično je dovoljna jedna leukafereza. U drugim se okolnostima preporučuju dodatne leukafereze.

Za mobilizaciju stanica preteča periferne krvi u zdravih darivatelja prije transplantacije alogernih stanica preteča periferne krvi

Za mobilizaciju stanica preteča periferne krvi u zdravih darivatelja, filgrastim je potrebno primijeniti u dozi od 1,0 MU (10 µg)/kg/dan tijekom 4 do 5 uzastopnih dana. Leukaferezu je potrebno započeti 5-tog dana i, ako je potrebno, nastaviti do 6-tog dana kako bi se prikupilo 4×10^6 CD34⁺ stanica/kg tjelesne težine primatelja.

Bolesnici s teškom kroničnom neutropenijom

Kongenitalna neutropenija

Preporučena početna doza je 1,2 MU (12 µg)/kg/dan primijenjena u jednoj ili više doza.

Idiopatska ili ciklička neutropenija

Preporučena početna doza je 0,5 MU (5 µg)/kg/dan primijenjena u jednoj ili više doza.

Prilagodbe doze

Filgrastim je potrebno primjenjivati svakodnevno supkutanom injekcijom sve dok broj neutrofila ne poraste i održi se iznad vrijednosti od $1,5 \times 10^9/l$. Po odgovoru na liječenje, potrebno je odrediti najmanju učinkovitu dozu za održavanje te razine. Potrebna je dugotrajna svakodnevna primjena kako bi se održao odgovarajući broj neutrofila. Nakon jednog do dva tjedna liječenja, početnu dozu moguće je udvostručiti ili smanjiti na pola ovisno o odgovoru bolesnika. Nakon toga, dozu je kod svakog pojedinog bolesnika moguće prilagođavati svaka 1 do 2 tjedna kako bi se prosječan broj neutrofila održao na vrijednostima između $1,5 \times 10^9/l$ i $10 \times 10^9/l$. Brži raspored povećanja doze može se razmotriti u bolesnika koji imaju teške infekcije. U kliničkim je ispitivanjima 97% bolesnika koji su odgovorili na liječenje imalo potpuni odgovor pri dozama $\leq 24 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dan}$. Sigurnost dugotrajne primjene filgrastima u dozama većim od $24 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dan}$ u bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom nije utvrđena.

Bolesnici s HIV-infekcijom

Za obrat neutropenije

Preporučena početna doza filgrastima je 0,1 MU (1 µg)/kg/dan primijenjena svakodnevno uz titraciju do najviše 0,4 MU (4 µg)/kg/dan dok se ne postigne normalan broj neutrofila koji je moguće održati (ABN $> 2,0 \times 10^9/l$). U kliničkim studijama, više od 90% bolesnika je odgovorilo na te doze, postižući obrat neutropenije s medijanom od 2 dana.

Malom broju bolesnika ($< 10\%$) bile su potrebne doze do 1,0 MU (10 µg)/kg/dan kako bi se postigao obrat neutropenije.

Za održavanje normalnog broja neutrofila

Nakon što se postigne obrat neutropenije, potrebno je odrediti najmanju učinkovitu dozu za održavanje normalnog broja neutrofila. Preporučuje se početna prilagodba doze na 30 MU (300 µg)/dan primijenjena svaki drugi dan. Može biti potrebna daljnja prilagodba doze, što se određuje prema ABN bolesnika, za održavanje broja neutrofila na $> 2,0 \times 10^9/l$. U kliničkim je ispitivanjima bila potrebna primjena doze od 30 MU (300 µg)/dan 1 do 7 dana tjedno kako bi se

održao $ABN > 2,0 \times 10^9/l$, uz medijan učestalosti doziranja od 3 dana tjedno. Može biti potrebna dugotrajna primjena kako bi se održao $ABN > 2,0 \times 10^9/l$.

Posebna populacija

Starije osobe

Klinička ispitivanja s filgrastimom uključivala su i mali broj starijih bolesnika, ali posebna ispitivanja nisu provedena u ovoj skupini bolesnika i stoga ne postoje posebne preporuke za doziranje.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Ispitivanja filgrastima u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre pokazuju farmakokinetički i farmakodinamički profil sličan onome kod zdravih pojedinaca. U takvim okolnostima nije potrebna prilagodba doze.

Primjena u pedijatrijskih bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom i karcinomom

Šezdeset pet posto bolesnika u kliničkom programu ispitivanja kod teške kronične neutropenije bilo je mlađe od 18 godina. Djelotvornost liječenja bila je jasna za ovu dobnu skupinu, koja je uključivala većinu bolesnika s kongenitalnom neutropenijom. Nije bilo razlika u sigurnosnom profilu za pedijatrijske bolesnike koji su se liječili od teške kronične neutropenije.

Podaci iz kliničkih ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika pokazuju da su sigurnost i djelotvornost filgrastima u djece koja primaju citotoksičnu kemoterapiju slične onima u odraslih.

Preporuke za doziranje u pedijatrijskih bolesnika iste su kao one za odrasle koji primaju mijelosupresivnu citotoksičnu kemoterapiju.

Način primjene

Standardna citotoksična kemoterapija

Filgrastim se može davati svakodnevno supkutanom injekcijom ili intravenskom infuzijom, razrijeđen u otopini 5%-tne glukoze, u trajanju od 30 minuta (vidjeti dio 6.6). Za dodatne upute o razrjeđivanju prije infuzije vidjeti dio 6.6. U većini se slučajeva prednost daje supkutanom putu primjene. Neki dokazi iz ispitivanja primjene jednokratne doze pokazuju da intravenska primjena može skratiti trajanje učinka. Klinička važnost ovog nalaza za primjenu višestrukih doza nije jasna. Izbor puta primjene ovisi o kliničkoj situaciji u pojedinom slučaju.

Bolesnici liječeni mijeloablativnom terapijom nakon koje slijedi transplantacija koštane srži

Filgrastim se može davati kao intravenska infuzija u trajanju od 30 minuta ili 24 sata ili kao kontinuirana supkutana infuzija u trajanju od 24 sata.

Filgrastim treba razrijediti u 20 ml otopine 5%-tne glukoze (vidjeti dio 6.6).

Za mobilizaciju stanica preteča periferne krvi u bolesnika koji su podvrgnuti mijelosupresivnoj ili mijeloablativnoj terapiji nakon koje slijedi transplantacija autolognih stanica preteča periferne krvi

Filgrastim za mobilizaciju stanica preteča periferne krvi, kada se primjenjuje sam:

Filgrastim se može primjenjivati kao kontinuirana supkutana infuzija u trajanju od 24 sata ili kao supkutana injekcija. Filgrastim je, za infuziju, potrebno razrijediti u 20 ml otopine 5%-tne glukoze (vidjeti dio 6.6).

Filgrastim za mobilizaciju stanica preteča periferne krvi nakon mijelosupresivne kemoterapije

Filgrastim je potrebno primijeniti supkutanom injekcijom.

Za mobilizaciju stanica preteča periferne krvi u zdravih darivatelja prije transplantacije alogernih stanica preteča periferne krvi

Filgrastim je potrebno primijeniti supkutanom injekcijom.

Bolesnici s teškom kroničnom neutropenijom (engl. severe chronic neutropenia, SCN)

Kongenitalna, idiopatska ili ciklička neutropenija: filgrastim je potrebno primijeniti supkutanom injekcijom.

Bolesnici s HIV-infekcijom

Za obrat neutropenije i održavanje normalnog broja neutrofila u bolesnika s HIV infekcijom, filgrastim treba primijeniti kao supkutanu injekciju.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Posebna upozorenja i mjere opreza za sve indikacije

Preosjetljivost

Preosjetljivost, uključujući anafilaktičke reakcije, zabilježeni su na početku ili kasnije tijekom liječenja u bolesnika koji su primali filgrastim. Primjenu filgrastima potrebno je trajno prekinuti u bolesnika s klinički značajnom preosjetljivošću. Filgrastim se ne smije primjenjivati u bolesnika s preosjetljivošću na filgrastim ili pegfilgrastim u anamnezi.

Plućne nuspojave

Nakon primjene G-CSF-a zabilježene su plućne nuspojave, osobito intersticijska bolest pluća. Bolesnici koji su nedavno imali plućne infiltrate ili pneumoniju mogu biti pod povećanim rizikom. Pojava plućnih znakova kao što su kašalj, vrućica i dispneja povezanih s radiološkim znakovima plućnih infiltrata i smanjenjem plućne funkcije mogu biti preliminarni znakovi akutnog respiratornog distress sindroma (ARDS). Potrebno je prekinuti primjenu filgrastima i primijeniti odgovarajuće liječenje.

Glomerulonefritis

Glomerulonefritis je zabilježen u bolesnika koji su primali filgrastim i pegfilgrastim. U pravilu su se slučajevi glomerulonefritisa rješavali nakon smanjenja doze ili povlačenja filgrastima i pegfilgrastima. Preporučuje se praćenje analize urina.

Sindrom kapilarnog curenja

Nakon primjene čimbenika poticanja granulocitnih kolonija (G-CSF) zabilježena je pojava stanja povećane kapilarne propusnosti („sindrom kapilarnog curenja“), koje u slučaju nepravodobnog liječenja može biti opasno po život, a karakteriziraju ga hipotenzija, hipoalbuminemija, edem i hemokoncentracija. Bolesnike u kojih se pojave simptomi stanja povećane kapilarne propusnosti potrebno je pomno pratiti i primijeniti standardno simptomatsko liječenje, što može uključivati i intenzivnu skrb (vidjeti dio 4.8).

Splenomegalija i ruptura slezene

Općenito asimptomatski slučajevi splenomegalije i slučajevi ruptуре slezene zabilježeni su u bolesnika i zdravih darivatelja nakon primjene filgrastima. U nekim je slučajevima ruptura slezene imala smrtni ishod. Stoga je potrebno pažljivo pratiti veličinu slezene (npr. kliničkim pregledom, ultrazvukom). Potrebno je uzeti u obzir dijagnozu ruptуре slezene u darivatelja i/ili bolesnika koji navode bol u gornjem lijevom dijelu abdomena ili vrhu ramena. Primijećeno je da smanjenje doze filgrastima usporava ili zaustavlja progresiju povećanja slezene u bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom, a u 3 % bolesnika bila je neophodna splenektomija.

Rast zloćudnih stanica

Čimbenik poticanja rasta granulocitnih kolonija može potaknuti rast mijeloičnih stanica *in vitro* i slični se učinci mogu opaziti na nekim nemijeloičnim stanicama *in vitro*.

Mijelodisplastični sindrom ili kronična mijeloična leukemija

Sigurnost i djelotvornost primjene filgrastima u bolesnika s mijelodisplastičnim sindromom ili kroničnom mijeloičnom leukemijom nisu ustanovljene. Primjena filgrastima nije indicirana u tim stanjima. Potrebno je osobito pažljivo razlučiti dijagnozu blastične transformacije kronične mijeloične leukemije od akutne mijeloične leukemije.

Akutna mijeloična leukemija

S obzirom na ograničene podatke o sigurnosti i djelotvornosti u bolesnika sa sekundarnom AML, filgrastim je potrebno primjenjivati s oprezom. Sigurnost i djelotvornost primjene filgrastima u bolesnika s *de novo* AML u dobi < 55 godina s dobrim citogenetskim nalazom [t (8; 21), t (15; 17), i inv (16)] nisu ustanovljene.

Trombocitopenija

U bolesnika koji primaju filgrastim zabilježena je trombocitopenija. Broj trombocita potrebno je pažljivo pratiti, osobito tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja filgrastimom. U bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom u kojih se razvije trombocitopenija (broj trombocita < 100 x 10⁹/l) potrebno je razmotriti privremeni prekid primjene ili sniženje doze filgrastima.

Leukocitoza

Broj bijelih krvnih stanica od 100 x 10⁹/l ili veći uočen je u manje od 5% onkoloških bolesnika koji su primali filgrastim u dozama većima od 0,3 MIU/kg/dan (3 µg/kg/dan). Nisu zabilježeni nikakvi neželjeni učinci koji se mogu izravno pripisati ovom stupnju leukocitoze. Međutim, s obzirom na moguće rizike povezane s teškom leukocitozom, broj bijelih krvnih stanica potrebno je provjeravati u redovitim vremenskim intervalima tijekom primjene filgrastima. Ako broj leukocita prijeđe vrijednost od 50 x 10⁹/l nakon očekivanog pada na najnižu vrijednost, potrebno je odmah prekinuti primjenu filgrastima. Kada se primjenjuje za mobilizaciju stanica preteča periferne krvi, potrebno je prekinuti primjenu ili smanjiti dozu filgrastima ako se broj leukocita poveća na > 70 x 10⁹/l.

Imunogenost

Kao što je slučaj sa svim terapijskim proteinima, moguća je pojava imunogenosti. Stopa stvaranja protutijela na filgrastim je većinom niska. Dolazi do pojave vezujućih protutijela, kako se očekuje sa svim biološkim lijekovima, ali se do sada nije pokazalo da su ona povezana s neutralizirajućim djelovanjem.

Aortitis

U zdravih osoba i bolesnika oboljelih od raka nakon primjene G-CSF-a zabilježen je aortitis, čiji su simptomi uključivali vrućicu, bol u abdomenu, malaksalost, bol u leđima i povišene upalne markere (npr. C-reaktivni protein i broj leukocita). U većini slučajeva aortitis je dijagnosticiran CT snimkom i uglavnom se povukao nakon prestanka primjene G-CSF-a. Vidjeti i dio 4.8.

Posebne mjere opreza kod nasljednog obilježja srpastih stanica i anemije srpastih stanica

Uz primjenu filgrastima u bolesnika s nasljednim obilježjem srpastih stanica ili anemijom srpastih stanica zabilježena je kriza srpastih stanica, u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom. Liječnici moraju biti oprezni kad propisuju primjenu filgrastima u bolesnika s nasljednim obilježjem srpastih stanica ili anemijom srpastih stanica.

Osteoporoza

U bolesnika s postojećom osteoporozom koji su na kontinuiranoj terapiji filgrastimom dulje od 6 mjeseci indicirano je mjerenje gustoće kostiju.

Posebne mjere opreza u bolesnika koji boluju od karcinoma

Filgrastim se ne smije primjenjivati za povećanje doze citotoksične kemoterapije iznad doza

utvrđenih režimima doziranja.

Rizici povezani s visokim dozama kemoterapije

Potrebno je s posebnim oprezom pristupiti uporabi visokih doza kemoterapijskih lijekova u liječenju bolesnika jer se nije pokazalo da to poboljšava rezultate liječenja, a pojačane doze kemoterapijskih lijekova mogu dovesti do povećane toksičnosti uključujući srčane, plućne, neurološke i dermatološke učinke (pogledati upute o lijeku za informacije o propisivanju određenih kemoterapijskih lijekova).

Učinak kemoterapije na eritrocite i trombocite

Liječenje samo filgrastimom ne isključuje trombocitopeniju i anemiju zbog mijelosupresivne kemoterapije. Zbog mogućnosti primanja viših doza kemoterapijskih lijekova (npr. pune doze u propisanom protokolu) bolesnik može imati povećan rizik od trombocitopenije i anemije. Preporučuje se redovito mjerenje broja trombocita i hematokrita. Potreban je poseban oprez kad se primjenjuje jedan kemoterapijski lijek ili kombinacija kemoterapijskih lijekova za koje se zna da uzrokuju tešku trombocitopeniju.

Pokazalo se da primjena filgrastimom mobiliziranih stanica preteča periferne krvi smanjuje jačinu i trajanje trombocitopenije nakon mijelosupresivne ili mijeloablativne kemoterapije.

Mijelodisplastični sindrom i akutna mijeloična leukemija u bolesnika s rakom dojke i rakom pluća
U opservacijskim ispitivanjima nakon stavljanja lijeka u promet mijelodisplastični sindrom (MDS) i akutna mijeloična leukemija (AML) bili su povezani s primjenom pegfilgrastima, zamjenskog G-CSF lijeka, u kombinaciji s kemoterapijom i/ili radioterapijom u bolesnika s rakom dojke i rakom pluća. Nije primijećena slična povezanost između filgrastima i MDS-a / AML-a. Unatoč tome, bolesnice s rakom dojke i bolesnike s rakom pluća treba nadzirati u pogledu znakova i simptoma MDS-a / AML-a.

Druge posebne mjere opreza

Učinci filgrastima u bolesnika sa znatno smanjenim brojem mijeloičnih stanica preteča nisu ispitani. Filgrastim primarno djeluje na preteče neutrofila preko kojih iskazuje svoje učinke na povećanje broja neutrofila. Stoga u bolesnika sa smanjenim brojem preteča odgovor neutrofila može biti smanjen (kao u onih liječenih visokim dozama radioterapije ili kemoterapijskih lijekova ili onih s malignom infiltracijom koštane srži).

U bolesnika koji su prije transplantacije primali visoke doze kemoterapijskih lijekova povremeno su zabilježeni krvožilni poremećaji, uključujući venookluzivnu bolest i poremećaje volumena tekućine. Zabilježeni su slučajevi reakcije presatka protiv primatelja (GvHD) i smrtni ishodi u bolesnika koji su primali G-CSF nakon transplantacije alogene koštane srži (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Pojačana krvotvorna aktivnost koštane srži kao odgovor na liječenje čimbenikom rasta povezana je s prolaznim abnormalnim snimkama kostiju. To treba uzeti u obzir kad se tumače rezultati radioloških pretraga.

Posebne mjere opreza u bolesnika u kojih se provodi mobilizacija stanica preteča periferne krvi

Mobilizacija

Nema prospektivnih, randomiziranih usporedbi dvije preporučene metode mobilizacije (samo filgrastimom ili u kombinaciji s mijelosupresivnom kemoterapijom) u iste populacije bolesnika. Stupanj varijacije između pojedinih bolesnika i između laboratorijskih pretraga CD34⁺ stanica znači da je teško napraviti izravnu usporedbu između različitih ispitivanja. Stoga je teško preporučiti optimalnu metodu. Izbor metode mobilizacije potrebno je razmatrati u odnosu na ukupne ciljeve liječenja u pojedinog bolesnika.

Prethodno izlaganje citotoksičnim lijekovima

Bolesnici koji su prethodno primali mijelosupresivno liječenje visokim dozama možda neće postići dovoljnu mobilizaciju stanica preteča periferne krvi kojom bi se postigao preporučeni minimalni prinos ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ stanica/kg) ili ubrzao oporavak trombocita do istog stupnja.

Neki citotoksični lijekovi imaju izrazito toksično djelovanje na krvotvorne stanice preteče i mogu štetno utjecati na njihovu mobilizaciju. Lijekovi poput melfalana, karmustina (BCNU) i karboplatina, kad se primjenjuju tijekom duljih razdoblja prije pokušaja mobilizacije stanica preteča, mogu smanjiti prinos tih stanica. Međutim, pokazalo se da je primjena melfalana, karboplatina ili karmustina (BCNU) zajedno s filgrastimom učinkovita za mobilizaciju stanica preteča. Kad se razmatra transplantacija stanica preteča periferne krvi, savjetuje se planirati postupak mobilizacije matičnih stanica rano tijekom liječenja bolesnika. Osobit oprez potrebno je posvetiti broju mobiliziranih stanica preteča u takvih bolesnika prije primjene visoke doze kemoterapije. Ako prinos nije odgovarajući, mjereno prema gore navedenim kriterijima, potrebno je razmotriti druge oblike liječenja za koje nije potrebna potpora stanica preteča.

Procjena prinosa stanica preteča

Pri procjeni broja stanica preteča prikupljenih u bolesnika liječenih filgrastimom, posebnu pozornost treba posvetiti metodi kvantifikacije. Rezultati analize broja CD34⁺ stanica protočnim citometrom razlikuju se ovisno o tome koja se točno metodologija koristila pa se stoga preporučeni brojevi na temelju ispitivanja u drugim laboratorijima trebaju tumačiti s oprezom.

Statistička analiza odnosa između broja CD34⁺ stanica vraćenih infuzijom i brzine oporavka trombocita nakon visokih doza kemoterapije pokazuje složen, ali kontinuirani odnos.

Preporučeni najmanji prinosi od $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ stanica/kg temelji se na opisanom iskustvu koje je dovelo do odgovarajućeg hematološkog oporavka. Čini se da prinosi veći od ovoga koreliraju s bržim oporavkom, a oni manji sa sporijim oporavkom.

Posebne mjere opreza u zdravih darivatelja u kojih se provodi mobilizacija stanica preteča periferne krvi

Zdravi darivatelji nemaju izravnu kliničku korist od mobilizacije stanica preteča periferne krvi pa taj postupak treba razmatrati samo u svrhu transplantacije alogenih matičnih stanica.

Mobilizaciju stanica preteča periferne krvi potrebno je razmatrati samo u darivatelja koji zadovoljavaju normalne kliničke i laboratorijske kriterije prema kojima su pogodni za darivanje matičnih stanica. Osobitu pozornost potrebno je posvetiti hematološkim vrijednostima i zaraznim bolestima. Sigurnost i djelotvornost filgrastima nije procijenjena u zdravih darivatelja mlađih od 16 godina ili starijih od 60 godina.

Prolazna trombocitopenija (trombociti $< 100 \times 10^9/l$) nakon primjene filgrastima i leukaferaza bila je opažena u 35% ispitanika. Među njima su bila zabilježena dva slučaja s brojem trombocita $< 50 \times 10^9/l$ koja su pripisana postupku leukaferaze.

Ako je potrebno više od jedne leukaferaze, osobitu pozornost potrebno je posvetiti darivateljima s brojem trombocita $< 100 \times 10^9/l$ prije leukaferaze; općenito aferezu ne bi trebalo provoditi ako je broj trombocita $< 75 \times 10^9/l$.

Leukaferazu ne bi trebalo provoditi u darivatelja koji uzimaju antikoagulacijske lijekove ili za koje se zna da imaju narušenu hemostazu. Darivatelje koji prime G-CSF za mobilizaciju stanica preteča periferne krvi potrebno je pratiti sve dok se hematološki pokazatelji ne vrate na normalne vrijednosti.

Posebne mjere opreza u primatelja alogenih stanica preteča periferne krvi mobiliziranih filgrastimom

Sadašnji podaci pokazuju da imunološke interakcije između alogenog presatka stanica preteča periferne krvi i primatelja mogu biti povezane s povećanim rizikom od akutnog i kroničnog GvHD-a u usporedbi s transplantacijom koštane srži.

Posebne mjere opreza u bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom

Filgrastim se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškom kongenitalnom neutropenijom u kojih se

razvila leukemija ili u kojih postoji dokaz razvoja leukemije.

Krvna slika

Nastaju i druge promjene krvnih stanica, uključujući anemiju i prolazna povećanja broja mijeloidnih stanica preteča, što zahtijeva pažljivo mjerenje broja krvnih stanica.

Napredovanje u leukemiju ili mijelodisplastični sindrom

Potreban je poseban oprez kod dijagnoze teškom kroničnom neutropenijom kako bi je se razlikovalo od drugih krvotvornih poremećaja kao što su aplastična anemija, mijelodisplazija i mijeloidna leukemija. Prije liječenja potrebno je napraviti kompletnu krvnu sliku s diferencijalnom krvnom slikom i brojem trombocita te procjenu morfologije i kariotipa koštane srži.

U kliničkim je ispitivanjima kod bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom liječenih filgrastimom postojala niska učestalost (približno 3%) mijelodisplastičnih sindroma (MDS) ili leukemije. To je opaženo samo u bolesnika s kongenitalnom neutropenijom. MDS i leukemije prirodne su komplikacije ove bolesti i nije sigurno jesu li povezane s liječenjem filgrastimom. Kod podskupine od približno 12% bolesnika koji su imali normalne citogenetske nalaze na početku kasnije su se, na rutinskom ponavljanju pretrage, otkrile abnormalnosti, uključujući monosomiju 7. Trenutno nije jasno predisponira li dugotrajno liječenje bolesnike s teškom kroničnom neutropenijom za citogenetske abnormalnosti, MDS ili leukemijsku transformaciju. Preporučuje se provoditi morfološka i citogenetska ispitivanja koštane srži u bolesnika u redovitim vremenskim razmacima (približno svakih 12 mjeseci).

Druge posebne mjere opreza

Potrebno je isključiti uzroke prolazne neutropenije, kao što su virusne infekcije.

Hematurija je bila česta, a u malog broja bolesnika nastala je proteinurija. Potrebno je redovito provoditi analizu mokraće zbog praćenja tih događaja.

Sigurnost i djelotvornost u novorođenčadi i bolesnika s autoimunom neutropenijom nisu ustanovljene.

Posebne mjere opreza u bolesnika s HIV-infekcijom

Krvna slika

Apsolutni broj neutrofila (ABN) je potrebno pažljivo pratiti, osobito tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja filgrastimom. Neki bolesnici mogu vrlo brzo odgovoriti i to znatnim povećanjem broja neutrofila na početnu dozu filgrastima. Preporučuje se svakodnevno mjeriti ABN tijekom prva 2 do 3 dana primjene filgrastima. Nakon toga, preporučuje se mjeriti ABN najmanje dvaput tjedno tijekom prva dva tjedna, a potom jedanput tjedno ili jedanput svaki drugi tjedan tijekom terapije održavanja. Tijekom isprekidane primjene filgrastima u dozi od 30 MU (300 µg)/dan, mogu postojati velike fluktuacije ABN u bolesnika tijekom vremena. Da bi se odredio najmanji broj ABN kod bolesnika, preporučuje se uzimati uzorke krvi za mjerenje ABN neposredno prije primjene planirane doze filgrastima.

Rizik povezan s povišenim dozama mijelosupresivnih lijekova

Liječenje samo filgrastimom ne isključuje pojavu trombocitopenije i anemije zbog mijelosupresivnih lijekova. Zbog mogućnosti primanja viših doza ili većeg broja ovih lijekova tijekom liječenja filgrastimom, bolesnik može imati povećan rizik od razvoja trombocitopenije i anemije. Preporučuje se redovito praćenje krvne slike (vidjeti gore).

Infekcije i zloćudne bolesti koje uzrokuju mijelosupresiju

Neutropenija može biti posljedica infiltracije koštane srži uzročnicima oportunističkih infekcija kao što je kompleks *Mycobacterium avium* ili zloćudnom bolešću kao što je limfom. U bolesnika s poznatim infekcijama ili zloćudnom bolešću koje infiltriraju koštanu srž, razmotrite odgovarajuće liječenje tog osnovnog stanja uz primjenu filgrastima za liječenje neutropenije. Učinci filgrastima na neutropeniju uzrokovanu infekcijom ili zloćudnom bolešću koje infiltriraju koštanu srž nisu dobro ustanovljeni.

Svi bolesnici

Accofil sadrži sorbitol (E420). Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne smiju primiti ovaj lijek, osim ako je to zaista neophodno.

Dojenčad i mala djeca (mlađa od 2 godine) možda još nemaju dijagnosticirano nasljedno nepodnošenje fruktoze. Lijekovi (koji sadrže sorbitol/fruktozu) koji se daju intravenski mogu biti opasni po život i moraju biti kontraindicirani u ovoj populaciji, osim ako postoji velika klinička potreba te nema dostupnih zamjenskih lijekova.

Prije primjene ovog lijeka potrebno je od svakog bolesnika uzeti detaljnu anamnezu s obzirom na simptome nasljednog nepodnošenja fruktoze..

Accofil sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Poklopac igle na napunjenoj štrcaljki sadrži suhu prirodnu gumu (derivat lateksa), koja može uzrokovati teške alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Sigurnost i djelotvornost filgrastima primijenjenog istog dana kad i mijelosupresivna citotoksična kemoterapija nije do kraja ustanovljena. S obzirom na osjetljivost mijeloidnih stanica koje se brzo dijele na mijelosupresivnu citotoksičnu kemoterapiju, ne preporučuje se primjena filgrastima u razdoblju od 24 sata prije do 24 sata poslije kemoterapije. Preliminarni dokazi kod malog broja bolesnika liječenih istovremeno filgrastimom i 5-fluorouracilom pokazuju da to može pogoršati težinu neutropenije.

Moguće interakcije s drugim čimbenicima rasta krvotvornih stanica i citokinima još nisu ispitane u kliničkim ispitivanjima.

Budući da litij potiče oslobađanje neutrofila, litij će vjerojatno pojačati učinak filgrastima. Iako ova interakcija nije službeno ispitana, nema dokaza da je takva interakcija štetna.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni filgrastima u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost. Zabilježena je povećana incidencija gubitka embrija u kunića pri visokoj višestrukoj kliničkoj izloženosti i u prisutnosti toksičnosti kod majke (vidjeti dio 5.3). U literaturi su opisani slučajevi gdje je dokazan transplacentni prolaz filgrastima u trudnica. Ne preporučuje se primjena filgrastima tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se filgrastim/metaboliti u majčino mlijeko kod ljudi. Ne može se isključiti rizik po novorođenče/dojenče. Odluka o prekidu dojenja ili prekidu/suzdržavanju od liječenja filgrastimom mora se donijeti uzimajući u obzir korist od dojenja za dijete i korist od liječenja za ženu.

Plodnost

Filgrastim nije utjecao na reproduktivni učinak niti plodnost u mužjaka ili ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Accofil može u manjoj mjeri utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Nakon primjene Accofila može se javiti omaglica (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

a. Sažetak sigurnosnog profila Accofila

Najozbiljnije nuspojave koje se mogu javiti prilikom liječenja filgrastimom su: anafilaktička reakcija, ozbiljne plućne nuspojave (uključujući intersticijsku pneumoniju i ARDS), sindrom kapilarnog curenja, teška splenomegalija/ruptura slezene, transformacija u mijelodisplastični sindrom ili leukemiju kod bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom (engl. *severe chronic neutropenia*, SCN), reakcija presatka protiv primatelja (GvHD) kod bolesnika koji primaju alogenu transplantaciju koštane srži ili transplantaciju progenitorskih stanica iz periferne krvi te kriza srpastih stanica kod bolesnika s bolešću srpastih stanica.

Najčešće zabilježene nuspojave su pireksija, mišićno-koštana bol (uključujući bol u kostima, bol u leđima, artralgiu, mialgiu, bol u ekstremitetima, mišićno-koštano bol, mišićno-koštano bol u prsištu, bol u vratu), anemija, povraćanje i mučnina. U kliničkim ispitivanjima bolesnika s rakom mišićno-koštana bol bila je blaga ili umjerena u 10 % bolesnika te teška u 3 % bolesnika.

b. Tablični sažetak nuspojava

Podaci u tablici niže opisuju nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima i putem spontanijh prijava. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane od najozbiljnijih prema manje ozbiljnima.

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojave			
	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 i < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000)
Infekcije i infestacije		sepsa bronhitis infekcija gornjih dišnih puteva infekcija mokraćnog sustava		
Poremećaji krvi i limfnog sustava	trombocitopenija anemija ^e	splenomegalija ^a smanjena razina hemoglobina ^e	leukocitoza ^a	ruptura slezene ^a anemija srpastih stanica s krizom ekstramedularna hematopoeza
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost ^a preosjetljivost na lijek reakcija presatka protiv primatelja ^b	anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane		smanjen apetit ^e povišena laktat dehidrogenaza u krvi	hiperuricemija povišena mokraćna kiselina u krvi	smanjena glukoza u krvi pseudogicht ^a (hondrokalcinoza pirofosfat)

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojave			
	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 i < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000)
				poremećaji volumena tekućine
Psihijatrijski poremećaji		nesanica		
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja ^a	omaglica, hipoestezija, parestezija		
Krvožilni poremećaji		hipotenzija hipertenzija	venookluzivna bolest ^d	sindrom kapilarnog curenja ^a , aortitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		hemoptiza dispneja kašalj ^a orofaringealna bol ^{a,e} epistaksa	akutni respiratorni distres sindrom ^a respiratorno zatajenje ^a edem pluća ^a intersticijska bolest pluća ^a infiltracija pluća ^a krvarenje u plućima hipoksija	
Poremećaji probavnog sustava	proljevanje ^{a,e} povraćanje ^{a,e} mučnina ^a	konstipacija ^e oralna bol		
Poremećaji jetre i žuči		povišena alkalna fosfataza u krvi hepatomegalija	povišena gamaglutamil transferaza povišena aspartat aminotransferaza	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija ^a	osip ^a eritem	makulopapularni osip	Sweetsov sindrom (akutna febrilna neutrofilna dermatoza) kožni vaskulitis ^a
Poremećaji mišićno- koštanog sustava i vezivnog tkiva	mišićno-koštana bol ^c	mišićni grčevi	osteoporoza	smanjenje gustoće kostiju egzacerbacija reumatoidnog artritisa
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		dizurija hematurija	proteinurija	abnormalnosti u urinu glomerulonefritis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor ^a upala sluznice ^a pireksija	bol u prsištu ^a astenija ^a bol ^a malaksalost ^e periferni edem ^e	reakcija na mjestu primjene injekcije	

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojave			
	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 i < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000)
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		tranfuzijska reakcija ^e		

^a Vidjeti dio c (Opis odabranih nuspojava)

^b Zabilježeni su slučajevi GvHD-a i smrtni ishodi u bolesnika nakon transplantacije alogene koštane srži (vidjeti dio c)

^c Uključuje koštanu bol, bol u leđima, artralgiiju, mialgiiju, bol u udovima, mišićno-koštanu bol prsišta, bol u vratu

^d Slučajevi opaženi nakon stavljanja u promet u bolesnika kojima je transplantirana koštana srž ili je rađena mobilizacija stanica preteča koštane srži

^e Nuspojave s povećanom učestalošću kod bolesnika koji su primali filgrastim u usporedbi s placebom te koje su povezane s posljedicama osnovne maligne bolesti ili citotoksične kemoterapije

c. Opis odabranih nuspojava

GvHD

Zabilježeni su slučajevi GvHD-a i smrtni ishodi u bolesnika koji su primali G-CSF nakon transplantacije alogene koštane srži (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Sindrom kapilarnog curenja

Slučajevi stanja povećane kapilarne propusnosti zabilježeni su vezano uz primjenu čimbenika poticanja granulocitnih kolonija. Uglavnom su se očitovali u bolesnika s uznapredovalim malignim bolestima, onih sa sepsom, u bolesnika koji su primali više od jednog kemoterapijskog lijeka i u bolesnika na kojima se provodila afereza (vidjeti dio 4.4).

Sweetsov sindrom

U bolesnika koji su primali filgrastim zabilježeni su slučajevi Sweetsovog sindroma (akutne febrilne neutrofilne dermatoze).

Plućne nuspojave

U kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet, u nekim su slučajevima zabilježene plućne nuspojave uključujući intersticijsku bolest pluća, plućni edem i infiltraciju pluća, s ishodom u obliku respiratornog zatajenja ili akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS), koji može imati smrtni ishod (vidjeti dio 4.4).

Splenomegalija i ruptura slezene

Slučajevi splenomegalije i ruptur slezene zabilježeni su nakon primjene filgrastima. U nekim je slučajevima ruptura slezene imala smrtni ishod (vidjeti dio 4.4).

Preosjetljivost

Reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaksiju, osip, urtikariju, angioedem, dispneju i hipotenziju prijavljene su u kliničkim ispitivanjima na početku i kasnije tijekom liječenja bolesnika koji su primali filgrastim. Općenito su takvi slučajevi bili češći nakon i.v. primjene. U nekim slučajevima, simptomi su se ponovno pojavili kod ponovnog izlaganja, što ukazuje na uzročno-posljedični odnos. Primjenu filgrastima potrebno je trajno prekinuti u bolesnika koji razviju ozbiljnu alergijsku reakciju.

Kožni vaskulitis

Kožni vaskulitis zabilježen je kod bolesnika liječenih filgrastimom. Nije poznat mehanizam vaskulitisa kod bolesnika koji primaju filgrastim. Tijekom dugotrajne primjene kožni vaskulitis zabilježen je u 2 % bolesnika sa SCN-om.

Pseudogiht (hondrokalcinosa pirofosfat)

U onkoloških bolesnika liječenih filgrastimom zabilježen je pseudogiht (hondrokalciinoza pirofosfat).

Leukocitoza

Leukocitoza ($L > 50 \times 10^9/l$) je bila opažena u 41% zdravih darivatelja, kao i prolazna trombocitopenija (trombociti $< 100 \times 10^9/l$) nakon primjene filgrastima, a leukafereza je bila opažena u 35% darivatelja (vidjeti dio 4.4).

d. Pedijatrijska populacija

Podaci iz kliničkih ispitivanja filgrastima u pedijatrijskih bolesnika pokazuju da su sigurnost i djelotvornost filgrastima u djece koja primaju citotoksičnu kemoterapiju slične onima u odraslih, što ukazuje na to da nema razlike u farmakokinetici filgrastima povezane s dobi. Jedina dosljedno prijavljivana nuspojava bila je mišićno-koštana bol, što se ne razlikuje od iskustva u odrasle populacije.

Ne postoji dovoljno podataka za daljnju procjenu primjene filgrastima u pedijatrijskih bolesnika.

e. Ostale posebne populacije

Primjena u starijih bolesnika

Sveukupne razlike u sigurnosti i djelotvornosti nisu uočene između ispitanika starijih od 65 godina u odnosu na mlađe odrasle (> 18 godina) ispitanike koji primaju citotoksičnu kemoterapije te kliničkim iskustvom nije identificirana razlika u odgovorima između starijih i mlađih odraslih bolesnika. Ne postoji dovoljno podataka za procjenu primjene Accofila u starijih ispitanika pri drugim odobrenim indikacijama za Accofil.

Pedijatrijski bolesnici s teškom kroničnom neutropenijom

Slučajevi smanjene gustoće kostiju i osteoporoze zabilježeni su u pedijatrijskih bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom koji se dugotrajno liječe filgrastimom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Učinci predoziranja Accofilom nisu ustanovljeni. Prekid liječenja filgrastimom obično rezultira smanjenjem cirkulirajućih neutrofila za 50% u roku od 1 do 2 dana, uz povratak na normalne vrijednosti u roku od 1 do 7 dana.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunostimulansi, čimbenici poticanja rasta kolonija, ATK oznaka: L03AA02

Accofil je bioslični lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

Ljudski G-CSF je glikoprotein koji regulira stvaranje i oslobađanje funkcionalnih neutrofila iz koštane srži. Accofil sadrži r-metHuG-CSF (filgrastim) i uzrokuje znatno povećanje broja neutrofila u

perifernoj krvi u roku od 24 sata, uz manja povećanja broja monocita. U nekih bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom, filgrastim može također izazvati manje povećanje broja cirkulirajućih eozinofila i bazofila u odnosu na početne vrijednosti; neki od tih bolesnika mogu imati eozinofiliju ili bazofiliju još prije početka liječenja. Povećanje broja neutrofila ovisi o dozi pri primjeni preporučenih doza. Neutrofilni stvoreni u odgovoru na filgrastim pokazuju normalnu ili pojačanu funkciju, kako se pokazalo pri ispitivanju kemotaktične i fagocitne funkcije. Nakon prestanka liječenja filgrastimom, broj cirkulirajućih neutrofila smanji se za 50% u roku od 1 do 2 dana te na normalne vrijednosti unutar 1 do 7 dana.

Primjena filgrastima u bolesnika na citotoksičnoj kemoterapiji dovodi do značajnog smanjenja incidencije, težine i trajanja neutropenije i febrilne neutropenije. Liječenje filgrastimom značajno smanjuje trajanje febrilne neutropenije, primjenu antibiotika i hospitalizaciju nakon indukcijske kemoterapije zbog akutne mijelogene leukemije ili mijeloablativnoga liječenja nakon kojeg slijedi transplantacija koštane srži. Incidencija vrućice i dokumentiranih infekcija nije bila smanjena u tim situacijama. Trajanje vrućice nije bilo smanjeno u bolesnika na mijeloablativnom liječenju prije transplantacije koštane srži.

Primjena filgrastima, bilo samog ili nakon kemoterapije, mobilizira krvotvorne stanice preteče u perifernu krv. Ove autologne stanice preteče periferne krvi mogu se prikupiti i dati infuzijom nakon visokih doza citotoksične terapije, bilo umjesto ili kao dodatak presađivanju koštane srži. Infuzija stanica preteča periferne krvi ubrzava oporavak krvotvorne funkcije smanjujući trajanje rizika od hemoragijskih komplikacija i potrebu za transfuzijom trombocita.

Primatelji alogenih stanica preteča periferne krvi mobiliziranih filgrastimom imali su značajno brži hematološki oporavak, što je dovelo do značajnog smanjenja vremena do oporavka trombocita bez potpore u usporedbi s transplantacijom alogene koštane srži.

Jedno retrospektivno europsko ispitivanje u kojem se procjenjivala primjena G-CSF nakon transplantacije alogene koštane srži u bolesnika s akutnim leukemijama ukazalo je na povećan rizik od GvHD-a, mortaliteta povezanog s liječenjem i mortaliteta kad se primjenjivao G-CSF. U posebnom retrospektivnom međunarodnom ispitivanju u bolesnika s akutnim i kroničnim mijelogenim leukemijama nije opažen nikakav učinak na rizik od GvHD-a, mortalitet povezan s liječenjem i mortalitet. Metaanaliza ispitivanja alogenih transplantata, koja je uključila rezultate devet prospektivnih randomiziranih ispitivanja, 8 retrospektivnih ispitivanja i 1 ispitivanja parova, nije utvrdila utjecaj na rizik od akutnog GvHD, kroničnog GvHD a ili rani mortalitet povezan s liječenjem.

Relativni rizik (95% CI) za GvHD i mortalitet povezan s liječenjem nakon liječenja G-CSF-om nakon transplantacije koštane srži					
Publikacija	Razdoblje ispitivanja	N	Akutni stupanj II-IV GvHD	Kronični GvHD	Mortalitet povezan s liječenjem
Metaanaliza (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87, 1,33)	1,02 (0,82, 1,26)	0,70 (0,38, 1,31)
Europsko retrospektivno ispitivanje (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Međunarodno retrospektivno ispitivanje (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

^a Analiza uključuje ispitivanja koja su uključivala transplantat koštane srži tijekom tog razdoblja; u nekim se ispitivanjima primjenjivao GM-CSF

^b Analiza uključuje bolesnike koji su primili transplantat koštane srži tijekom tog razdoblja.

Primjena filgrastima za mobilizaciju stanica preteča periferne krvi u zdravih darivatelja prije transplantacije alogenih stanica preteča periferne krvi

U zdravih darivatelja, doza od 10 µg/kg/dan koja se primjenjuje supkutano tijekom 4-5 dana uzastopno omogućuje prikupljanje $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ stanica/kg tjelesne težine primatelja u većine darivatelja nakon dvije leukafereze.

Primjena filgrastima u pedijatrijskih ili odraslih bolesnika s teškom kroničnom neutropenijom (teška kongenitalna, ciklička i idiopatska neutropenija) izaziva trajno povećanje apsolutnog broja neutrofila u perifernoj krvi i smanjenje infekcija i s time povezanih događaja.

Primjena filgrastima u bolesnika s HIV-infekcijom održava normalan broj neutrofila što omogućuje planirano doziranje antivirusnih i/ili mijelosupresivnih lijekova. Nema dokaza da je u bolesnika s HIV-infekcijom liječenih filgrastimom povećana replikacija HIV-a.

Kao i kod drugih hematopoetskih čimbenika rasta, G-CSF *in vitro* iskazuje stimulirajuće djelovanje na ljudske endotelne stanice.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon supkutane primjene preporučenih doza, koncentracije u serumu bile su održane iznad 10 ng/ml tijekom 8-16 sati.

Distribucija

Volumen distribucije u krvi je približno 150 ml/kg.

Eliminacija

Pokazalo se da klirens filgrastima slijedi farmakokinetiku prvog reda kako nakon supkutane i nakon intravenske primjene. Poluvijek eliminacije filgrastima iz seruma iznosi približno 3,5 sati, uz brzinu klirensa od približno 0,6 ml/min/kg. Kontinuirana infuzija Accofila tijekom razdoblja od najviše 28 dana u bolesnika koji su se oporavljali od transplantacije autologne srži nije dovela do nakupljanja lijeka i poluvijek eliminacije je bio usporediv.

Linearnost

Postoji pozitivna linearna korelacija između doze i serumskih koncentracija filgrastima, bilo da je primijenjen intravenski ili supkutano.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Filgrastim je ispitivan u studijama toksičnosti ponavljanih doza u trajanju do godine dana koje su otkrile promjene koje je moguće pripisati očekivanim farmakološkim djelovanjima uključujući povećanje leukocita, mijeloidnu hiperplaziju u koštanoj srži, ekstramedularnu granulopoezu i povećanje slezene. Sve su se ove promjene povukle nakon prekida liječenja.

Utjecaji filgrastima na prenatalni razvoj ispitivani su na štakorima i kunićima. Intravenska (80 µg/kg/dan) primjena filgrastima u kunića tijekom razdoblja organogeneze bila je toksična kod majke, a zabilježen je povećan broj spontanih pobačaja, gubitaka nakon implantacije i smanjenje prosječne veličine živog legla i tjelesne težine fetusa.

Na osnovi zabilježenih podataka za drugi lijek s filgrastimom sličan Accofilu, zabilježeni su usporedivi rezultati te, dodatno, povećan broj malformacija fetusa pri 100 µg/kg/dan, što je doza koja je toksična kod majke i koja odgovara sustavnom izlaganju od oko 50-90 puta većem od izloženosti zabilježene u bolesnika koji su liječeni kliničkom dozom od 5 µg/kg/dan. Razina na kojoj nisu zabilježeni neželjeni učinci za embriofetalnu toksičnost u ovoj studiji iznosila je 10 µg/kg/dan, što je odgovaralo sustavnoj izloženosti od 3 do 5 puta većoj od izloženosti zabilježene u pacijenata koji su liječeni kliničkom dozom. U trudnih štakora nije zabilježena toksičnost kod majke niti fetalna toksičnost pri dozama do 575 µg/kg/dan. Potomci štakora koji su primali filgrastim tijekom

perinatalnog razdoblja i razdoblja dojenja su zaostajali u vanjskoj diferencijaciji, imali usporen rast ($\geq 20 \mu\text{g/kg/dan}$) i nešto manju stopu preživljenja ($100 \mu\text{g/kg/dan}$). Nije zabilježen utjecaj filgrastima na plodnost mužjaka ili ženki štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

acetatna kiselina, ledena
natrijev hidroksid
sorbitol (E420)
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Accofil se ne smije razrjeđivati pomoću otopina natrijevog klorida.

Razrijeđeni filgrastim može se adsorbirati na staklo i plastične materijale.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku ($2\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $8\text{ }^{\circ}\text{C}$). Ne zamrzavati.

Nehotično jednokratno izlaganje temperaturama zamrzavanja ne utječe štetno na stabilnost Accofila. Ako je izloženost Accofila trajala dulje od 48 sati ili je bio zamrznut više od jedanput, NE SMIJE se upotrijebiti.

Unutar roka valjanosti, za potrebe kućne primjene bolesnik može izvaditi lijek iz hladnjaka i čuvati ga na sobnoj temperaturi (ne na temperaturi iznad 25°C) jednokratno u razdoblju do 15 dana. Na kraju tog razdoblja lijek se ne smije vratiti u hladnjak nego ga je potrebno zbrinuti.

Štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđene otopine za infuziju u primjeni dokazana je tijekom 30 sati na temperaturi od $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$. S mikrobiološkog stajališta, lijek je potrebno odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja lijeka prije uporabe odgovornost su korisnika i oni obično ne bi smjeli iznositi više od 30 sati na temperaturi od $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, osim ako razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Napunjene štrcaljke od stakla tipa I s neodvojivom iglom od nehrđajućeg čelika na vrhu i gradacijskom skalom s 1/40 otisnutim oznakama od 0,1 ml do 1 ml na tijelu štrcaljke. Poklopac igle na napunjenoj štrcaljki sadrži suhu prirodnu gumu (vidjeti dio 4.4). Jedna napunjena štrcaljka sadrži 0,73 ml otopine.

Jedno pakiranje sadrži jednu, tri, pet, sedam ili deset napunjenih štrcaljki, sa ili bez sigurnosnog štitnika za iglu i maramicu/e natopljenju/e alkoholom. Pakiranja bez blistera namijenjena su za štrcaljke bez sigurnosnog štitnika za iglu. Pakiranja s blisterima namijenjena su za pojedinačne

štrcaljke s ugrađenim sigurnosnim štitnikom za iglu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Po potrebi, Accofil se može razrijediti u 5%-tnoj otopini glukoze. Nikako se ne preporučuje razrijediti do konačne koncentracije manje od 0,2 MU (2 µg) po ml.

Otopinu je potrebno vizualno pregledati prije primjene. Smiju se primijeniti samo bistre otopine koje ne sadrže čestice. Ne tresti.

Za bolesnike koji se liječe filgrastimom razrijeđenim do koncentracije manje od 1,5 MU (15 µg) po ml, potrebno je dodati ljudski serumski albumin (HSA) do konačne koncentracije od 2 mg/ml. Primjer: U konačnom volumenu injekcije od 20 ml, ukupnu dozu filgrastima manju od 30 MU (300 µg) treba dati s dodatkom 0,2 ml otopine ljudskog serumskog albumina od 200 mg/ml (20%).

Accofil ne sadrži konzervanse. S obzirom na opasnost kontaminacije mikrobima, Accofil u napunjenim štrcaljkama predviđen je isključivo za jednokratnu uporabu.

Kad se razrijedi u 5%-tnoj otopini glukoze, Accofil je kompatibilan sa staklom i raznim vrstama plastike uključujući PVC, poliolefin (kopolimer polipropilena i polietilena) i polipropilen.

Uporaba napunjene štrcaljke sa sigurnosnim štitnikom za iglu

Sigurnosni štitnik za iglu prekriva iglu nakon injiciranja kako bi se spriječila ozljeda ubodom igle. To ne utječe na normalno funkcioniranje štrcaljke.

Potisnite klip štrcaljke i **pritisnite ga snažno** pri kraju injiciranja kako biste potpuno ispraznili štrcaljku. Čvrsto držite kožu dok ne završite s injiciranjem. Držite štrcaljku mirno i polako podignite palac s glave klipa štrcaljke. Klip štrcaljke će se podići zajedno s Vašim palcem, a opruga će uvući iglu iz mjesta injiciranja u sigurnosni štitnik za iglu.

Uporaba napunjene štrcaljke bez sigurnosnog štitnika za iglu

Primijenite dozu prema standardnom protokolu

Nemojte koristiti napunjenu štrcaljku ako vam je ispala na tvrdnu površinu.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/946/28

EU/1/14/946/29

EU/1/14/946/30

EU/1/14/946/31

EU/1/14/946/32
EU/1/14/946/33
EU/1/14/946/34
EU/1/14/946/35
EU/1/14/946/36

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18.09.2014.

Datum posljednje obnove odobrenja: 12.06.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

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

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice, Poljska

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sjedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Vanjsko pakiranje

1. NAZIV LIJEKA

Accofil 30 MU/0,5 ml otopina za injekciju ili infuziju
filgrastim

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna štrcaljka sadrži 30 MU filgrastima u 0,5 ml (0,6 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Acetatna kiselina, natrijev hidroksid, sorbitol (E420), polisorbitat 80 i voda za injekcije. **Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.**

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

1 napunjena štrcaljka (0,5 ml) + 1 maramica natopljena alkoholom
“5 napunjenih štrcaljki (0,5 ml) + 5 maramica natopljenih alkoholom”
“3 napunjene štrcaljke (0,5 ml) + 3 maramice natopljene alkoholom”
“10 napunjenih štrcaljki (0,5 ml) + 10 maramica natopljenih alkoholom”

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu primjenu.
Za supkutanu ili intravensku primjenu.
Ne tresti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.
Štrcaljku čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH
MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/946/001 - 1 napunjena štrcaljka
EU/1/14/946/002 - 5 napunjenih štrcaljki
EU/1/14/946/006 - 3 napunjene štrcaljke
EU/1/14/946/009 - 10 napunjenih štrcaljki

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Accofil 30 MU/0,5 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Vanjsko pakiranje – Napunjena štrcaljka sa sigurnosnim štitnikom za iglu u blister pakiranju

1. NAZIV LIJEKA

Accofil 30 MU/0,5 ml otopina za injekciju ili infuziju
filgrastim

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna štrcaljka sadrži 30 MU filgrastima u 0,5 ml (0,6 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Acetatna kiselina, natrijev hidroksid, sorbitol (E420), polisorbat 80 i voda za injekcije. **Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.**

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

1 napunjena štrcaljka (0,5 ml) + 1 maramica natopljena alkoholom
“3 napunjene štrcaljke (0,5 ml) + 3 maramice natopljene alkoholom”
“5 napunjenih štrcaljki (0,5 ml) + 5 maramica natopljenih alkoholom”
“10 napunjenih štrcaljki (0,5 ml) + 10 maramica natopljenih alkoholom”
“7 napunjenih štrcaljki (0,5 ml) + 7 maramica natopljenih alkoholom”

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu primjenu.
Za supkutanu ili intravensku primjenu.
Ne tresti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.
Štrcaljku čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/946/005 – 1 napunjena štrcaljka sa sigurnosnim štitnikom za iglu
EU/1/14/946/008 – 5 napunjenih štrcaljki sa sigurnosnim štitnikom za iglu
EU/1/14/946/007 – 3 napunjene štrcaljke sa sigurnosnim štitnikom za iglu
EU/1/14/946/010 – 10 napunjenih štrcaljki sa sigurnosnim štitnikom za iglu
EU/1/14/946/017 – 7 napunjenih štrcaljki sa sigurnosnim štitnikom za iglu

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Accofil 30 MU/0,5 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENA ŠTRCALJKA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Accofil 30 MU/0,5 ml otopina za injekciju ili infuziju
filgrastim
s.c./i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Vanjsko pakiranje

1. NAZIV LIJEKA

Accofil 48 MU/0,5 ml otopina za injekciju ili infuziju
filgrastim

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna štrcaljka sadrži 48 MU filgrastima u 0,5 ml (0,96 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Acetatna kiselina, natrijev hidroksid, sorbitol (E420), polisorbat 80 i voda za injekcije. **Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.**

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

1 napunjena štrcaljka (0,5 ml) + 1 maramica natopljena alkoholom
“5 napunjenih štrcaljki (0,5 ml) + 5 maramica natopljenih alkoholom”
“3 napunjene štrcaljke (0,5 ml) + 3 maramice natopljene alkoholom”
“10 napunjenih štrcaljki (0,5 ml) + 10 maramica natopljenih alkoholom”

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu primjenu.
Za supkutanu ili intravensku primjenu.
Ne tresti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.
Štrcaljku čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH
MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/946/003 - 1 napunjena štrcaljka
EU/1/14/946/004 - 5 napunjenih štrcaljki
EU/1/14/946/012 - 3 napunjene štrcaljke
EU/1/14/946/015 - 10 napunjenih štrcaljki

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Accofil 48 MU/0,5 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Vanjsko pakiranje – Napunjena štrcaljka sa sigurnosnim štitnikom za iglu u blister pakiranju

1. NAZIV LIJEKA

Accofil 48 MU/0,5 ml otopina za injekciju ili infuziju
filgrastim

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna štrcaljka sadrži 48 MU filgrastima u 0,5 ml (0,96 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Acetatna kiselina, natrijev hidroksid, sorbitol (E420), polisorbat 80 i voda za injekcije. **Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.**

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

1 napunjena štrcaljka (0,5 ml) + 1 maramica natopljena alkoholom
“3 napunjene štrcaljke (0,5 ml) + 3 maramice natopljene alkoholom”
“5 napunjenih štrcaljki (0,5 ml) + 5 maramica natopljenih alkoholom”
“10 napunjenih štrcaljki (0,5 ml) + 10 maramica natopljenih alkoholom”
“7 napunjenih štrcaljki (0,5 ml) + 7 maramica natopljenih alkoholom”

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu primjenu.
Za supkutanu ili intravensku primjenu.
Ne tresti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.
Štrcaljku čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/946/011 - 1 napunjena štrcaljka sa sigurnosnim štitnikom za iglu
EU/1/14/946/014 - 5 napunjenih štrcaljki sa sigurnosnim štitnikom za iglu
EU/1/14/946/013 - 3 napunjene štrcaljke sa sigurnosnim štitnikom za iglu
EU/1/14/946/016 - 10 napunjenih štrcaljki sa sigurnosnim štitnikom za iglu
EU/1/14/946/018 - 7 napunjenih štrcaljki sa sigurnosnim štitnikom za iglu

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Accofil 48 MU/0,5 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENA ŠTRCALJKA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Accofil 48 MU/0,5 ml otopina za injekciju ili infuziju
filgrastim
s.c./i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Vanjsko pakiranje

1. NAZIV LIJEKA

Accofil 12 MU/0,2 ml otopina za injekciju/infuziju
filgrastim

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna štrcaljka u 0,2 ml sadrži 12 MU filgrastima (0,6 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Acetatna kiselina, natrijev hidroksid, sorbitol (E420), polisorbit 80 i voda za injekcije. **Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.**

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

1 napunjena štrcaljka (0,2 ml) + 1 maramica natopljena alkoholom
“5 napunjenih štrcaljki (0,2 ml) + 5 maramica natopljenih alkoholom”
“3 napunjene štrcaljke (0,2 ml) + 3 maramice natopljene alkoholom”
“10 napunjenih štrcaljki (0,2 ml) + 10 maramica natopljenih alkoholom”

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu primjenu.
Za supkutanu ili intravensku primjenu.
Ne tresti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Štrcaljke čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/946/019 – 1 napunjena štrcaljka
EU/1/14/946/020 – 3 napunjene štrcaljke
EU/1/14/946/021 – 5 napunjenih štrcaljki
EU/1/14/946/022 – 10 napunjenih štrcaljki

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Accofil 12 MU/0,2 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Vanjsko pakiranje – Napunjena štrcaljka sa sigurnosnim štitnikom za iglu u blister pakiranju

1. NAZIV LIJEKA

Accofil 12 MU/0,2 ml otopina za injekciju/infuziju
filgrastim

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna štrcaljka u 0,2 ml sadrži 12 MU filgrastima (0,6 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Acetatna kiselina, natrijev hidroksid, sorbitol (E420), polisorbit 80 i voda za injekcije. **Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.**

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

1 napunjena štrcaljka (0,2 ml) + 1 maramica natopljena alkoholom
“3 napunjene štrcaljke (0,2 ml) + 3 maramice natopljene alkoholom”
“5 napunjenih štrcaljki (0,2 ml) + 5 maramica natopljenih alkoholom”
“10 napunjenih štrcaljki (0,2 ml) + 10 maramica natopljenih alkoholom”
“7 napunjenih štrcaljki (0,2 ml) + 7 maramica natopljenih alkoholom”

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu primjenu.
Za supkutanu ili intravensku primjenu.
Ne tresti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.
Štrcaljke čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/946/023 – 1 napunjena štrcaljka sa sigurnosnim štitnikom za iglu
EU/1/14/946/024 – 3 napunjene štrcaljke sa sigurnosnim štitnikom za iglu
EU/1/14/946/025 – 5 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu
EU/1/14/946/026 – 7 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu
EU/1/14/946/027 – 10 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Accofil 12 MU/0,2 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENA ŠTRCALJKA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Accofil 12 MU/0,2 ml otopina za injekciju/infuziju
filgrastim
s.c./i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,2 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Vanjsko pakiranje****1. NAZIV LIJEKA**

Accofil 70 MU/0,73 ml otopina za injekciju/infuziju
filgrastim

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna štrcaljka u 0,73 ml sadrži 70 MU filgrastima (0,96 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Acetatna kiselina, natrijev hidroksid, sorbitol (E420), polisorbit 80 i voda za injekcije. **Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.**

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

1 napunjena štrcaljka (0,73 ml) + 1 maramica natopljena alkoholom
"5 napunjenih štrcaljki (0,73 ml) + 5 maramica natopljenih alkoholom"
"3 napunjene štrcaljke (0,73 ml) + 3 maramice natopljene alkoholom"
"10 napunjenih štrcaljki (0,73 ml) + 10 maramica natopljenih alkoholom"

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu primjenu.
Za supkutanu ili intravensku primjenu.
Ne tresti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Štrcaljke čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/946/028 – 1 napunjena štrcaljka
EU/1/14/946/029 – 3 napunjene štrcaljke
EU/1/14/946/030 – 5 napunjenih štrcaljki
EU/1/14/946/031 – 10 napunjenih štrcaljki

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Accofil 70 MU/0,73 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Vanjsko pakiranje – Napunjena štrcaljka sa sigurnosnim štitnikom za iglu u blister pakiranju

1. NAZIV LIJEKA

Accofil 70 MU/0,73 ml otopina za injekciju/infuziju
filgrastim

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna štrcaljka u 0,73 ml sadrži 70 MU filgrastima (0,96 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Acetatna kiselina, natrijev hidroksid, sorbitol (E420), polisorbat 80 i voda za injekcije. **Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.**

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

1 napunjena štrcaljka (0,73 ml) 1 maramica natopljena alkoholom
“3 napunjene štrcaljke (0,73 ml) + 3 maramice natopljene alkoholom”
“5 napunjenih štrcaljki (0,73 ml) + 5 maramica natopljenih alkoholom”
“10 napunjenih štrcaljki (0,73 ml) + 10 maramica natopljenih alkoholom”
“7 napunjenih štrcaljki (0,73 ml) + 7 maramica natopljenih alkoholom”

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu primjenu.
Za supkutanu ili intravensku primjenu.
Ne tresti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Štrcaljke čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/946/032 – 1 napunjena štrcaljka sa sigurnosnim štitnikom za iglu
EU/1/14/946/033 – 3 napunjene štrcaljke sa sigurnosnim štitnikom za iglu
EU/1/14/946/034 – 5 napunjenih štrcaljki sa sigurnosnim štitnikom za iglu
EU/1/14/946/035 – 7 napunjenih štrcaljki sa sigurnosnim štitnikom za iglu
EU/1/14/946/036 – 10 napunjenih štrcaljki sa sigurnosnim štitnikom za iglu

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Accofil 70 MU/0,73 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENA ŠTRCALJKA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Accofil 70 MU/0,73 ml otopina za injekciju/infuziju
filgrastim
s.c./i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,73 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Accofil 30 MU/0,5 ml (0,6 mg/ml) otopina za injekciju/infuziju u napunjenoj štrcaljki filgrastim

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Accofil i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Accofil
3. Kako primjenjivati Accofil
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Accofil
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Accofil i za što se koristi

Što je Accofil

Accofil je čimbenik poticanja rasta bijelih krvnih stanica (čimbenik poticanja rasta granulocitnih kolonija) i pripada skupini lijekova koji se nazivaju citokini. Čimbenici rasta su proteini koji se prirodno proizvode u tijelu, ali se također mogu proizvesti biotehnologijom za upotrebu kao lijek. Accofil djeluje tako da potiče koštanu srž da proizvodi više bijelih krvnih stanica.

Smanjenje broja bijelih krvnih stanica (neutropenija) može se javiti iz nekoliko razloga. Ovo stanje smanjuje sposobnost Vašeg tijela da se bori protiv infekcija. Accofil potiče brzu proizvodnju novih bijelih stanica u koštanoj srži.

Accofil se može koristiti:

- za povećanje broja bijelih krvnih stanica nakon liječenja kemoterapijom radi sprječavanja infekcija
- za povećanje broja bijelih krvnih stanica nakon presađivanja koštane srži radi sprječavanja infekcija
- prije visokih doza kemoterapije kako bi koštana srž proizvela više matičnih stanica koje se mogu prikupiti te Vam se vratiti nakon liječenja. Mogu se uzeti od Vas ili od darivatelja. Matične stanice potom će se vratiti u koštanu srž i proizvoditi krvne stanice;
- za povećanje broja bijelih krvnih stanica ako patite od teške kronične neutropenije radi sprječavanja infekcija
- u bolesnika s uznapredovalom infekcijom HIV-om, jer pomaže smanjiti rizik od pojave infekcija.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Accofil

Nemojte primjenjivati Accofil

- Ako ste alergični na filgrastim ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Accofil:

Obavijestite svog liječnika prije početka liječenja **ako imate**:

- anemiju srpastih stanica, jer Accofil može dovesti do krize srpastih stanica
- osteoporozi (oboljenje kostiju)

Odmah obavijestite svog liječnika tijekom liječenja Accofilom ako:

- osjetite bol u gornjem dijelu trbuha (abdomena), bol ispod lijeve strane prsnog koša ili na vrhu lijevog ramena (to mogu biti simptomi povećane slezene (splenomegalija) ili puknuće slezene).
- primijetite neuobičajeno krvarenje ili modrice (to mogu biti simptomi smanjenog broja trombocita u krvi [trombocitopenije]), uz smanjenu sposobnost zgrušavanja krvi).
- Vam se jave nagli simptomi alergije kao što su osip, svrbež ili koprivnjača na koži, oticanje lica, usana, jezika ili drugih dijelova tijela, nedostatak daha, piskanje pri disanju ili otežano disanje, jer to mogu biti znakovi teške alergijske reakcije (preosjetljivosti).
- dođe do pojave podbuhlosti lica ili gležnjeva, krvi u mokraći ili smeđe obojene mokraće ili ako primijetite da mokrite manje nego uobičajeno (glomerulonefritis).
- imate simptome upale aorte (velike krvne žile koja prenosi krv iz srca u tijelo), koja je zabilježena rijetko u oboljelih od raka i zdravih darivatelja. Simptomi mogu uključivati vrućicu, bol u trbuhu, malaksalost, bol u leđima i povišene upalne markere. Ako osjetite te simptome, obavijestite svog liječnika.

Gubitak reakcije na filgrastim

Ako dođe do gubitka reakcije ili ako ne bude moguće održati reakciju na liječenje filgrastimom, Vaš će liječnik ispitati razloge za to, kao i jeste li razvili protutijela koja neutraliziraju djelovanje filgrastima.

Možda će Vas Vaš liječnik htjeti pažljivo pratiti; pogledajte dio 4 upute o lijeku.

Ako ste bolesnik s teškom kroničnom neutropenijom, možete biti izloženi riziku od pojave raka krvi (leukemije, mijelodisplastičnog sindroma (MDS)). Trebate razgovarati sa svojim liječnikom o rizicima od pojave raka krvi i koje testove treba obaviti. Ako Vam se javi ili ako je vjerojatno da Vam se javi rak krvi, ne smijete uzimati Accofil, osim uz preporuku liječnika.

Ako ste darivatelj matičnih stanica, morate imati između 16 i 60 godina.

Budite posebno oprezni s drugim proizvodima koji stimuliraju bijele krvne stanice

Accofil spada u skupinu lijekova koji stimuliraju proizvodnju bijelih krvnih stanica. Vaš zdravstveni radnik uvijek treba evidentirati točan lijek koji koristite.

Drugi lijekovi i Accofil

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Accofil nije ispitan u trudnica ni dojilja.

Ne preporučuje se primjena lijeka Accofil tijekom trudnoće.

Važno je da obavijestite svog liječnika ako:

- ste trudni ili dojite;
- mislite da biste mogli biti trudni; ili
- namjeravate zatrudnjati.

Ako zatrudnite tijekom liječenja lijekom Accofil, obavijestite o tome svog liječnika.

Ako uzimate Accofil, morate prestati dojiti, osim ako Vam liječnik nije savjetovao drugačije.

Upravljanje vozilima i strojevima

Accofil može u manjoj mjeri utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Ovaj lijek može izazvati omaglicu. Preporučljivo je da pričekate i vidite kako se osjećate nakon uzimanja Accofila i prije upravljanja vozilima ili strojevima.

Accofil sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po napunjenoj štrcaljki, tj. zanemarive količine natrija.

Accofil sadrži sorbitol

Ovaj lijek sadrži 50 mg sorbitola u jednom ml. Sorbitol je izvor fruktoze. Ako Vi (ili Vaše dijete) imate(ima) nasljedno nepodnošenje fruktoze, rijetki genetski poremećaj, Vi (ili Vaše dijete) ne smijete(smije) primiti ovaj lijek. Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne mogu razgraditi fruktozu sadržanu u ovom lijeku, što može uzrokovati ozbiljne nuspojave.

Morate reći svom liječniku prije nego primite ovaj lijek ako Vi (ili Vaše dijete) imate(ima) nasljedno nepodnošenje fruktoze ili ako Vaše dijete više ne može konzumirati slatku hranu ili piće zbog pojave mučnine, povraćanja ili neugodnih nuspojava poput nadutosti, grčeva u trbuhu ili proljeva.

Alergija na prirodnu gumu (lateks). Poklopac igle na napunjenoj štrcaljki sadrži suhu prirodnu gumu (derivat lateksa), koja može uzrokovati alergijske reakcije.

3. Kako primjenjivati Accofil

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom, medicinskom sestrom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Doza Accofila koju trebate ovisit će o stanju zbog kojeg uzimate Accofil i o Vašoj tjelesnoj težini.

Kako se Accofil primjenjuje i koliko lijeka trebam uzeti?

Accofil se obično primjenjuje kao jedna svakodnevna injekcija koja se daje u potkožno tkivo (poznato pod nazivom „supkutana injekcija“). Također se može primjenjivati kao jedna svakodnevna spora injekcija u venu (poznato pod nazivom „intravenska infuzija“). Uobičajena doza varira ovisno o Vašoj bolesti i tjelesnoj težini. Liječnik će Vam reći koliko lijeka Accofil trebate primiti.

Bolesnici koji se podvrgavaju presađivanju koštane srži nakon kemoterapije:

Obično ćete primiti prvu dozu lijeka Accofil najmanje 24 sata nakon kemoterapije te najmanje 24 sata nakon presađivanja koštane srži.

Vi, ili osobe koje se brinu o vama, možete dobiti upute kako davati supkutane injekcije kako biste mogli nastaviti svoje liječenje od kuće. Međutim, to ne trebate pokušavati ako Vas liječnik nije prvo pravilno obučio.

Koliko ću dugo morati primjenjivati Accofil?

Accofil ćete morati primiti sve dok Vam se broj bijelih krvnih stanica ne normalizira. Redovito će se provoditi krvne pretrage radi praćenja broja bijelih krvnih stanica u Vašem tijelu. Liječnik će Vam reći koliko dugo morate primjenjivati Accofil.

Primjena u djece

Accofil se primjenjuje za liječenje djece koja primaju kemoterapiju ili imaju izrazito nizak broj bijelih krvnih stanica (neutropeniju). Doziranje u djece koja primaju kemoterapiju isto je kao i u odraslih.

Informacije za samostalno davanje injekcije

Ovaj dio sadrži informacije o tome kako možete sami sebi dati injekciju lijeka Accofil. Važno je da ne pokušavate dati injekciju sami sebi osim ako Vas o tome nisu posebno podučili Vaš liječnik ili medicinska sestra. Ako niste sigurni u postupak samostalnog davanja injekcije ili imate bilo kakvih pitanja, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri za pomoć.

Kako samostalno primijeniti injekciju lijeka Accofil?

Injekciju ćete si trebati dati u tkivo neposredno ispod kože. To je poznato kao supkutana (potkožna) injekcija. Injekcije ćete trebati primjenjivati svaki dan u približno isto vrijeme.

Oprema koju trebate

Da biste sami sebi dali potkožnu injekciju trebat ćete sljedeće:

- napunjenu štrcaljku lijeka Accofil;
- maramicu natopljenu alkoholom ili slično.

Što moram napraviti prije nego si dam potkožnu injekciju lijeka Accofil?

Držite poklopac na igli sve dok ne budete spremni za primjenu injekcije.

- Uzmite napunjenu štrcaljku lijeka Accofil iz hladnjaka.
- Provjerite rok valjanosti na naljepnici napunjene štrcaljke (EXP). Ne uzimajte lijek ako je istekao zadnji dan navedenog mjeseca ili ako je bio izvan hladnjaka dulje od 15 dana ili ako je na neki drugi način istekao.
- Provjerite izgled lijeka Accofil. Mora biti bistra i bezbojna tekućina. Ne smijete primijeniti lijek ako sadrži čestice.
- Za ugodniju primjenu injekcije, ostavite napunjenu štrcaljku stajati 30 minuta dok ne postigne sobnu temperaturu ili je držite u rukama nekoliko minuta. Ne zagrijavajte Accofil na bilo koji drugi način (na primjer, *ne* zagrijavajte ga u mikrovalnoj pećnici ili vrućoj vodi).
- Temeljito operite ruke.**
- Pronađite udobno, dobro osvijetljeno mjesto i stavite sve što trebate tako da Vam je pri ruci (napunjenu štrcaljku lijeka Accofil i maramicu natopljenu alkoholom).

Kako pripremiti Accofil injekciju?

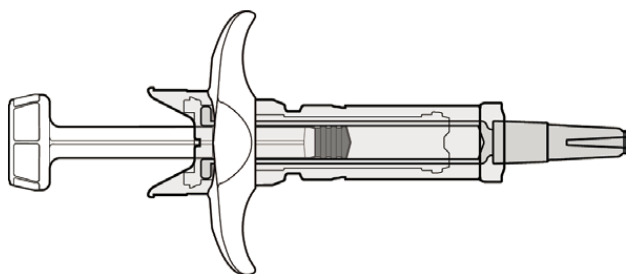
Prije nego primijenite injekciju lijeka Accofil morate učiniti sljedeće:

Nemojte koristiti napunjenu štrcaljku ako vam je ispala na tvrdu površinu.

1. korak: Provjerite ispravnost sustava

Uvjerite se da je sustav netaknut / da nije oštećen. Nemojte koristiti lijek ako primijetite bilo kakvo oštećenje (kvar štrcaljke ili sigurnosnog štitnika za iglu) ili neučvršćene dijelove te ako se sigurnosni štitnik za iglu nalazi u sigurnosnom položaju prije uporabe, kako je prikazano na slici 9, jer to znači da je sustav već upotrijebljen. Općenito, lijek se ne smije primijeniti ako ne izgleda kao na slici 1. U tom slučaju bacite lijek u spremnik za biološki opasne tvari (za oštre predmete).

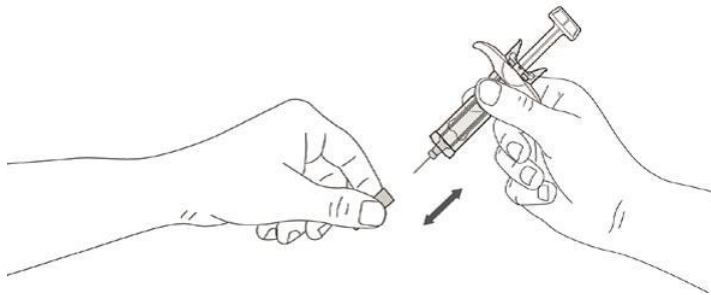
Slika 1



2. korak: Skinite zatvarač igle

- Skinite zaštitni zatvarač kako je prikazano na slici 2. Držite tijelo sigurnosnog štitnika za iglu u jednoj ruci tako da kraj s iglom bude usmjeren od Vas i bez dodirivanja klipa štrcaljke. Ravnim povlačenjem skinite zatvarač drugom rukom. Nakon što skinete zatvarač igle, bacite ga u spremnik za biološki opasne tvari (za oštre predmete).
- U napunjenoj štrcaljki možete opaziti mjehurić zraka. Ne morate istisnuti mjehurić zraka prije ubrizgavanja. Ubrižgavanje otopine sa mjehurićem zraka je bezopasno.
- Štrcaljka može sadržavati više tekućine nego što Vam je potrebno. Koristite skalu na tijelu štrcaljke na sljedeći način da podesite odgovarajuću dozu lijeka Accofil koju Vam je propisao liječnik. Nepotrebnu tekućinu izbacite potiskujući klip do oznake broja (ml) na štrcaljki, koji odgovara propisanoj dozi.
- Provjerite još jedanput da budete sigurni u točnu dozu lijeka Accofil u štrcaljki.
- Sada možete upotrijebiti napunjenu štrcaljku.

Slika 2

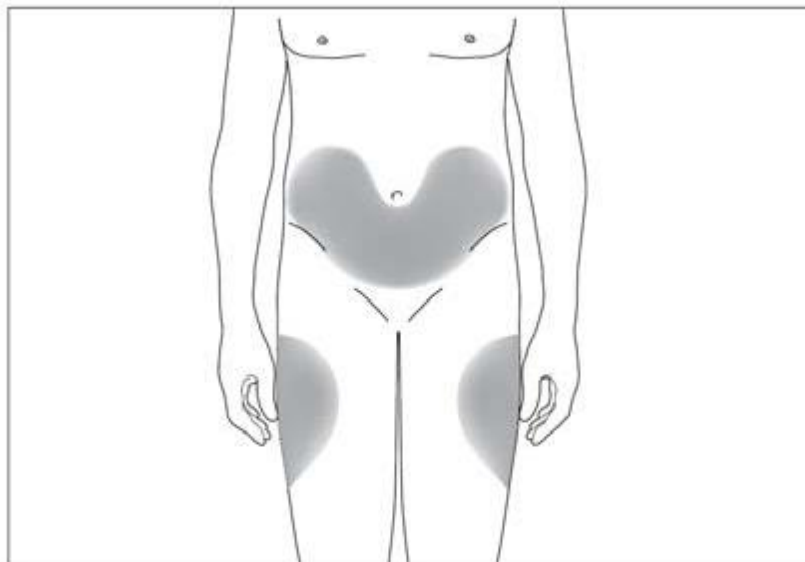


Na koje mjesto si moram dati injekciju?

Najprikladnija mjesta za samostalnu primjenu injekcije su:

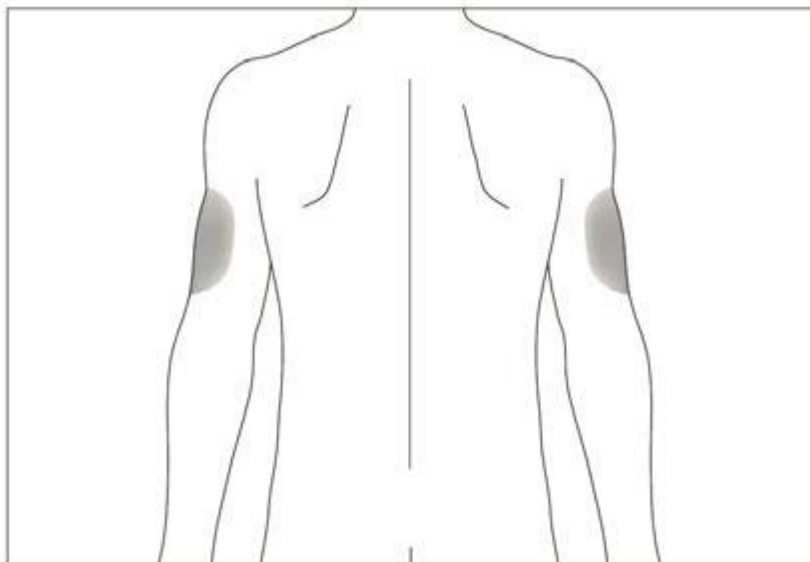
- gornji dio bedara; te
- trbuh, osim područja oko pupka (vidjeti sliku 3).

Slika 3



Ako Vam netko drugi daje injekciju, ona se može primijeniti i na stražnji dio nadlaktica (vidjeti sliku 4).

Slika 4



Bolje je mijenjati mjesto injiciranja svaki dan da se izbjegne osjetljivost (bol) na jednom mjestu primjene.

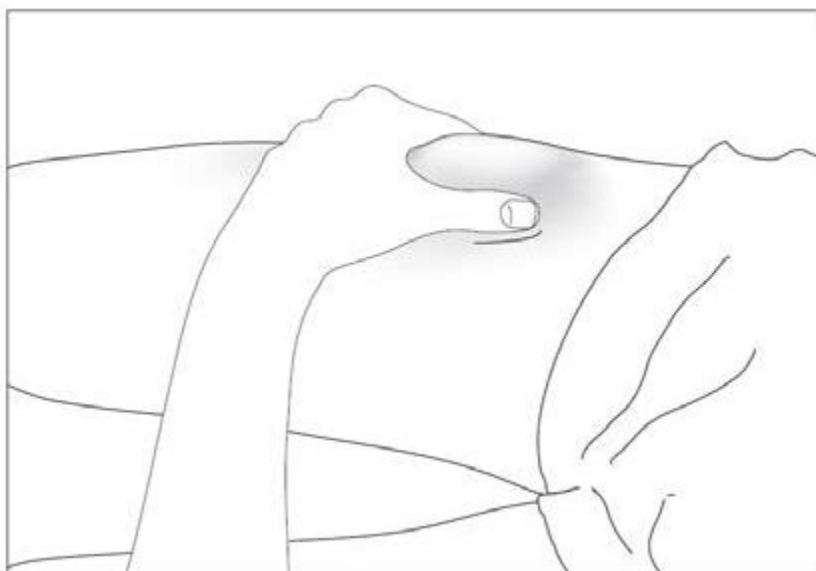
3. korak: Ubodite iglom

- Lagano jednom rukom primite kožu na mjestu primjene injekcije;
- Drugom rukom ubodite iglom na mjestu primjene injekcije bez dodirivanja glave klipa štrcaljke (pod kutom od 45 do 90 stupnjeva). (vidjeti slike 6 i 7).

Kako dati injekciju?

Dezinficirajte mjesto injiciranja maramicom natopljenom alkoholom te nakon toga uhvatite kožu između palca i kažiprsta, bez stiskanja (vidjeti sliku 5).

Slika 5

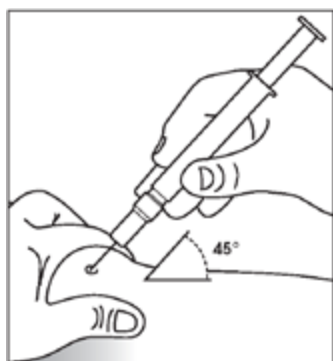


Napunjena štrcaljka bez sigurnosnog štitnika za iglu

- Uvedite iglu do kraja u kožu kako Vam je pokazala medicinska sestra ili liječnik (vidjeti sliku 6).
- Malo povucite klip kako biste provjerili da niste probili krvnu žilu. Ako ugledate krv u štrcaljki, izvucite iglu i ubodite na drugo mjesto.

- Uvijek držite nabor kože između prstiju te polako i jednoliko potiskujte klip dok ne primijenite cijelu dozu i dok se klip ne bude mogao dalje potisnuti. Nemojte otpustiti pritisak na klip.
- Ubrizgajte samo dozu koju Vam je liječnik rekao.
- Nakon ubrizgavanja tekućine izvucite iglu zadržavajući pritisak na klip i pustite nabor kože.
- Stavite iskorištenu štrcaljku u spremnik za odlaganje. Koristite svaku štrcaljku samo za jedno injektiranje.

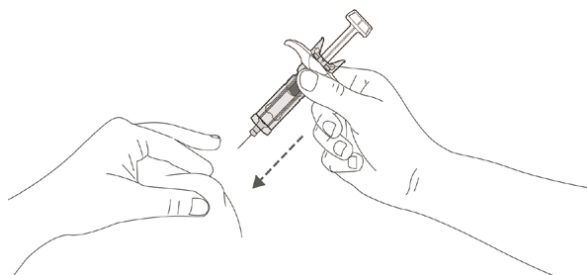
Slika 6



Napunjena štrcaljka sa sigurnosnim štitnikom za iglu

1. Uvedite iglu do kraja u kožu kako Vam je pokazala medicinska sestra ili liječnik.
2. Malo povucite klip kako biste provjerili da niste probili krvnu žilu. Ako ugledate krv u štrcaljki, izvucite iglu i ubodite na drugo mjesto.
3. Slijedeći upute u nastavku ubrizgajte samo dozu koju Vam je liječnik propisao.

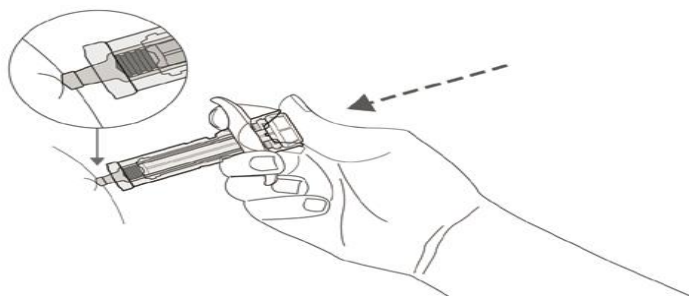
Slika 7



4. korak: Injektiranje

Stavite palac na glavu klipa štrcaljke. Potisnite klip štrcaljke i **pritisnite ga snažno** pri kraju injiciranja kako biste potpuno ispraznili štrcaljku (vidjeti sliku 8). Čvrsto držite kožu dok ne završite s injektiranjem.

Slika 8



5. korak: Zaštita od uboda iglom

Sigurnosni sustav aktivirat će se nakon što se klip štrcaljke potisne do kraja:

- Držite štrcaljku mirno i polako podignite palac s glave klipa štrcaljke;
- Klip štrcaljke će se podići zajedno s Vašim palcem, a opruga će uvući iglu iz mjesta injiciranja u sigurnosni štitnik za iglu (vidjeti sliku 9).

Slika 9



Zapamtite

Ako imate bilo kakvih problema, ne ustručavajte se obratiti se liječniku ili medicinskoj sestri za pomoć i savjet.

Zbrinjavanje upotrijebljenih štrcaljki

Sigurnosni štitnik za iglu sprječava ozljede ubodom igle nakon upotrebe, tako da nisu potrebne posebne mjere opreza prilikom odlaganja. Štrcaljku zbrinite prema uputama svog liječnika, medicinske sestre ili ljekarnika.

Ako primijenite više Accofila nego što ste trebali

Nemojte povećavati dozu koju Vam je liječnik odredio. Ako mislite da ste ubrizgali više Accofila nego što ste trebali, obratite se svom liječniku što je prije moguće.

Ako ste zaboravili primijeniti Accofil

Ako ste propustili injekciju ili ste ubrizgali pre malu količinu lijeka, obratite se liječniku što je prije moguće. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite liječnika tijekom liječenja:

- ako dobijete alergijsku reakciju uključujući slabost, naglo sniženje krvnog tlaka, otežano disanje, oticanje lica (anafilaksija), kožni osip, osip sa svrbežom (urtikarija), oticanje lica, usana, usta, jezika ili grla (angioedem) i nedostatak zraka (dispneja).
- ako razvijete kašalj, vrućicu i otežano disanje (dispneja) jer to mogu biti znakovi akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS).
- ako dođe do ozljede bubrega (glomerulonefritis). Ozljeda bubrega zabilježena je u bolesnika koji su primali filgrastim. Odmah pozovite liječnika ako Vam se javi podbuhlost lica ili gležnjeva, krv u mokraći ili smeđe obojena mokraća ili ako primijetite da mokrite manje nego uobičajeno.

- ako osjetite bol u gornjem lijevom dijelu trbuha, bol ispod lijevog rebrenog luka ili bol u vrhu ramena, budući da to može biti povezano s tegobama sa slezenom (povećanje slezene (splenomegalija) ili puknuće slezene).
- ako se liječite zbog teške kronične neutropenije i imate krv u mokraći (hematurija). Ako dobijete ovu nuspojavu ili se pronađu bjelančevine u mokraći (proteinurija), liječnik Vam može redovito raditi pretrage mokraće.
- ako imate jednu ili više od sljedećih nuspojava: oticanje ili podbuhlost, možebitno popraćeno rjeđom potrebom za mokrenjem, poteškoće s disanjem, oticanje u području abdomena i osjećaj sitosti uz opći osjećaj umora. Ovi simptomi obično nastupaju naglo.

Ovo mogu biti znaci poremećaja koji se naziva stanjem povećane kapilarne propusnosti, a koji uzrokuje prodiranje krvi iz malih krvnih žila u tjelesne šupljine i zahtijeva hitnu liječničku intervenciju.

- ako imate bilo koju kombinaciju sljedećih simptoma:
 - vrućica, drhtanje ili osjećaj velike hladnoće, ubrzani otkucaji srca, smetenost ili dezorijentiranost, nedostatak zraka, jaka bol ili nelagoda te vlažna ili znojna koža.

Ovo mogu biti simptomi stanja koje se naziva „sepsa“ (također poznato kao „trovanje krvi“), teške infekcije koja izaziva upalni odgovor cijelog organizma i može biti opasna po život te zahtijeva hitnu liječničku pomoć.

Česta nuspojava Accofila je bol u mišićima i kostima (mišićno-koštana bol), koja se može ublažiti uzimanjem uobičajenih lijekova protiv bolova (analgetika). U bolesnika kojima će se presaditi matične stanice ili koštana srž može se razviti reakcija presatka protiv primatelja (GvHD) – to je reakcija stanica darivatelja protiv bolesnika koji prima presadak; znakovi i simptomi uključuju osip na dlanovima ili tabanima te čireve i ranice u ustima, crijevima, jetri, koži ili očima, plućima, rodnici i zgobovima.

U zdravih darivatelja matičnih stanica može doći do povećanja broja bijelih krvnih stanica (leukocitoza) i smanjenja broja trombocita, što smanjuje sposobnost zgrušavanja krvi (trombocitopenija); Vaš liječnik će pažljivo pratiti ove znakove.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- povraćanje
- mučnina
- neuobičajen gubitak ili prorjeđivanje kose (alopecija)
- umor
- bolnost i oticanje sluznice probavnog trakta koja se proteže od usta do anusa (upala sluznice)
- smanjenje broja trombocita što smanjuje sposobnost zgrušavanja krvi (trombocitopenija)
- sniženi broj crvenih krvnih stanica (anemija)
- vrućica (pireksija)
- glavobolja
- proljev

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- upala dišnih puteva u plućima (bronhitis)
- infekcija gornjih dišnih puteva
- infekcija mokraćnog sustava
- smanjen apetit
- problemi sa spavanjem (nesanica)
- omaglica
- smanjena osjetljivost, posebno kože (hipoesteziya)
- trnci ili utrnulost ruku ili stopala (paresteziya)
- nizak krvni tlak (hipotenzija)
- visok krvni tlak (hipertenzija)

- kašalj
- iskašljavanje krvi (hemoptiza)
- bol u ustima i grlu (orofaringealna bol)
- krvarenje iz nosa (epistaksa)
- zatvor
- bol u području usta
- povećanje jetre (hepatomegalija)
- osip
- crvenilo kože (eritem)
- mišićni grčevi
- bol prilikom mokrenja (dizurija)
- bol u prsnom košu
- bol
- opća slabost (astenija)
- opće loše osjećanje (malaksalost)
- oticanje ruku i stopala (periferni edem)
- povišene vrijednosti određenih enzima u krvi
- promjene rezultata krvnih pretraga
- transfuzijska reakcija

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- povećanje broja bijelih krvnih stanica (leukocitoza)
- alergijska reakcija (preosjetljivost)
- odbacivanje presađene koštane srži (bolest presatka protiv primatelja)
- visoke razine mokraćne kiseline u krvi, koje mogu dovesti do gihta (hiperuricemija) (povišena mokraćna kiselina u krvi)
- oštećenje jetre uzrokovano začepljenjem malih vena u jetri (venookluzivna bolest)
- pluća ne funkcioniraju kako bi trebala, uzrokujući nedostatak zraka (respiratorno zatajenje)
- oticanje i/ili tekućina u plućima (plućni edem)
- abnormalni rendgenski nalaz pluća (infiltracija pluća)
- krvarenje iz pluća (plućna hemoragija)
- smanjena apsorpcija kisika u plućima (hipoksija)
- osip s kvržicama na koži (makulopapularni osip)
- bolest koja uzrokuje smanjenje gustoće kostiju, zbog čega postaju slabije, krhkije i sklone nastajanju prijeloma (osteoporoza)
- reakcija na mjestu primjene injekcije

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- upala aorte (velika krvna žila koja prenosi krv iz srca u tijelo), vidjeti dio 2.
- teški bolovi u kostima, prsnom košu, crijevima ili zglobovima (anemija srpastih stanica s krizom)
- iznenadna životno opasna alergijska reakcija (anafilačkička reakcija)
- bol i oticanje zglobova, slično gihtu (pseudogiht)
- promjene u načinu na koji tijelo regulira tekućinu u tijelu, koje mogu dovesti do otečenosti (poremećaj volumena tekućine)
- upala krvnih žila kože (kožni vaskulitis)
- odignute, bolne promjene tamnoljubičaste boje na udovima i ponekad licu i vratu, s vrućicom (Sweetsov sindrom)
- pogoršanje reumatoidnog artritisa
- neuobičajene promjene u mokraći
- smanjenje gustoće kostiju
- stvaranje krvnih stanica izvan koštane srži (ekstramedularna hematopoeza).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Accofil

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na vanjskoj kutiji i na napunjenoj štrcaljki iza oznake „Rok valjanosti“ / „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.

Štrcaljka se može izvaditi iz hladnjaka i ostaviti na sobnoj temperaturi (ali ne na temperaturi iznad 25°C) jednokratno u razdoblju od najviše 15 dana, ne dulje od naznačenog roka valjanosti. Na kraju tog razdoblja lijek se ne smije vratiti u hladnjak nego ga je potrebno zbrinuti.

Napunjenu štrcaljku čuvati u kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Nemojte koristiti Accofil ako primijetite da je otopina zamućena, da je promijenila boju ili sadrži čestice.

Nemojte stavljati poklopac natrag na korištene igle, jer se možete slučajno ubosti. Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Accofil sadrži

- Djelatna tvar je filgrastim. Svaka napunjena štrcaljka sadrži 30 MU (300 mikrograma) filgrastima u 0,5 ml, što odgovara koncentraciji od 0,6 mg/ml.
- Drugi sastojci su acetatna kiselina, natrijev hidroksid, sorbitol (E420), polisorbitat 80 i voda za injekcije.

Kako Accofil izgleda i sadržaj pakiranja

Accofil je bistra bezbojna otopina za injekciju ili infuziju u napunjenoj štrcaljki s iglom za injekciju, s označenim mjernim oznakama 1/40 od 0,1 ml do 1 ml na tijelu štrcaljke. Svaka napunjena štrcaljka sadrži 0,5 ml otopine.

Accofil je dostupan u pakiranjima koja sadrže 1, 3, 5, 7 ili 10 napunjenih štrcaljki, sa ili bez ugrađenog sigurnosnog štitnika za iglu i maramicama natopljenim alkoholom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Poljska

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES

Accord Healthcare S.L.U.

Tel.: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica A.E.

Tel.: +30 210 7488 821

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>

Sljedeće informacije namijenjene su samo liječnicima i zdravstvenim radnicima:

Accofil ne sadrži konzervanse. Zbog moguće mikrobiološke kontaminacije, štrcaljke s lijekom Accofil namijenjene su samo za jednokratnu primjenu.

Nehotično izlaganje temperaturama zamrzavanja do 48 sati ne utječe na stabilnost lijeka Accofil. Ako je izlaganje duže od 48 sati ili ako je lijek Accofil smrzavan više od jednog puta, NE smije se upotrijebiti.

U cilju poboljšanja praćenja čimbenika poticanja rasta kolonije granulocita, naziv lijeka (Accofil) i broj serije primijenjenog lijeka treba se jasno zabilježiti u pacijentov karton.

Accofil se ne smije razrjeđivati s otopinom natrijeva klorida. Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim niže navedenih. Razrijeđeni filgrastim se može adsorbirati na staklo i plastični materijal, osim ako se ne razrijedi kako je niže navedeno.

Ako je potrebno, Accofil se može razrijediti u 5%-tnoj otopini glukoze. Nikako se ne preporučuje razrjeđivanje do konačne koncentracije manje od 0,2 MU (2 µg) po ml.

Otopinu treba vizualno pregledati prije uporabe. Smije se primijeniti samo bistru otopinu koja ne sadrži čestice.

Za pacijente koji se liječe filgrastimom razrijeđenim do koncentracije manje od 1,5 MU (15 µg) po ml, potrebno je dodati ljudski serumski albumin (HSA) do konačne koncentracije od 2 mg/ml. Primjer: U konačnom volumenu injekcije od 20 ml, ukupnu dozu filgrastima manju od 30 MU (300 µg) treba dati s dodatkom 0,2 ml otopine ljudskog serumskog albumina od 200 mg/ml (20%).

Kada se razrijedi u 5%-tnoj otopini glukoze, Accofil je kompatibilan sa staklom i raznim vrstama plastike, uključujući PVC, poliolefin (kopolimer polipropilena i polietilena) i polipropilen.

Nakon razrjeđivanja

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđene otopine za infuziju u primjeni u trajanju od 30 sati na temperaturi od $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$. S mikrobiološkog stajališta, lijek je potrebno odmah primijeniti. Ako se ne primjeni odmah, trajanje i uvjeti odgovornost su korisnika i normalno ne bi smjeli biti dulji od 30 sati na temperaturi od $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$, osim ako je razrijeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Uporaba napunjene štrcaljke sa sigurnosnim štitnikom za iglu

Sigurnosni štitnik za iglu prekriva iglu nakon injiciranja kako bi se spriječila ozljeda ubodom igle. To ne utječe na normalno funkcioniranje štrcaljke. Potisnite klip štrcaljke i **pritisnite ga snažno** pri kraju injiciranja kako biste potpuno ispraznili štrcaljku. Čvrsto držite kožu dok ne završite s injiciranjem. Držite štrcaljku mirno i polako podignite palac s glave klipa štrcaljke. Klip štrcaljke će se podići zajedno s Vašim palcem, a opruga će uvući iglu iz mjesta injiciranja u sigurnosni štitnik za iglu.

Uporaba napunjene štrcaljke bez sigurnosnog štitnika za iglu

Primijenite dozu prema standardnom protokolu.

Nemojte koristiti napunjenu štrcaljku ako vam je ispala na tvrdu površinu.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Accofil 48 MU/0,5 ml (0,96 mg/ml) otopina za injekciju/infuziju u napunjenoj štrcaljki filgrastim

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Accofil i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Accofil
3. Kako primjenjivati Accofil
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Accofil
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Accofil i za što se koristi

Što je Accofil

Accofil je čimbenik poticanja rasta bijelih krvnih stanica (čimbenik poticanja rasta granulocitnih kolonija) i pripada skupini lijekova koji se nazivaju citokini. Čimbenici rasta su proteini koji se prirodno proizvode u tijelu, ali se također mogu proizvesti biotehnologijom za upotrebu kao lijek. Accofil djeluje tako da potiče koštanu srž da proizvodi više bijelih krvnih stanica.

Smanjenje broja bijelih krvnih stanica (neutropenija) može se javiti iz nekoliko razloga. Ovo stanje smanjuje sposobnost Vašeg tijela da se bori protiv infekcija. Accofil potiče brzu proizvodnju novih bijelih stanica u koštanoj srži.

Accofil se može koristiti:

- za povećanje broja bijelih krvnih stanica nakon liječenja kemoterapijom radi sprječavanja infekcija
- za povećanje broja bijelih krvnih stanica nakon presađivanja koštane srži radi sprječavanja infekcija
- prije visokih doza kemoterapije kako bi koštana srž proizvela više matičnih stanica koje se mogu prikupiti te Vam se vratiti nakon liječenja. Mogu se uzeti od Vas ili od darivatelja. Matične stanice potom će se vratiti u koštanu srž i proizvoditi krvne stanice;
- za povećanje broja bijelih krvnih stanica ako patite od teške kronične neutropenije radi sprječavanja infekcija
- u bolesnika s uznapredovalom infekcijom HIV-om, jer pomaže smanjiti rizik od pojave infekcija.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Accofil

Nemojte primjenjivati Accofil

Ako ste alergični na filgrastim ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Accofil:

Obavijestite svog liječnika prije početka liječenja **ako imate**:

- anemiju srpastih stanica, jer Accofil može dovesti do krize srpastih stanica
- osteoporozu (oboljenje kostiju)

Odmah obavijestite svog liječnika tijekom liječenja Accofilom ako:

- osjetite bol u gornjem dijelu trbuha (abdomena), bol ispod lijeve strane prsnog koša ili na vrhu lijevog ramena (to mogu biti simptomi povećane slezene (splenomegalija) ili puknuće slezene).
- primijetite neuobičajeno krvarenje ili modrice (to mogu biti simptomi smanjenog broja trombocita u krvi [trombocitopenije]), uz smanjenu sposobnost zgrušavanja krvi.
- Vam se jave nagli simptomi alergije kao što su osip, svrbež ili koprivnjača na koži, oticanje lica, usana, jezika ili drugih dijelova tijela, nedostatak daha, piskanje pri disanju, otežano disanje, jer to mogu biti znakovi teške alergijske reakcije (preosjetljivost).
- dođe do pojave podbuhlosti lica ili gležnjeva, krvi u mokraći ili smeđe obojene mokraća ili ako primijetite da mokrite manje nego uobičajeno (glomerulonefritis).
- imate simptome upale aorte (velike krvne žile koja prenosi krv iz srca u tijelo), koja je zabilježena rijetko u oboljelih od raka i zdravih darivatelja. Simptomi mogu uključivati vrućicu, bol u trbuhu, malaksalost, bol u leđima i povišene upalne markere. Ako osjetite te simptome, obavijestite svog liječnika.

Gubitak reakcije na filgrastim

Ako dođe do gubitka reakcije ili ako ne bude moguće održati reakciju na liječenje filgrastimom, Vaš će liječnik ispitati razloge za to, kao i jeste li razvili protutijela koja neutraliziraju djelovanje filgrastima.

Možda će Vas Vaš liječnik htjeti pažljivo pratiti; pogledajte dio 4 upute o lijeku.

Ako ste bolesnik s teškom kroničnom neutropenijom, možete biti izloženi riziku od pojave raka krvi (leukemije, mijelodisplastičnog sindroma (MDS)). Trebate razgovarati sa svojim liječnikom o rizicima od pojave raka krvi i koje testove treba obaviti. Ako Vam se javi ili ako je vjerojatno da Vam se javi rak krvi, ne smijete uzimati Accofil, osim uz preporuku liječnika.

Ako ste darivatelj matičnih stanica, morate imati između 16 i 60 godina.

Budite posebno oprezni s drugim proizvodima koji stimuliraju bijele krvne stanice

Accofil spada u skupinu lijekova koji stimuliraju proizvodnju bijelih krvnih stanica. Vaš zdravstveni radnik uvijek treba evidentirati točan lijek koji koristite.

Drugi lijekovi i Accofil

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Accofil nije ispitan u trudnica ni dojilja.

Ne preporučuje se primjena lijeka Accofil tijekom trudnoće.

Važno je da obavijestite svog liječnika ako:

- ste trudni ili dojite;
- mislite da biste mogli biti trudni; ili
- namjeravate zatrudnjati.

Ako zatrudnite tijekom liječenja lijekom Accofil, obavijestite o tome svog liječnika.

Ako uzimate Accofil, morate prestati dojiti, osim ako Vam liječnik nije savjetovao drugačije.

Upravljanje vozilima i strojevima

Accofil može u manjoj mjeri utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Ovaj lijek može izazvati omaglicu. Preporučljivo je da pričekate i vidite kako se osjećate nakon uzimanja Accofila i prije upravljanja vozilima ili strojevima.

Accofil sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po napunjenoj štrcaljki, tj. zanemarive količine natrija.

Accofil sadrži sorbitol

Ovaj lijek sadrži 50 mg sorbitola u jednom ml. Sorbitol je izvor fruktoze. Ako Vi (ili Vaše dijete) imate(ima) nasljedno nepodnošenje fruktoze, rijetki genetski poremećaj, Vi (ili Vaše dijete) ne smijete(smije) primiti ovaj lijek. Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne mogu razgraditi fruktozu sadržanu u ovom lijeku, što može uzrokovati ozbiljne nuspojave.

Morate reći svom liječniku prije nego primite ovaj lijek ako Vi (ili Vaše dijete) imate(ima) nasljedno nepodnošenje fruktoze ili ako Vaše dijete više ne može konzumirati slatku hranu ili piće zbog pojave mučnine, povraćanja ili neugodnih nuspojava poput nadutosti, grčeva u trbuhu ili proljeva.

Alergija na prirodnu gumu (lateks). Poklopac igle na napunjenoj štrcaljki sadrži suhu prirodnu gumu (derivat lateksa), koja može uzrokovati alergijske reakcije.

3. Kako primjenjivati Accofil

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Doza Accofila koju trebate ovisit će o stanju zbog kojeg uzimate Accofil i o Vašoj tjelesnoj težini.

Kako se Accofil primjenjuje i koliko lijeka trebam uzeti?

Accofil se obično primjenjuje kao jedna svakodnevna injekcija koja se daje u potkožno tkivo (poznato pod nazivom „supkutana injekcija“). Također se može primjenjivati kao jedna svakodnevna spora injekcija u venu (poznato pod nazivom „intravenska infuzija“). Uobičajena doza varira ovisno o Vašoj bolesti i tjelesnoj težini. Liječnik će Vam reći koliko lijeka Accofil trebate primiti.

Bolesnici koji se podvrgavaju presađivanju koštane srži nakon kemoterapije:
Obično ćete primiti prvu dozu lijeka Accofil najmanje 24 sata nakon kemoterapije te najmanje 24 sata nakon presađivanja koštane srži.

Vi, ili osobe koje se brinu o vama, možete dobiti upute kako davati supkutane injekcije kako biste mogli nastaviti svoje liječenje od kuće. Međutim, to ne trebate pokušavati ako Vas liječnik nije prvo pravilno obučio.

Koliko ću dugo morati primjenjivati Accofil?

Accofil ćete morati primiti sve dok Vam se broj bijelih krvnih stanica ne normalizira. Redovito će se provoditi krvne pretrage radi praćenja broja bijelih krvnih stanica u Vašem tijelu. Liječnik će Vam reći koliko dugo morate primjenjivati Accofil.

Primjena u djece

Accofil se primjenjuje za liječenje djece koja primaju kemoterapiju ili imaju izrazito nizak broj bijelih krvnih stanica (neutropeniju). Doziranje u djece koja primaju kemoterapiju isto je kao i u odraslih.

Informacije za samostalno davanje injekcije

Ovaj dio sadrži informacije o tome kako možete sami sebi dati injekciju lijeka Accofil. Važno je da ne pokušavate dati injekciju sami sebi osim ako Vas o tome nisu posebno podučili Vaš liječnik ili medicinska sestra. Ako niste sigurni u postupak samostalnog davanja injekcije ili imate bilo kakvih pitanja, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri za pomoć.

Kako samostalno primijeniti injekciju lijeka Accofil?

Injekciju ćete si trebati dati u tkivo neposredno ispod kože. To je poznato kao supkutana (potkožna) injekcija. Injekcije ćete trebati primjenjivati svaki dan u približno isto vrijeme.

Oprema koju trebate

Da biste sami sebi dali potkožnu injekciju trebat ćete sljedeće:

- napunjenu štrcaljku lijeka Accofil;
- maramicu natopljenu alkoholom ili slično.

Što moram napraviti prije nego si dam potkožnu injekciju lijeka Accofil?

Držite poklopac na igli sve dok ne budete spremni za primjenu injekcije.

- Uzmite napunjenu štrcaljku lijeka Accofil iz hladnjaka.
- Provjerite rok valjanosti na naljepnici napunjene štrcaljke (EXP). Ne uzimajte lijek ako je istekao zadnji dan navedenog mjeseca ili ako je bio izvan hladnjaka dulje od 15 dana ili ako je na neki drugi način istekao.
- Provjerite izgled lijeka Accofil. Mora biti bistra i bezbojna tekućina. Ne smijete primijeniti lijek ako sadrži čestice.
- Za ugodniju primjenu injekcije, ostavite napunjenu štrcaljku stajati 30 minuta dok ne postigne sobnu temperaturu ili je držite u rukama nekoliko minuta. Ne zagrijavajte Accofil na bilo koji drugi način (na primjer, *ne* zagrijavajte ga u mikrovalnoj pećnici ili vrućoj vodi).
- **Temeljito operite ruke.**
- Pronađite udobno, dobro osvijetljeno mjesto i stavite sve što trebate tako da Vam je pri ruci
- (napunjenu štrcaljku lijeka Accofil i maramica natopljena alkoholom).

Kako pripremiti Accofil injekciju?

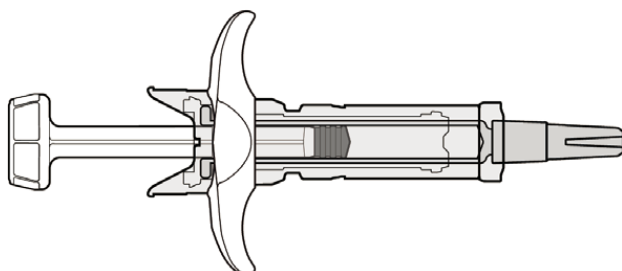
Prije nego primijenite injekciju lijeka Accofil morate učiniti sljedeće:

Nemojte koristiti napunjenu štrcaljku ako vam je ispala na tvrdnu površinu.

1. korak: Provjerite ispravnost sustava

Uvjerite se da je sustav netaknut / da nije oštećen. Nemojte koristiti lijek ako primijetite bilo kakvo oštećenje (kvar štrcaljke ili sigurnosnog štitnika za iglu) ili neučvršćene dijelove te ako se sigurnosni štitnik za iglu nalazi u sigurnosnom položaju prije uporabe, kako je prikazano na slici 9, jer to znači da je sustav već upotrijebljen. Općenito, lijek se ne smije primijeniti ako ne izgleda kao na slici 1. U tom slučaju bacite lijek u spremnik za biološki opasne tvari (za oštre predmete).

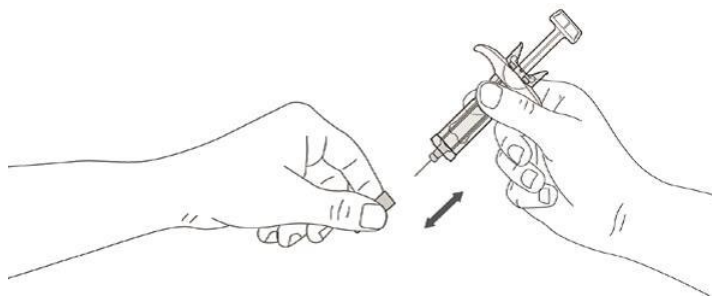
Slika 1



2. korak: Skinite zatvarač igle

1. Skinite zaštitni zatvarač kako je prikazano na slici 2. Držite tijelo sigurnosnog štitnika za iglu u jednoj ruci tako da kraj s iglom bude usmjeren od Vas i bez dodirivanja klipa štrcaljke. Ravnim povlačenjem skinite zatvarač drugom rukom. Nakon što skinete zatvarač igle, bacite ga u spremnik za biološki opasne tvari (za oštre predmete).
2. U napunjenoj štrcaljki možete opaziti mjehurić zraka. Ne morate istisnuti mjehurić zraka prije ubrizgavanja. Ubrizgavanje otopine sa mjehurićem zraka je bezopasno.
3. Štrcaljka može sadržavati više tekućine nego što Vam je potrebno. Koristite skalu na tijelu štrcaljke na sljedeći način da podesite odgovarajuću dozu lijeka Accofil koju Vam je propisao liječnik. Nepotrebnu tekućinu izbacite potiskujući klip do oznake broja (ml) na štrcaljki, koji odgovara propisanoj dozi.
4. Provjerite još jedanput da budete sigurni u točnu dozu lijeka Accofil u štrcaljki.
5. Sada možete upotrijebiti napunjenu štrcaljku.

Slika 2

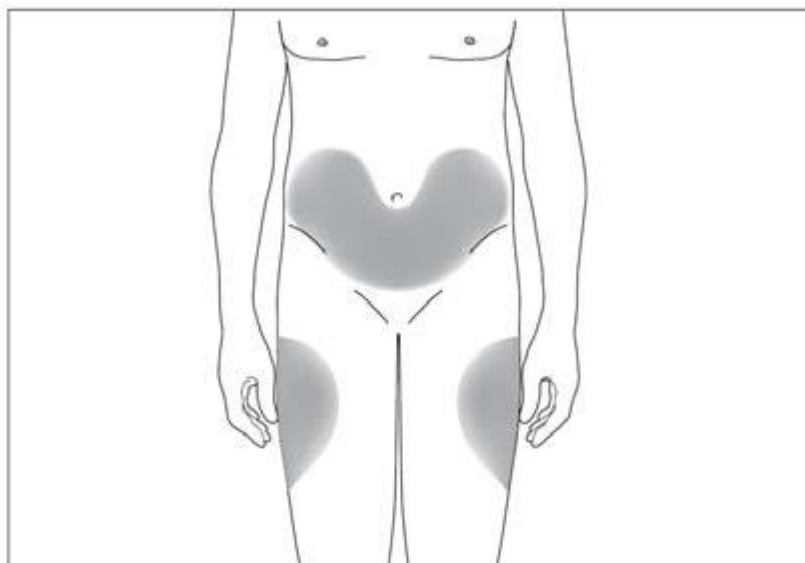


Na koje mjesto si moram dati injekciju?

Najprikladnija mjesta za samostalnu primjenu injekcije su:

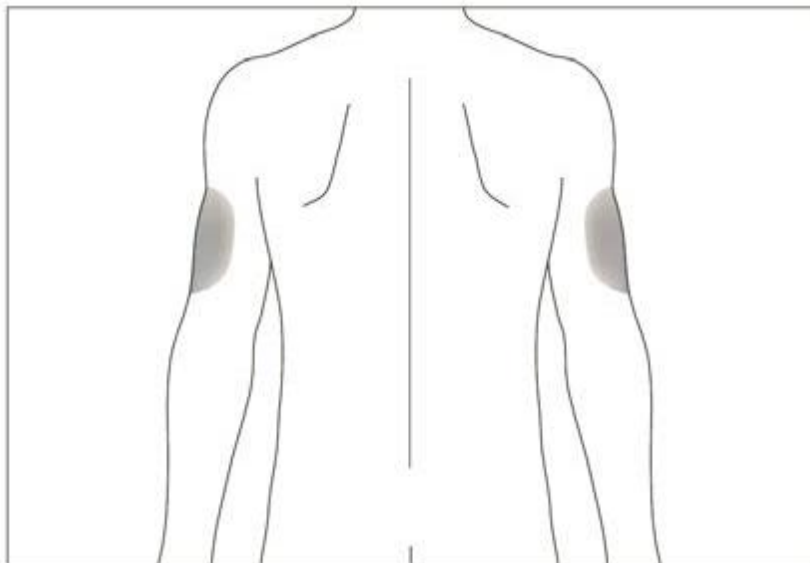
- gornji dio bedara; te
- trbuh, osim područja oko pupka (vidjeti sliku 3).

Slika 3



Ako Vam netko drugi daje injekciju, ona se može primijeniti i na stražnji dio nadlaktica (vidjeti sliku 4).

Slika 4



Bolje je mijenjati mjesto injiciranja svaki dan da se izbjegne osjetljivost (bol) na jednom mjestu primjene.

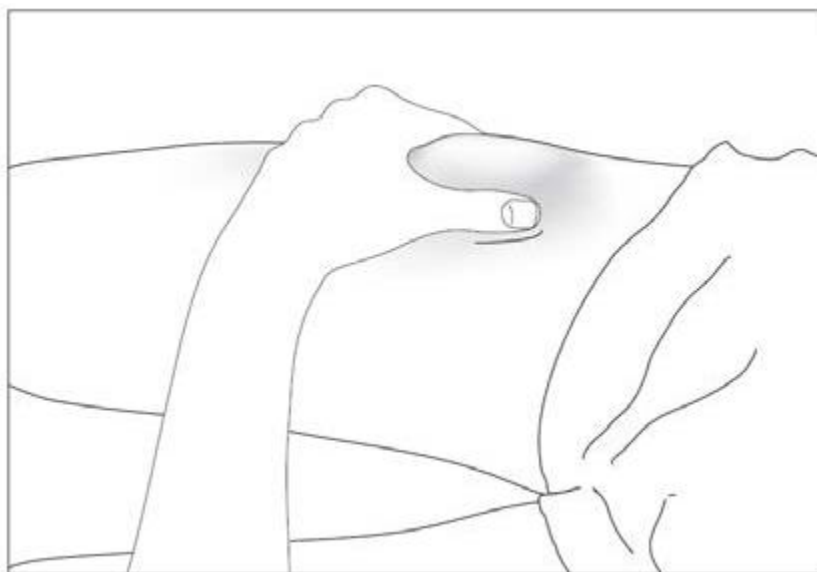
3. korak: Ubodite iglom

- Lagano jednom rukom primite kožu na mjestu primjene injekcije;
- Drugom rukom ubodite iglom na mjestu primjene injekcije bez dodirivanja glave klipa štrcaljke (pod kutom od 45 do 90 stupnjeva). (vidjeti slike 6 i 7).

Kako dati injekciju?

Dezinficirajte mjesto injiciranja maramicom natopljenom alkoholom te nakon toga uhvatite kožu između palca i kažiprsta, bez stiskanja (vidjeti sliku 5).

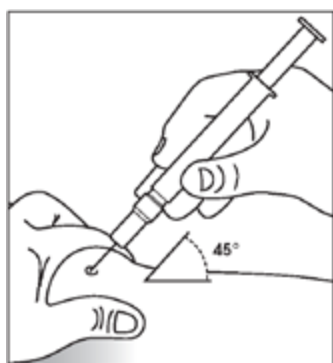
Slika 5



Napunjena štrcaljka bez sigurnosnog štitnika za iglu

- Uvedite iglu do kraja u kožu kako Vam je pokazala medicinska sestra ili liječnik (vidjeti sliku 6).
- Malo povucite klip kako biste provjerili da niste probili krvnu žilu. Ako ugledate krv u štrcaljki, izvucite iglu i ubodite na drugo mjesto.
- Uvijek držite nabor kože između prstiju te polako i jednoliko potiskujte klip dok ne primijenite cijelu dozu i dok se klip ne bude mogao dalje potisnuti. Nemojte otpustiti pritisak na klip!
- Ubrizgajte samo dozu koju Vam je liječnik rekao.
- Nakon ubrizgavanja tekućine izvucite iglu zadržavajući pritisak na klip i pustite nabor kože.
- Stavite iskorištenu štrcaljku u spremnik za odlaganje. Koristite svaku štrcaljku samo za jedno injektiranje.

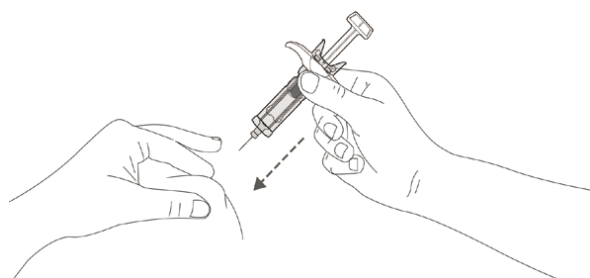
Slika 6



Napunjena štrcaljka sa sigurnosnim štitnikom za iglu

- Uvedite iglu do kraja u kožu kako Vam je pokazala medicinska sestra ili liječnik.
- Malo povucite klip kako biste provjerili da niste probili krvnu žilu. Ako ugledate krv u štrcaljki, izvucite iglu i ubodite na drugo mjesto. Slijedeći upute u nastavku ubrizgajte samo dozu koju Vam je liječnik propisao.

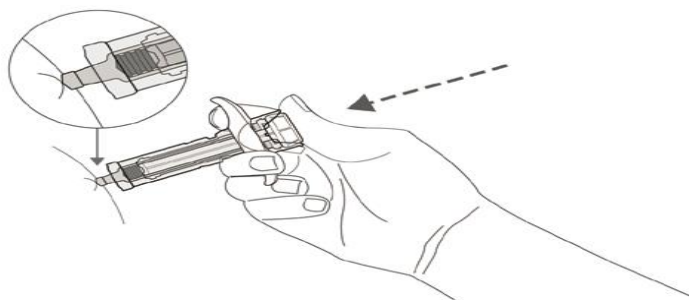
Slika 7



4. korak: Injektiranje

Stavite palac na glavu klipa štrcaljke. Potisnite klip štrcaljke i **pritisnite ga snažno** pri kraju injiciranja kako biste potpuno ispraznili štrcaljku (vidjeti sliku 8). Čvrsto držite kožu dok ne završite s injektiranjem.

Slika 8



5. korak: Zaštita od uboda iglom

Sigurnosni sustav aktivirat će se nakon što se klip štrcaljke potisne do kraja:

- Držite štrcaljku mirno i polako podignite palac s glave klipa štrcaljke;
- Klip štrcaljke će se podići zajedno s Vašim palcem, a opruga će uvući iglu iz mjesta injiciranja u sigurnosni štitnik za iglu (vidjeti sliku 9).

Slika 9



Zapamtite

Ako imate bilo kakvih problema, ne ustručavajte se obratiti se liječniku ili medicinskoj sestri za pomoć i savjet.

Zbrinjavanje upotrijebljenih štrcaljki

Sigurnosni štitnik za iglu sprječava ozljede ubodom igle nakon upotrebe, tako da nisu potrebne posebne mjere opreza prilikom odlaganja. Štrcaljku zbrinite prema uputama svog liječnika, medicinske sestre ili ljekarnika.

Ako primijenite više Accofila nego što ste trebali

Nemojte povećavati dozu koju Vam je liječnik odredio. Ako mislite da ste ubrizgali više Accofila nego što ste trebali, obratite se svom liječniku što je prije moguće.

Ako ste zaboravili primijeniti Accofil

Ako ste propustili injekciju ili ste ubrizgali premalu količinu lijeka, obratite se liječniku što je prije moguće. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite liječnika tijekom liječenja:

- ako dobijete alergijsku reakciju uključujući slabost, naglo sniženje krvnog tlaka, otežano disanje, oticanje lica (anafilaksija), kožni osip, osip sa svrbežom (urtikarija), oticanje lica, usana, usta, jezika ili grla (angioedem) i nedostatak zraka (dispneja).
- ako razvijete kašalj, vrućicu i otežano disanje (dispneja) jer to mogu biti znakovi akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS).
- ako dođe do ozljede bubrega (glomerulonefritis). Ozljeda bubrega zabilježena je u bolesnika koji su primali filgrastim. Odmah pozovite liječnika ako Vam se javi podbuhlost lica ili gležnjeva, krv u mokraći ili smeđe obojena mokraća ili ako primijetite da mokrite manje nego uobičajeno.
- ako osjetite bol u gornjem lijevom dijelu trbuha, bol ispod lijevog rebrenog luka ili bol u vrhu ramena, budući da to može biti povezano s tegobama sa slezenom (povećanje slezene (splenomegalija) ili puknuće slezene).
- ako se liječite zbog teške kronične neutropenije i imate krv u mokraći (hematuriju). Ako dobijete ovu nuspojavu ili se pronađu bjelančevine u mokraći (proteinurija), liječnik Vam može redovito raditi pretrage mokraće.
- ako imate jednu ili više od sljedećih nuspojava: oticanje ili podbuhlost, možebitno popraćeno rjeđom potrebom za mokrenjem, poteškoće s disanjem, oticanje u području abdomena i osjećaj sitosti uz opći osjećaj umora. Ovi simptomi obično nastupaju naglo.

Ovo mogu biti znaci poremećaja koji se naziva stanjem povećane kapilarne propusnosti, a koji uzrokuje prodiranje krvi iz malih krvnih žila u tjelesne šupljine i zahtijeva hitnu liječničku intervenciju.

- ako imate bilo koju kombinaciju sljedećih simptoma:
 - vrućica, drhtanje ili osjećaj velike hladnoće, ubrzani otkucaji srca, smetenost ili dezorijentiranost, nedostatak zraka, jaka bol ili nelagoda te vlažna ili znojna koža.

Ovo mogu biti simptomi stanja koje se naziva „sepsa“ (također poznato kao „trovanje krvi“), teške infekcije koja izaziva upalni odgovor cijelog organizma i može biti opasna po život te zahtijeva hitnu liječničku pomoć.

Česta nuspojava Accofila je bol u mišićima i kostima (mišićno-koštana bol), koji se može ublažiti uzimanjem uobičajenih lijekova protiv bolova (analgetika). U bolesnika kojima će se presaditi matične stanice ili koštana srž može se razviti reakcija presatka protiv primatelja (GvHD) – to je reakcija stanica darivatelja protiv bolesnika koji prima presadak; znakovi i simptomi uključuju osip na dlanovima ili tabanima te čireve i ranice u ustima, crijevima, jetri, koži ili očima, plućima, rodnici i zgobovima.

U zdravih darivatelja matičnih stanica može doći do povećanja broja bijelih krvnih stanica (leukocitoza) i smanjenja broja trombocita, što smanjuje sposobnost zgrušavanja krvi (trombocitopenija); Vaš liječnik će pažljivo pratiti ove znakove.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- povraćanje
- mučnina
- neuobičajen gubitak ili prorjeđivanje kose (alopecija)
- umor
- bolnost i oticanje sluznice probavnog trakta koja se proteže od usta do čmara (upala sluznice)
- smanjenje broja trombocita što smanjuje sposobnost zgrušavanja krvi (trombocitopenija)
- sniženi broj crvenih krvnih stanica (anemija)
- vrućica (pireksija)
- glavobolja
- proljev

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- upala dišnih puteva u plućima (bronhitis)
- infekcija gornjih dišnih puteva
- infekcija mokraćnog sustava
- smanjen apetit
- problemi sa spavanjem (nesanica)
- omaglica
- smanjena osjetljivost, posebno kože (hipoesteziya)
- trnci ili utrnulost ruku ili stopala (paresteziya)
- nizak krvni tlak (hipotenzija)
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- kašalj
- iskašljavanje krvi (hemoptiza)
- bol u ustima i grlu (orofaringealna bol)
- krvarenje iz nosa (epistaksa)
- zatvor
- bol u području usta
- povećanje jetre (hepatomegalija)
- osip
- crvenilo kože (eritem)
- mišićni grčevi
- bol prilikom mokrenja (dizurija)
- bol u prsnom košu
- bol
- opća slabost (astenija)
- opće loše osjećanje (malaksalost)
- oticanje ruku i stopala (periferni edem)
- povišene vrijednosti određenih enzima u krvi
- promjene rezultata krvnih pretraga
- transfuzijska reakcija

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- povećanje broja bijelih krvnih stanica (leukocitoza)
- alergijska reakcija (preosjetljivost)
- odbacivanje presađene koštane srži (bolest presatka protiv primatelja)
- visoke razine mokraćne kiseline u krvi, koje mogu dovesti do gihta (hiperuricemija) (povišena mokraćna kiselina u krvi)
- oštećenje jetre uzrokovano začepljenjem malih vena u jetri (venookluzivna bolest)
- pluća ne funkcioniraju kako bi trebala, uzrokujući nedostatak zraka (respiratorno zatajenje)
- oticanje i/ili tekućina u plućima (plućni edem)
- abnormalni rendgenski nalaz pluća (infiltracija pluća)
- krvarenje iz pluća (plućna hemoragija)
- smanjena apsorpcija kisika u plućima (hipoksija)
- osip s kvržicama na koži (makulopapularni osip)
- bolest koja uzrokuje smanjenje gustoće kostiju, zbog čega postaju slabije, krhkije i sklonije nastajanju prijeloma (osteoporoza)
- reakcija na mjestu primjene injekcije

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- upala aorte (velika krvna žila koja prenosi krv iz srca u tijelo), vidjeti dio 2.
- teški bolovi u kostima, prsnom košu, crijevima ili zglobovima (anemija srpastih stanica s krizom)
- iznenadna životno opasna alergijska reakcija (anafilaktička reakcija)
- bol i oticanje zglobova, slično gihtu (pseudogiht)

- promjene u načinu na koji tijelo regulira tekućinu u tijelu, koje mogu dovesti do otečenosti (poremećaj volumena tekućine)
- upala krvnih žila kože (kožni vaskulitis)
- odignute, bolne promjene tamnoljubičaste boje na udovima i ponekad licu i vratu, s vrućicom (Sweetsov sindrom)
- pogoršanje reumatoidnog artritisa
- neuobičajene promjene u mokraći
- smanjenje gustoće kostiju
- stvaranje krvnih stanica izvan koštane srži (ekstramedularna hematopoeza).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Accofil

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na vanjskoj kutiji i na napunjenoj štrcaljki iza oznake „Rok valjanosti“ / „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.

Štrcaljka se može izvaditi iz hladnjaka i ostaviti na sobnoj temperaturi (ali ne na temperaturi iznad 25 °C) jednokratno u razdoblju od najviše 15 dana, ne dulje od naznačenog roka valjanosti. Na kraju tog razdoblja, lijek se ne smije vratiti u hladnjak, nego ga je potrebno zbrinuti.

Napunjenu štrcaljku čuvati u kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Nemojte koristiti Accofil ako primijetite da je otopina zamućena, da je promijenila boju ili sadrži čestice.

Nemojte stavljati poklopac natrag na korištene igle, jer se možete slučajno ubosti. Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Accofil sadrži

- Djelatna tvar je filgrastim. Svaka napunjena štrcaljka sadrži 48 MU (480 mikrograma) filgrastima u 0,5 ml, što odgovara koncentraciji od 0,96 mg/ml.
- Drugi sastojci su acetatna kiselina, natrijev hidroksid, sorbitol (E420), polisorbit 80 i voda za injekcije.

Kako Accofil izgleda i sadržaj pakiranja

Accofil je bistra bezbojna otopina za injekciju ili infuziju u napunjenoj štrcaljki s iglom za injekciju, s označenim mjernim oznakama 1/40 od 0,1 ml do 1 ml na tijelu štrcaljke. Svaka napunjena štrcaljka sadrži 0,5 ml otopine.

Accofil je dostupan u pakiranjima koja sadrže 1, 3, 5, 7 ili 10 napunjenih štrcaljki sa ili bez ugrađenog sigurnosnog štitnika za iglu i maramicama natopljenim alkoholom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL /
NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES

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

EL
Win Medica A.E.
Tel.: +30 210 7488 821

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>

Sljedeće informacije namijenjene su samo liječnicima i zdravstvenim radnicima:

Accofil ne sadrži konzervanse. Zbog moguće mikrobiološke kontaminacije, štrcaljke s lijekom Accofil namijenjene su samo za jednokratnu primjenu.

Nehotično izlaganje temperaturama zamrzavanja do 48 sati ne utječe na stabilnost lijeka Accofil. Ako je izlaganje duže od 48 sati ili ako je lijek Accofil smrzan više od jednog puta, NE smije se upotrijebiti.

U cilju poboljšanja praćenja čimbenika poticanja rasta kolonije granulocita, naziv lijeka (Accofil) i broj serije primijenjenog lijeka treba se jasno zabilježiti u pacijentov karton.

Accofil se ne smije razrjeđivati s otopinom natrijeva klorida. Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim niže navedenih. Razrijeđeni filgrastim se može adsorbirati na staklo i plastični materijal, osim ako se ne razrijedi kako je niže navedeno.

Ako je potrebno, Accofil se može razrijediti u 5%-tnoj otopini glukoze. Nikako se ne preporučuje razrjeđivanje do konačne koncentracije manje od 0,2 MU (2 µg) po ml.

Otopinu treba vizualno pregledati prije uporabe. Smije se primijeniti samo bistru otopinu koja ne sadrži čestice.

Za pacijente koji se liječe filgrastimom razrijeđenim do koncentracije manje od 1,5 MU (15 µg) po ml, potrebno je dodati ljudski serumski albumin (HSA) do konačne koncentracije od 2 mg/ml. Primjer: U konačnom volumenu injekcije od 20 ml, ukupnu dozu filgrastima manju od 30 MU (300 µg) treba dati s dodatkom 0,2 ml otopine ljudskog serumskog albumina od 200 mg/ml (20%).

Kada se razrijedi u 5%-tnoj otopini glukoze, Accofil je kompatibilan sa staklom i raznim vrstama plastike, uključujući PVC, poliolefin (kopolimer polipropilena i polietilena) i polipropilen.

Nakon razrjeđivanja:

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđene otopine za infuziju u primjeni u trajanju od 30 sati na temperaturi od 25 °C ± 2 °C. S mikrobiološkog stajališta, lijek je potrebno odmah primijeniti. Ako se ne primjeni odmah, trajanje i uvjeti odgovornost su korisnika i normalno ne bi smjeli biti dulji od 30 sati na temperaturi od 25 °C ± 2 °C, osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Uporaba napunjene štrcaljke sa sigurnosnim štitnikom za iglu

Sigurnosni štitnik za iglu prekriva iglu nakon injiciranja kako bi se spriječila ozljeda ubodom igle. To ne utječe na normalno funkcioniranje štrcaljke. Potisnite klip štrcaljke i **pritisnite ga snažno pri kraju** injiciranja kako biste potpuno ispraznili štrcaljku. Čvrsto držite kožu dok ne završite s injiciranjem. Držite štrcaljku mirno i polako podignite palac s glave klipa štrcaljke. Klip štrcaljke će se podići zajedno s Vašim palcem, a opruga će uvući iglu iz mjesta injiciranja u sigurnosni štitnik za iglu.

Uporaba napunjene štrcaljke bez sigurnosnog štitnika za iglu

Primijenite dozu prema standardnom protokolu.

Nemojte koristiti napunjenu štrcaljku ako vam je ispala na tvrdu površinu.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Accofil 12 MU/0,2 ml (0,6 mg/ml) otopina za injekciju/infuziju u napunjenoj štrcaljki filgrastim

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Accofil i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Accofil
3. Kako primjenjivati Accofil
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Accofil
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Accofil i za što se koristi

Što je Accofil

Accofil je čimbenik poticanja rasta bijelih krvnih stanica (čimbenik poticanja rasta granulocitnih kolonija) i pripada skupini lijekova koji se nazivaju citokini. Čimbenici rasta su proteini koji se prirodno proizvode u tijelu, ali se također mogu proizvesti biotehnologijom za upotrebu kao lijek. Accofil djeluje tako da potiče koštanu srž da proizvodi više bijelih krvnih stanica.

Smanjenje broja bijelih krvnih stanica (neutropenija) može se javiti iz nekoliko razloga. Ovo stanje smanjuje sposobnost Vašeg tijela da se bori protiv infekcija. Accofil potiče brzu proizvodnju novih bijelih stanica u koštanoj srži.

Accofil se može koristiti:

- za povećanje broja bijelih krvnih stanica nakon liječenja kemoterapijom radi sprječavanja infekcija
- za povećanje broja bijelih krvnih stanica nakon presađivanja koštane srži radi sprječavanja infekcija
- prije visokih doza kemoterapije kako bi koštana srž proizvela više matičnih stanica koje se mogu prikupiti te Vam se vratiti nakon liječenja. Mogu se uzeti od Vas ili od darivatelja. Matične stanice potom će se vratiti u koštanu srž i proizvoditi krvne stanice;
- za povećanje broja bijelih krvnih stanica ako patite od teške kronične neutropenije radi sprječavanja infekcija
- u bolesnika s uznapredovalom infekcijom HIV-om, jer pomaže smanjiti rizik od pojave infekcija.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Accofil

Nemojte primjenjivati Accofil

- Ako ste alergični na filgrastim ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Accofil:

Obavijestite svog liječnika prije početka liječenja **ako imate**:

- anemiju srpastih stanica, jer Accofil može dovesti do krize srpastih stanica
- osteoporozi (oboljenje kostiju)

Odmah obavijestite svog liječnika tijekom liječenja Accofilom ako:

- osjetite bol u gornjem dijelu trbuha (abdomena), bol ispod lijeve strane prsnog koša ili na vrhu lijevog ramena (to mogu biti simptomi povećane slezene (splenomegalija) ili puknuće slezene).
- primijetite neuobičajeno krvarenje ili modrice (to mogu biti simptomi smanjenog broja trombocita u krvi [trombocitopenije]), uz smanjenu sposobnost zgrušavanja krvi.
- Vam se jave nagli simptomi alergije kao što su osip, svrbež ili koprivnjača na koži, oticanje lica, usana, jezika ili drugih dijelova tijela, nedostatak daha, piskanje pri disanju ili otežano disanje, jer to mogu biti znakovi teške alergijske reakcije (preosjetljivosti).
- dođe do pojave podbuhlosti lica ili gležnjeva, krvi u mokraći ili smeđe obojene mokraće ili ako primijetite da mokrite manje nego uobičajeno (glomerulonefritis).
- imate simptome upale aorte (velike krvne žile koja prenosi krv iz srca u tijelo), koja je zabilježena rijetko u oboljelih od raka i zdravih darivatelja. Simptomi mogu uključivati vrućicu, bol u trbuhu, malaksalost, bol u leđima i povišene upalne markere. Ako osjetite te simptome, obavijestite svog liječnika.

Gubitak reakcije na filgrastim

Ako dođe do gubitka reakcije ili ako ne bude moguće održati reakciju na liječenje filgrastimom, Vaš će liječnik ispitati razloge za to, kao i jeste li razvili protutijela koja neutraliziraju djelovanje filgrastima.

Možda će Vas Vaš liječnik htjeti pažljivo pratiti; pogledajte dio 4 upute o lijeku.

Ako ste bolesnik s teškom kroničnom neutropenijom, možete biti izloženi riziku od pojave raka krvi (leukemije, mijelodisplastičnog sindroma (MDS)). Trebate razgovarati sa svojim liječnikom o rizicima od pojave raka krvi i koje testove treba obaviti. Ako Vam se javi ili ako je vjerojatno da Vam se javi rak krvi, ne smijete uzimati Accofil, osim uz preporuku liječnika.

Ako ste darivatelj matičnih stanica, morate imati između 16 i 60 godina.

Budite posebno oprezni s drugim proizvodima koji stimuliraju bijele krvne stanice

Accofil spada u skupinu lijekova koji stimuliraju proizvodnju bijelih krvnih stanica. Vaš zdravstveni radnik uvijek treba evidentirati točan lijek koji koristite.

Drugi lijekovi i Accofil

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Accofil nije ispitan u trudnica ni dojilja.

Ne preporučuje se primjena lijeka Accofil tijekom trudnoće.

Važno je da obavijestite svog liječnika ako:

- ste trudni ili dojite;
- mislite da biste mogli biti trudni; ili

- namjeravate zatrudnjeti.

Ako zatrudnite tijekom liječenja lijekom Accofil, obavijestite o tome svog liječnika.

Ako uzimate Accofil, morate prestati dojiti, osim ako Vam liječnik nije savjetovao drugačije.

Upravljanje vozilima i strojevima

Accofil može u manjoj mjeri utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Ovaj lijek može izazvati omaglicu. Preporučljivo je da pričekate i vidite kako se osjećate nakon uzimanja Accofila i prije upravljanja vozilima ili strojevima.

Accofil sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po napunjenoj štrcaljki, tj. zanemarive količine natrija.

Accofil sadrži sorbitol

Ovaj lijek sadrži 50 mg sorbitola u jednom ml. Sorbitol je izvor fruktoze. Ako Vi (ili Vaše dijete) imate(ima) nasljedno nepodnošenje fruktoze, rijetki genetski poremećaj, Vi (ili Vaše dijete) ne smijete(smije) primiti ovaj lijek. Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne mogu razgraditi fruktozu sadržanu u ovom lijeku, što može uzrokovati ozbiljne nuspojave.

Morate reći svom liječniku prije nego primite ovaj lijek ako Vi (ili Vaše dijete) imate(ima) nasljedno nepodnošenje fruktoze ili ako Vaše dijete više ne može konzumirati slatku hranu ili piće zbog pojave mučnine, povraćanja ili neugodnih nuspojava poput nadutosti, grčeva u trbuhu ili proljeva.

Alergija na prirodnu gumu (lateks). Poklopac igle na napunjenoj štrcaljki sadrži suhu prirodnu gumu (derivat lateksa), koja može uzrokovati alergijske reakcije.

3. Kako primjenjivati Accofil

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Doza Accofila koju trebate ovisit će o stanju zbog kojeg uzimate Accofil i o Vašoj tjelesnoj težini.

Kako se Accofil primjenjuje i koliko lijeka trebam uzeti?

Accofil se obično primjenjuje kao jedna svakodnevna injekcija koja se daje u potkožno tkivo (poznato pod nazivom „supkutana injekcija“). Također se može primjenjivati kao jedna svakodnevna spora injekcija u venu (poznato pod nazivom „intravenska infuzija“). Uobičajena doza varira ovisno o Vašoj bolesti i tjelesnoj težini. Liječnik će Vam reći koliko lijeka Accofil trebate primiti.

Bolesnici koji se podvrgavaju presađivanju koštane srži nakon kemoterapije:

Obično ćete primiti prvu dozu lijeka Accofil najmanje 24 sata nakon kemoterapije te najmanje 24 sata nakon presađivanja koštane srži.

Vi, ili osobe koje se brinu o vama, možete dobiti upute kako davati supkutane injekcije kako biste mogli nastaviti svoje liječenje od kuće. Međutim, to ne trebate pokušavati ako Vas liječnik nije prvo pravilno obučio.

Koliko ću dugo morati primjenjivati Accofil?

Accofil ćete morati primati sve dok Vam se broj bijelih krvnih stanica ne normalizira. Redovito će se provoditi krvne pretrage radi praćenja broja bijelih krvnih stanica u Vašem tijelu. Liječnik će Vam reći koliko dugo morate primjenjivati Accofil.

Primjena u djece

Accofil se primjenjuje za liječenje djece koja primaju kemoterapiju ili imaju izrazito nizak broj bijelih krvnih stanica (neutropeniju). Doziranje u djece koja primaju kemoterapiju isto je kao i u odraslih.

Informacije za samostalno davanje injekcije

Ovaj dio sadrži informacije o tome kako možete sami sebi dati injekciju lijeka Accofil. Važno je da ne pokušavate dati injekciju sami sebi osim ako Vas o tome nisu posebno podučili Vaš liječnik ili medicinska sestra. Ako niste sigurni u postupak samostalnog davanja injekcije ili imate bilo kakvih pitanja, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri za pomoć.

Kako samostalno primijeniti injekciju lijeka Accofil?

Injekciju ćete si trebati dati u tkivo neposredno ispod kože. To je poznato kao supkutana (potkožna) injekcija. Injekcije ćete trebati primjenjivati svaki dan u približno isto vrijeme.

Oprema koju trebate

Da biste sami sebi dali potkožnu injekciju trebat ćete sljedeće:

- napunjenu štrcaljku lijeka Accofil;
- maramicu natopljenu alkoholom ili slično.

Što moram napraviti prije nego si dam potkožnu injekciju lijeka Accofil?

Držite poklopac na igli sve dok ne budete spremni za primjenu injekcije.

- a. Uzmite napunjenu štrcaljku lijeka Accofil iz hladnjaka.
- b. Provjerite rok valjanosti na naljepnici napunjene štrcaljke (EXP). Ne uzimajte lijek ako je istekao zadnji dan navedenog mjeseca ili ako je bio izvan hladnjaka dulje od 15 dana ili ako je na neki drugi način istekao.
- c. Provjerite izgled lijeka Accofil. Mora biti bistra i bezbojna tekućina. Ne smijete primijeniti lijek ako sadrži čestice.
- d. Za ugodniju primjenu injekcije, ostavite napunjenu štrcaljku stajati 30 minuta dok ne postigne sobnu temperaturu ili je držite u rukama nekoliko minuta. Ne zagrijavajte Accofil na bilo koji drugi način (na primjer, *ne* zagrijavajte ga u mikrovalnoj pećnici ili vrućoj vodi).
- e. **Temeljito operite ruke.**
- f. Pronađite udobno, dobro osvijetljeno mjesto i stavite sve što trebate tako da Vam je pri ruci (napunjenu štrcaljku lijeka Accofil i maramicu natopljenu alkoholom).

Kako pripremiti Accofil injekciju?

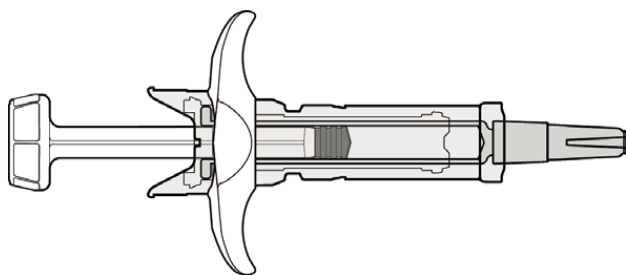
Prije nego primijenite injekciju lijeka Accofil morate učiniti sljedeće:

Nemojte koristiti napunjenu štrcaljku ako vam je ispala na tvrdu površinu.

1. korak: Provjerite ispravnost sustava

Uvjerite se da je sustav netaknut / da nije oštećen. Nemojte koristiti lijek ako primijetite bilo kakvo oštećenje (kvar štrcaljke ili sigurnosnog štitnika za iglu) ili neučvršćene dijelove te ako se sigurnosni štitnik za iglu nalazi u sigurnosnom položaju prije uporabe, kako je prikazano na slici 9, jer to znači da je sustav već upotrijebljen. Općenito, lijek se ne smije primijeniti ako ne izgleda kao na slici 1. U tom slučaju bacite lijek u spremnik za biološki opasne tvari (za oštre predmete).

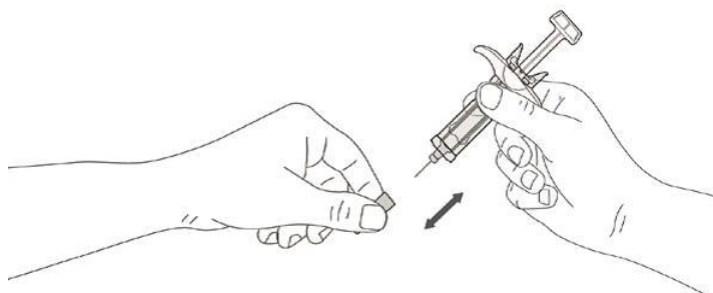
Slika 1



2. korak: Skinite zatvarač igle

1. Skinite zaštitni zatvarač kako je prikazano na slici 2. Držite tijelo sigurnosnog štitnika za iglu u jednoj ruci tako da kraj s iglom bude usmjeren od Vas i bez dodirivanja klipa štrcaljke. Ravnim povlačenjem skinite zatvarač drugom rukom. Nakon što skinete zatvarač igle, bacite ga u spremnik za biološki opasne tvari (za oštre predmete).
2. U napunjenoj štrcaljki možete opaziti mjehurić zraka. Ne morate istisnuti mjehurić zraka prije ubrizgavanja. Ubrižgavanje otopine sa mjehurićem zraka je bezopasno.
3. Štrcaljka može sadržavati više tekućine nego što Vam je potrebno. Koristite skalu na tijelu štrcaljke na sljedeći način da podesite odgovarajuću dozu lijeka Accofil koju Vam je propisao liječnik. Nepotrebnu tekućinu izbacite potiskujući klip do oznake broja (ml) na štrcaljki, koji odgovara propisanoj dozi.
4. Provjerite još jedanput da budete sigurni u točnu dozu lijeka Accofil u štrcaljki.
5. Sada možete upotrijebiti napunjenu štrcaljku.

Slika 2

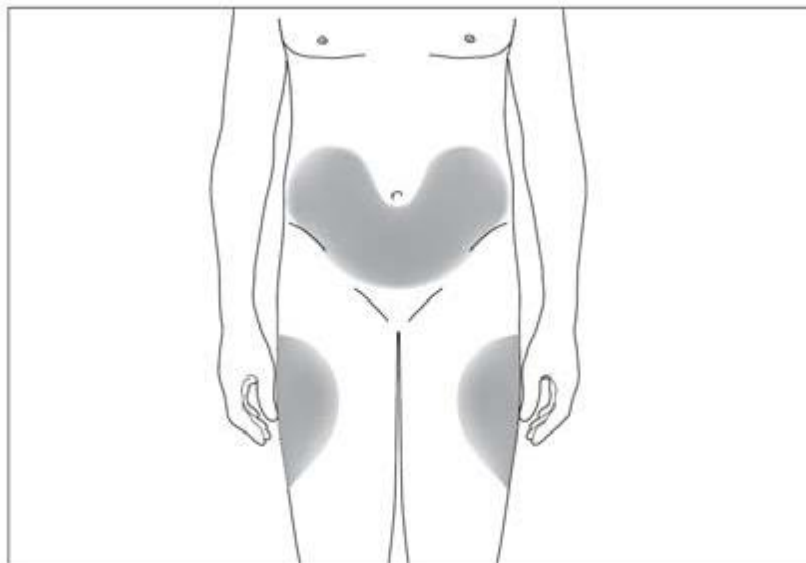


Na koje mjesto si moram dati injekciju?

Najprikladnija mjesta za samostalnu primjenu injekcije su:

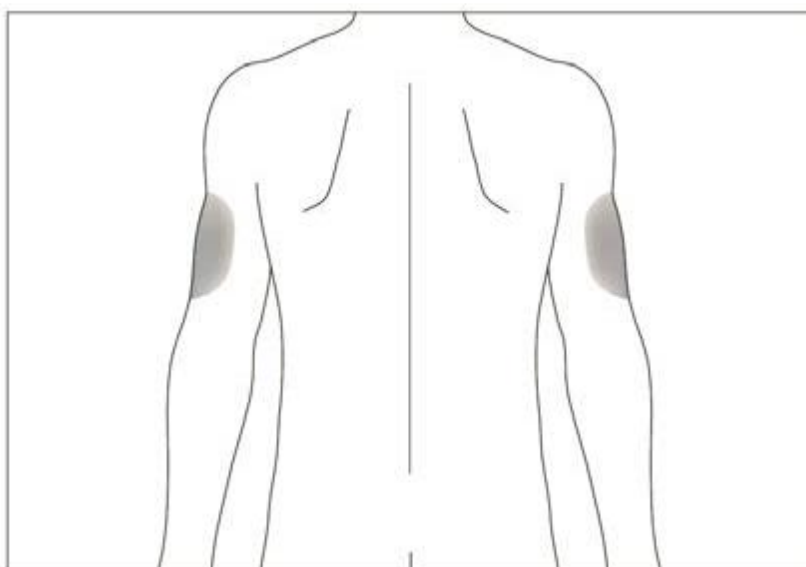
- gornji dio bedara; te
- trbuh, osim područja oko pupka (vidjeti sliku 3).

Slika 3



Ako Vam netko drugi daje injekciju, ona se može primijeniti i na stražnji dio nadlaktica (vidjeti sliku 4).

Slika 4



Bolje je mijenjati mjesto injiciranja svaki dan da se izbjegne osjetljivost (bol) na jednom mjestu primjene.

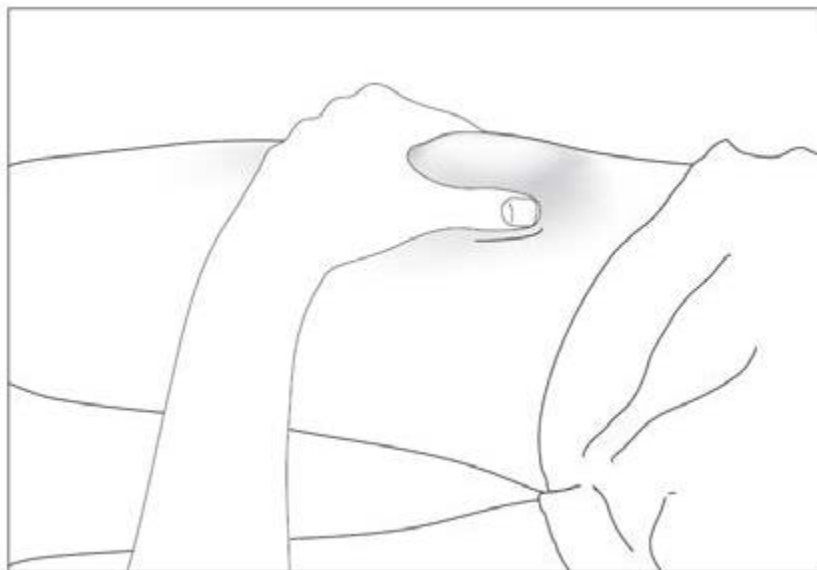
3. korak: Ubodite iglom

- Lagano jednom rukom primite kožu na mjestu primjene injekcije;
- Drugom rukom ubodite iglom na mjestu primjene injekcije bez dodirivanja glave klipa štrcaljke (pod kutom od 45 do 90 stupnjeva). (vidjeti slike 6 i 7).

Kako dati injekciju?

Dezinficirajte mjesto injiciranja maramicom natopljenom alkoholom te nakon toga uhvatite kožu između palca i kažiprsta, bez stiskanja (vidjeti sliku 5).

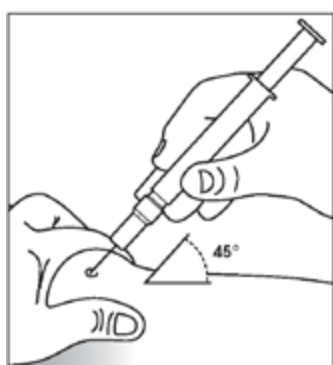
Slika 5



Napunjena štrcaljka bez sigurnosnog štitnika za iglu

- a. Uvedite iglu do kraja u kožu kako Vam je pokazala medicinska sestra ili liječnik (vidjeti sliku 6).
- b. Malo povucite klip kako biste provjerili da niste probili krvnu žilu. Ako ugledate krv u štrcaljki, izvucite iglu i ubodite na drugo mjesto.
- c. Uvijek držite nabor kože između prstiju te polako i jednolike potiskujte klip dok ne primijenite cijelu dozu i dok se klip ne bude mogao dalje potisnuti. Nemojte otpustiti pritisak na klip!
- d. Ubrizgajte samo dozu koju Vam je liječnik rekao.
- e. Nakon ubrizgavanja tekućine izvucite iglu zadržavajući pritisak na klip i pustite nabor kože.
- f. Stavite iskorištenu štrcaljku u spremnik za odlaganje. Koristite svaku štrcaljku samo za jedno injektiranje.

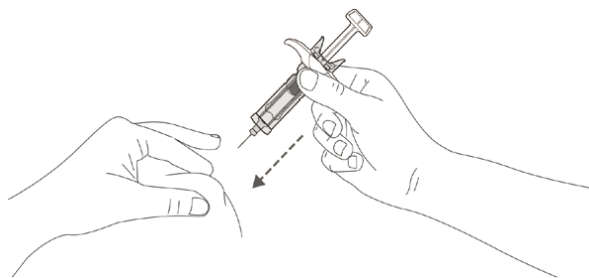
Slika 6



Napunjena štrcaljka sa sigurnosnim štitnikom za iglu

- Uvedite iglu do kraja u kožu kako Vam je pokazala medicinska sestra ili liječnik.
- Malo povucite klip kako biste provjerili da niste probili krvnu žilu. Ako ugledate krv u štrcaljki, izvucite iglu i ubodite na drugo mjesto.
- Slijedeći upute u nastavku ubrizgajte samo dozu koju Vam je liječnik propisao.

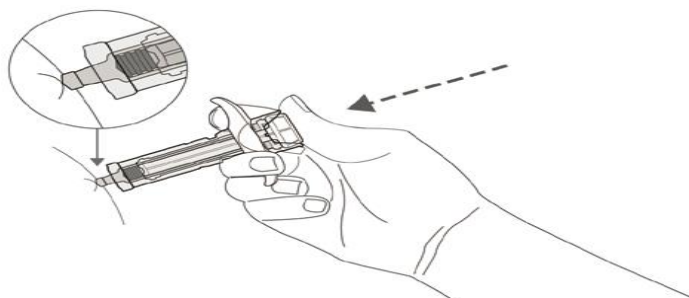
Slika 7



4. korak: Injektiranje

Stavite palac na glavu klipa štrcaljke. Potisnite klip štrcaljke i **pritisnite ga snažno** pri kraju injiciranja kako biste potpuno ispraznili štrcaljku (vidjeti sliku 8). Čvrsto držite kožu dok ne završite s injektiranjem.

Slika 8



5. korak: Zaštita od uboda iglom

Sigurnosni sustav aktivirat će se nakon što se klip štrcaljke potisne do kraja:

- Držite štrcaljku mirno i polako podignite palac s glave klipa štrcaljke;
- Klip štrcaljke će se podići zajedno s Vašim palcem, a opruga će uvući iglu iz mjesta injiciranja u sigurnosni štitnik za iglu (vidjeti sliku 9).

Slika 9



Zapamtite

Ako imate bilo kakvih problema, ne ustručavajte se obratiti se liječniku ili medicinskoj sestri za pomoć i savjet.

Zbrinjavanje upotrijebljenih štrcaljki

Sigurnosni štitnik za iglu sprječava ozljede ubodom igle nakon upotrebe, tako da nisu potrebne posebne mjere opreza prilikom odlaganja. Štrcaljku zbrinite prema uputama svog liječnika, medicinske sestre ili ljekarnika.

Ako primijenite više Accofila nego što ste trebali

Nemojte povećavati dozu koju Vam je liječnik odredio. Ako mislite da ste ubrizgali više Accofila nego što ste trebali, obratite se svom liječniku što je prije moguće.

Ako ste zaboravili primijeniti Accofil

Ako ste propustili injekciju ili ste ubrizgali premalu količinu lijeka, obratite se liječniku što je prije moguće. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite liječnika tijekom liječenja:

- ako dobijete alergijsku reakciju uključujući slabost, naglo sniženje krvnog tlaka, otežano disanje, oticanje lica (anafilaksija), kožni osip, osip sa svrbežom (urtikarija), oticanje lica, usana, usta, jezika ili grla (angioedem) i nedostatak zraka (dispneja).
- ako razvijete kašalj, vrućicu i otežano disanje (dispneja) jer to mogu biti znakovi akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS).
- ako dođe do ozljede bubrega (glomerulonefritis). Ozljeda bubrega zabilježena je u bolesnika koji su primali filgrastim. Odmah pozovite liječnika ako Vam se javi podbuhlost lica ili gležnjeva, krv u mokraći ili smeđe obojena mokraća ili ako primijetite da mokrite manje nego uobičajeno.
- ako osjetite bol u gornjem lijevom dijelu trbuha, bol ispod lijevog rebrenog luka ili bol u vrhu ramena, budući da to može biti povezano s tegobama sa slezenom (povećanje slezene (splenomegalija) ili puknuće slezene).
- ako se liječite zbog teške kronične neutropenije i imate krv u mokraći (hematurija). Ako dobijete ovu nuspojavu ili se pronađu bjelančevine u mokraći (proteinurija), liječnik Vam može redovito raditi pretrage mokraće.
- ako imate jednu ili više od sljedećih nuspojava: oticanje ili podbuhlost, možebitno popraćeno rjeđom potrebom za mokrenjem, poteškoće s disanjem, oticanje u području abdomena i osjećaj sitosti uz opći osjećaj umora. Ovi simptomi obično nastupaju naglo.

Ovo mogu biti znaci poremećaja koji se naziva stanjem povećane kapilarne propusnosti, a koji uzrokuje prodiranje krvi iz malih krvnih žila u tjelesne šupljine i zahtijeva hitnu liječničku intervenciju.

- ako imate bilo koju kombinaciju sljedećih simptoma:
 - vrućica, drhtanje ili osjećaj velike hladnoće, ubrzani otkucaji srca, smetenost ili dezorijentiranost, nedostatak zraka, jaka bol ili nelagoda te vlažna ili znojna koža.

Ovo mogu biti simptomi stanja koje se naziva „sepsa“ (također poznato kao „trovanje krvi“), teške infekcije koja izaziva upalni odgovor cijelog organizma i može biti opasna po život te zahtijeva hitnu liječničku pomoć.

Česta nuspojava Accofila je bol u mišićima i kostima (mišićno-koštana bol), koja se može ublažiti uzimanjem uobičajenih lijekova protiv bolova (analgetika). U bolesnika kojima će se presaditi matične stanice ili koštana srž može se razviti reakcija presatka protiv primatelja (GvHD) – to je reakcija stanica darivatelja protiv bolesnika koji prima presadak; znakovi i simptomi uključuju osip na dlanovima ili tabanima te čireve i ranice u ustima, crijevima, jetri, koži ili očima, plućima, rodnici i zgobovima.

U zdravih darivatelja matičnih stanica može doći do povećanja broja bijelih krvnih stanica (leukocitoza) i smanjenja broja trombocita, što smanjuje sposobnost zgrušavanja krvi (trombocitopenija); Vaš liječnik će pažljivo pratiti ove znakove.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- povraćanje
- mučnina
- neuobičajen gubitak ili prorjeđivanje kose (alopecija)
- umor
- bolnost i oticanje sluznice probavnog trakta koja se proteže od usta do anusa (upala sluznice)
- smanjenje broja trombocita što smanjuje sposobnost zgrušavanja krvi (trombocitopenija)
- sniženi broj crvenih krvnih stanica (anemija)
- vrućica (pireksija)
- glavobolja
- proljev

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- upala dišnih puteva u plućima (bronhitis)
- infekcija gornjih dišnih puteva
- infekcija mokraćnog sustava
- smanjen apetit
- problemi sa spavanjem (nesanica)
- omaglica
- smanjena osjetljivost, posebno kože (hipoestezija)
- trnci ili utrnulost ruku ili stopala (parestezija)
- nizak krvni tlak (hipotenzija)
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- kašalj
- iskašljavanje krvi (hemoptiza)
- bol u ustima i grlu (orofaringealna bol)
- krvarenje iz nosa (epistaksa)
- zatvor
- bol u području usta
- povećanje jetre (hepatomegalija)
- osip
- crvenilo kože (eritem)
- mišićni grčevi
- bol prilikom mokrenja (dizurija)
- bol u prsnom košu
- bol
- opća slabost (astenija)
- opće loše osjećanje (malaksalost)
- oticanje ruku i stopala (periferni edem)
- povišene vrijednosti određenih enzima u krvi
- promjene rezultata krvnih pretraga
- transfuzijska reakcija

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- povećanje broja bijelih krvnih stanica (leukocitoza)
- alergijska reakcija (preosjetljivost)
- odbacivanje presađene koštane srži (bolest presatka protiv primatelja)
- visoke razine mokraćne kiseline u krvi, koje mogu dovesti do gihta (hiperuricemija) (povišena mokraćna kiselina u krvi)
- oštećenje jetre uzrokovano začepljenjem malih vena u jetri (venookluzivna bolest)

- pluća ne funkcioniraju kako bi trebala, uzrokujući nedostatak zraka (respiratorno zatajenje)
- oticanje i/ili tekućina u plućima (plućni edem)
- abnormalni rendgenski nalaz pluća (infiltracija pluća)
- krvarenje iz pluća (plućna hemoragija)
- smanjena apsorpcija kisika u plućima (hipoksija)
- osip s kvržicama na koži (makulopapularni osip)
- bolest koja uzrokuje smanjenje gustoće kostiju, zbog čega postaju slabije, krhke i sklone nastajanju prijeloma (osteoporoza)
- reakcija na mjestu primjene injekcije

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- upala aorte (velika krvna žila koja prenosi krv iz srca u tijelo), vidjeti dio 2.
- teški bolovi u kostima, prsnom košu, crijevima ili zglobovima (anemija srpastih stanica s krizom)
- iznenadna životno opasna alergijska reakcija (anafilaški reakcija)
- bol i oticanje zglobova, slično gihtu (pseudogiht)
- promjene u načinu na koji tijelo regulira tekućinu u tijelu, koje mogu dovesti do otečenosti (poremećaj volumena tekućine)
- upala krvnih žila kože (kožni vaskulitis)
- odignute, bolne promjene tamnoljubičaste boje na udovima i ponekad licu i vratu, s vrućicom (Sweetsov sindrom)
- pogoršanje reumatoidnog artritisa
- neuobičajene promjene u mokraći
- smanjenje gustoće kostiju
- stvaranje krvnih stanica izvan koštane srži (ekstramedularna hematopoeza).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Accofil

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na vanjskoj kutiji i na napunjenoj štrcaljki iza oznake „Rok valjanosti“ / „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.

Štrcaljka se može izvaditi iz hladnjaka i ostaviti na sobnoj temperaturi (ali ne na temperaturi iznad 25°C) jednokratno u razdoblju od najviše 15 dana, ne dulje od naznačenog roka valjanosti. Na kraju tog razdoblja lijek se ne smije vratiti u hladnjak nego ga je potrebno zbrinuti.

Napunjenu štrcaljku čuvati u kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Nemojte koristiti Accofil ako primijetite da je otopina zamućena, da je promijenila boju ili sadrži čestice.

Nemojte stavljati poklopac natrag na korištene igle, jer se možete slučajno ubosti. Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Accofil sadrži

- Djelatna tvar je filgrastim. Svaka napunjena štrcaljka sadrži 12 MU (120 mikrograma) filgrastima u 0,2 ml, što odgovara koncentraciji od 0,6 mg/ml.
- Drugi sastojci su acetatna kiselina, natrijev hidroksid, sorbitol (E420), polisorbat 80 i voda za injekcije.

Kako Accofil izgleda i sadržaj pakiranja

Accofil je bistra bezbojna otopina za injekciju ili infuziju u napunjenoj štrcaljki s iglom za injekciju, s označenim mjernim oznakama 1/40 od 0,1 ml do 1 ml na tijelu štrcaljke. Svaka napunjena štrcaljka sadrži 0,2 ml otopine.

Accofil je dostupan u pakiranjima koja sadrže 1, 3, 5, 7 ili 10 napunjenih štrcaljki, sa ili bez ugrađenog sigurnosnog štitnika za iglu i maramicama natopljenim alkoholom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL /
NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES

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

EL
Win Medica A.E.
Tel.: +30 210 7488 821

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>

Sljedeće informacije namijenjene su samo liječnicima i zdravstvenim radnicima:

Accofil ne sadrži konzervanse. Zbog moguće mikrobiološke kontaminacije, štrcaljke s lijekom Accofil

namijenjene su samo za jednokratnu primjenu.

Nehotično izlaganje temperaturama zamrzavanja do 48 sati ne utječe na stabilnost lijeka Accofil. Ako je izlaganje duže od 48 sati ili ako je lijek Accofil smrzavan više od jednog puta, NE smije se upotrijebiti.

U cilju poboljšanja praćenja čimbenika poticanja rasta kolonije granulocita, naziv lijeka (Accofil) i broj serije primijenjenog lijeka treba se jasno zabilježiti u pacijentov karton.

Accofil se ne smije razrjeđivati s otopinom natrijeva klorida. Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim niže navedenih. Razrijeđeni filgrastim se može adsorbirati na staklo i plastični materijal, osim ako se ne razrijedi kako je niže navedeno.

Ako je potrebno, Accofil se može razrijediti u 5%-tnoj otopini glukoze. Nikako se ne preporučuje razrjeđivanje do konačne koncentracije manje od 0,2 MU (2 µg) po ml.

Otopinu treba vizualno pregledati prije uporabe. Smije se primijeniti samo bistru otopinu koja ne sadrži čestice.

Za pacijente koji se liječe filgrastimom razrijeđenim do koncentracije manje od 1,5 MU (15 µg) po ml, potrebno je dodati ljudski serumski albumin (HSA) do konačne koncentracije od 2 mg/ml. Primjer: U konačnom volumenu injekcije od 20 ml, ukupnu dozu filgrastima manju od 30 MU (300 µg) treba dati s dodatkom 0,2 ml otopine ljudskog serumskog albumina od 200 mg/ml (20%).

Kada se razrijedi u 5%-tnoj otopini glukoze, Accofil je kompatibilan sa staklom i raznim vrstama plastike, uključujući PVC, poliolefin (kopolimer polipropilena i polietilena) i polipropilen.

Nakon razrjeđivanja

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđene otopine za infuziju u primjeni u trajanju od 30 sati na temperaturi od 25 °C ± 2 °C. S mikrobiološkog stajališta, lijek je potrebno odmah primijeniti. Ako se ne primjeni odmah, trajanje i uvjeti odgovornost su korisnika i normalno ne bi smjeli biti dulji od 30 sati na temperaturi od 25 °C ± 2 °C, osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Uporaba napunjene štrcaljke sa sigurnosnim štitnikom za iglu

Sigurnosni štitnik za iglu prekriva iglu nakon injiciranja kako bi se spriječila ozljeda ubodom igle. To ne utječe na normalno funkcioniranje štrcaljke. Potisnite klip štrcaljke i **pritisnite ga snažno** pri kraju injiciranja kako biste potpuno ispraznili štrcaljku. Čvrsto držite kožu dok ne završite s injiciranjem. Držite štrcaljku mirno i polako podignite palac s glave klipa štrcaljke. Klip štrcaljke će se podići zajedno s Vašim palcem, a opruga će uvući iglu iz mjesta injiciranja u sigurnosni štitnik za iglu.

Uporaba napunjene štrcaljke bez sigurnosnog štitnika za iglu

Primijenite dozu prema standardnom protokolu.

Nemojte koristiti napunjenu štrcaljku ako vam je ispala na tvrdu površinu.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Accofil 70 MU/0,73 ml (0,96 mg/ml) otopina za injekciju/ infuziju u napunjenoj štrcaljki filgrastim

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Accofil i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Accofil
3. Kako primjenjivati Accofil
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Accofil
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Accofil i za što se koristi

Što je Accofil

Accofil je čimbenik poticanja rasta bijelih krvnih stanica (čimbenik poticanja rasta granulocitnih kolonija) i pripada skupini lijekova koji se nazivaju citokini. Čimbenici rasta su proteini koji se prirodno proizvode u tijelu, ali se također mogu proizvesti biotehnologijom za upotrebu kao lijek. Accofil djeluje tako da potiče koštanu srž da proizvodi više bijelih krvnih stanica.

Smanjenje broja bijelih krvnih stanica (neutropenija) može se javiti iz nekoliko razloga. Ovo stanje smanjuje sposobnost Vašeg tijela da se bori protiv infekcija. Accofil potiče koštanu srž (tkivo u kojem se stvaraju nove krvne stanice) da proizvodi više bijelih krvnih stanica koje pomažu u borbi protiv infekcija.

Accofil se može koristiti:

- za povećanje broja bijelih krvnih stanica nakon liječenja kemoterapijom radi sprječavanja infekcija
- za povećanje broja bijelih krvnih stanica nakon presađivanja koštane srži radi sprječavanja infekcija
- prije visokih doza kemoterapije kako bi koštanu srž proizvela više matičnih stanica koje se mogu prikupiti te Vam se vratiti nakon liječenja. Mogu se uzeti od Vas ili od darivatelja. Matične stanice potom će se vratiti u koštanu srž i proizvoditi krvne stanice;
- za povećanje broja bijelih krvnih stanica ako patite od teške kronične neutropenije radi sprječavanja infekcija
- u bolesnika s uznapredovalom infekcijom HIV-om, jer pomaže smanjiti rizik od pojave infekcija.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Accofil

Nemojte primjenjivati Accofil

- Ako ste alergični na filgrastim ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Accofil:

Obavijestite svog liječnika prije početka liječenja **ako imate**:

- anemiju srpastih stanica, jer Accofil može dovesti do krize srpastih stanica
- osteoporozu (oboljenje kostiju)

Odmah obavijestite svog liječnika tijekom liječenja Accofilom ako:

- osjetite bol u gornjem dijelu trbuha (abdomena), bol ispod lijeve strane prsnog koša ili na vrhu lijevog ramena (to mogu biti simptomi povećane slezene (splenomegalija) ili puknuće slezene).
- primijetite neuobičajeno krvarenje ili modrice (to mogu biti simptomi smanjenog broja trombocita u krvi [trombocitopenije]), uz smanjenu sposobnost zgrušavanja krvi.
- Vam se jave nagli simptomi alergije kao što su osip, svrbež ili koprivnjača na koži, oticanje lica, usana, jezika ili drugih dijelova tijela, nedostatak daha, piskanje pri disanju, otežano disanje, jer to mogu biti znakovi teške alergijske reakcije (preosjetljivosti).
- dođe do pojave podbuhlosti lica ili gležnjeva, krvi u mokraći ili smeđe obojene mokraća ili ako primijetite da mokrite manje nego uobičajeno (glomerulonefritis).
- imate simptome upale aorte (velike krvne žile koja prenosi krv iz srca u tijelo), koja je zabilježena rijetko u oboljelih od raka i zdravih darivatelja. Simptomi mogu uključivati vrućicu, bol u trbuhu, malaksalost, bol u leđima i povišene upalne markere. Ako osjetite te simptome, obavijestite svog liječnika.

Gubitak reakcije na filgrastim

Ako dođe do gubitka reakcije ili ako ne bude moguće održati reakciju na liječenje filgrastimom, Vaš će liječnik ispitati razloge za to, kao i jeste li razvili protutijela koja neutraliziraju djelovanje filgrastima.

Možda će Vas Vaš liječnik htjeti pažljivo pratiti; pogledajte dio 4 upute o lijeku.

Ako ste bolesnik s teškom kroničnom neutropenijom, možete biti izloženi riziku od pojave raka krvi (leukemije, mijelodisplastičnog sindroma (MDS)). Trebate razgovarati sa svojim liječnikom o rizicima od pojave raka krvi i koje testove treba obaviti. Ako Vam se javi ili ako je vjerojatno da Vam se javi rak krvi, ne smijete uzimati Accofil, osim uz preporuku liječnika.

Ako ste darivatelj matičnih stanica, morate imati između 16 i 60 godina.

Budite posebno oprezni s drugim proizvodima koji stimuliraju bijele krvne stanice

Accofil spada u skupinu lijekova koji stimuliraju proizvodnju bijelih krvnih stanica. Vaš zdravstveni radnik uvijek treba evidentirati točan lijek koji koristite.

Drugi lijekovi i Accofil

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Accofil nije ispitan u trudnica ni dojilja.

Ne preporučuje se primjena lijeka Accofil tijekom trudnoće.

Važno je da obavijestite svog liječnika ako:

- ste trudni ili dojite;
- mislite da biste mogli biti trudni; ili
- namjeravate zatrudnjeti.

Ako zatrudnite tijekom liječenja lijekom Accofil, obavijestite o tome svog liječnika.

Ako uzimate Accofil, morate prestati dojiti, osim ako Vam liječnik nije savjetovao drugačije.

Upravljanje vozilima i strojevima

Accofil može u manjoj mjeri utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Ovaj lijek može izazvati omaglicu. Preporučljivo je da pričekate i vidite kako se osjećate nakon uzimanja Accofila i prije upravljanja vozilima ili strojevima.

Accofil sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po napunjenoj štrcaljki, tj. zanemarive količine natrija.

Accofil sadrži sorbitol

Ovaj lijek sadrži 50 mg sorbitola u jednom ml. Sorbitol je izvor fruktoze. Ako Vi (ili Vaše dijete) imate(ima) nasljedno nepodnošenje fruktoze, rijetki genetski poremećaj, Vi (ili Vaše dijete) ne smijete(smije) primiti ovaj lijek. Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne mogu razgraditi fruktozu sadržanu u ovom lijeku, što može uzrokovati ozbiljne nuspojave.

Morate reći svom liječniku prije nego primite ovaj lijek ako Vi (ili Vaše dijete) imate(ima) nasljedno nepodnošenje fruktoze ili ako Vaše dijete više ne može konzumirati slatku hranu ili piće zbog pojave mučnine, povraćanja ili neugodnih nuspojava poput nadutosti, grčeva u trbuhu ili proljeva.

Alergija na prirodnu gumu (lateks). Poklopac igle na napunjenoj štrcaljki sadrži suhu prirodnu gumu (derivat lateksa), koja može uzrokovati alergijske reakcije.

3. Kako primjenjivati Accofil

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Doza Accofila koju trebate ovisit će o stanju zbog kojeg uzimate Accofil i o Vašoj tjelesnoj težini.

Kako se Accofil primjenjuje i koliko lijeka trebam uzeti?

Accofil se obično primjenjuje kao jedna svakodnevna injekcija koja se daje u potkožno tkivo (poznato pod nazivom „supkutana injekcija“). Također se može primjenjivati kao jedna svakodnevna spora injekcija u venu (poznato pod nazivom „intravenska infuzija“). Uobičajena doza varira ovisno o Vašoj bolesti i tjelesnoj težini. Liječnik će Vam reći koliko lijeka Accofil trebate primiti.

Bolesnici koji se podvrgavaju presađivanju koštane srži nakon kemoterapije:

Obično ćete primiti prvu dozu lijeka Accofil najmanje 24 sata nakon kemoterapije te najmanje 24 sata nakon presađivanja koštane srži.

Vi, ili osobe koje se brinu o vama, možete dobiti upute kako davati supkutane injekcije kako biste mogli nastaviti svoje liječenje od kuće. Međutim, to ne trebate pokušavati ako Vas liječnik nije prvo pravilno obučio.

Koliko ću dugo morati primjenjivati Accofil?

Accofil ćete morati primati sve dok Vam se broj bijelih krvnih stanica ne normalizira. Redovito će se provoditi krvne pretrage radi praćenja broja bijelih krvnih stanica u Vašem tijelu. Liječnik će Vam reći koliko dugo morate primjenjivati Accofil.

Primjena u djece

Accofil se primjenjuje za liječenje djece koja primaju kemoterapiju ili imaju izrazito nizak broj bijelih krvnih stanica (neutropeniju). Doziranje u djece koja primaju kemoterapiju isto je kao i u odraslih.

Informacije za samostalno davanje injekcije

Ovaj dio sadrži informacije o tome kako možete sami sebi dati injekciju lijeka Accofil. Važno je da ne pokušavate dati injekciju sami sebi osim ako Vas o tome nisu posebno podučili Vaš liječnik ili medicinska sestra. Ako niste sigurni u postupak samostalnog davanja injekcije ili imate bilo kakvih pitanja, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri za pomoć.

Kako samostalno primijeniti injekciju lijeka Accofil?

Injekciju ćete si trebati dati u tkivo neposredno ispod kože. To je poznato kao supkutana (potkožna) injekcija. Injekcije ćete trebati primjenjivati svaki dan u približno isto vrijeme.

Oprema koju trebate

Da biste sami sebi dali potkožnu injekciju trebat ćete sljedeće:

- napunjenu štrcaljku lijeka Accofil;
- maramicu natopljenu alkoholom ili slično.

Što moram napraviti prije nego si dam potkožnu injekciju lijeka Accofil?

Držite poklopac na igli sve dok ne budete spremni za primjenu injekcije.

- a. Uzmite napunjenu štrcaljku lijeka Accofil iz hladnjaka.
- b. Provjerite rok valjanosti na naljepnici napunjene štrcaljke (EXP). Ne uzimajte lijek ako je istekao zadnji dan navedenog mjeseca ili ako je bio izvan hladnjaka dulje od 15 dana ili ako je na neki drugi način istekao.
- c. Provjerite izgled lijeka Accofil. Mora biti bistra i bezbojna tekućina. Ne smijete primijeniti lijek ako sadrži čestice.
- d. Za ugodniju primjenu injekcije, ostavite napunjenu štrcaljku stajati 30 minuta dok ne postigne sobnu temperaturu ili je držite u rukama nekoliko minuta. Ne zagrijavajte Accofil na bilo koji drugi način (na primjer, *ne* zagrijavajte ga u mikrovalnoj pećnici ili vrućoj vodi).
- e. **Temeljito operite ruke.**
- f. Pronađite udobno, dobro osvijetljeno mjesto i stavite sve što trebate tako da Vam je pri ruci (napunjenu štrcaljku lijeka Accofil i maramicu natopljenu alkoholom).

Kako pripremiti Accofil injekciju?

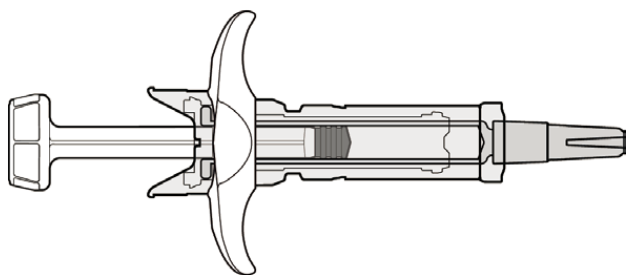
Prije nego primijenite injekciju lijeka Accofil morate učiniti sljedeće:

Nemojte koristiti napunjenu štrcaljku ako vam je ispala na tvrdu površinu.

1. korak: Provjerite ispravnost sustava

Uvjerite se da je sustav netaknut / da nije oštećen. Nemojte koristiti lijek ako primijetite bilo kakvo oštećenje (kvar štrcaljke ili sigurnosnog štitnika za iglu) ili neučvršćene dijelove te ako se sigurnosni štitnik za iglu nalazi u sigurnosnom položaju prije uporabe, kako je prikazano na slici 9, jer to znači da je sustav već upotrijebljen. Općenito, lijek se ne smije primijeniti ako ne izgleda kao na slici 1. U tom slučaju bacite lijek u spremnik za biološki opasne tvari (za oštre predmete).

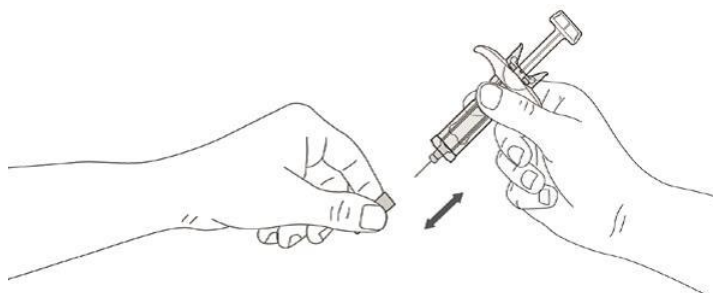
Slika 1



2. korak: Skinite zatvarač igle

1. Skinite zaštitni zatvarač kako je prikazano na slici 2. Držite tijelo sigurnosnog štitnika za iglu u jednoj ruci tako da kraj s iglom bude usmjeren od Vas i bez dodirivanja klipa štrcaljke. Ravnim povlačenjem skinite zatvarač drugom rukom. Nakon što skinete zatvarač igle, bacite ga u spremnik za biološki opasne tvari (za oštre predmete).
2. U napunjenoj štrcaljki možete opaziti mjehurić zraka. Ne morate istisnuti mjehurić zraka prije ubrizgavanja. Ubrižgavanje otopine sa mjehurićem zraka je bezopasno.
3. Štrcaljka može sadržavati više tekućine nego što Vam je potrebno. Koristite skalu na tijelu štrcaljke na sljedeći način da podesite odgovarajuću dozu lijeka Accofil koju Vam je propisao liječnik. Nepotrebnu tekućinu izbacite potiskujući klip do oznake broja (ml) na štrcaljki, koji odgovara propisanoj dozi.
4. Provjerite još jedanput da budete sigurni u točnu dozu lijeka Accofil u štrcaljki.
5. Sada možete upotrijebiti napunjenu štrcaljku.

Slika 2

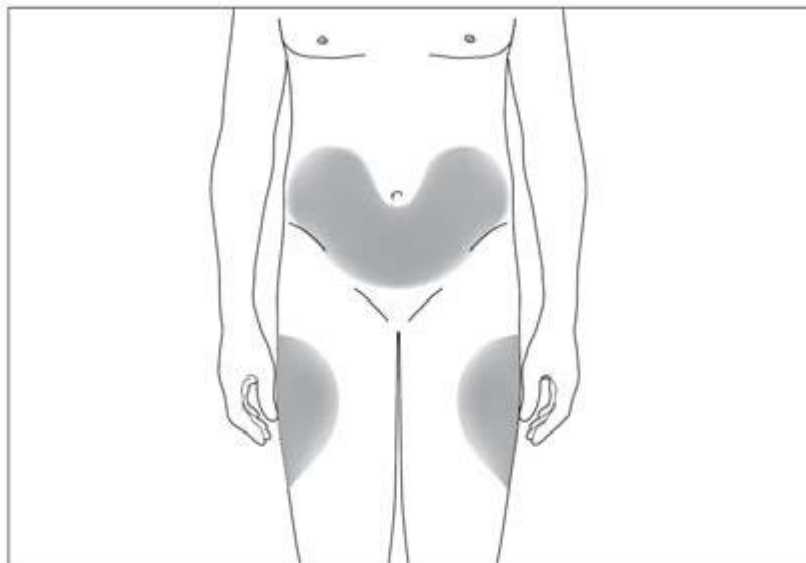


Na koje mjesto si moram dati injekciju?

Najprikladnija mjesta za samostalnu primjenu injekcije su:

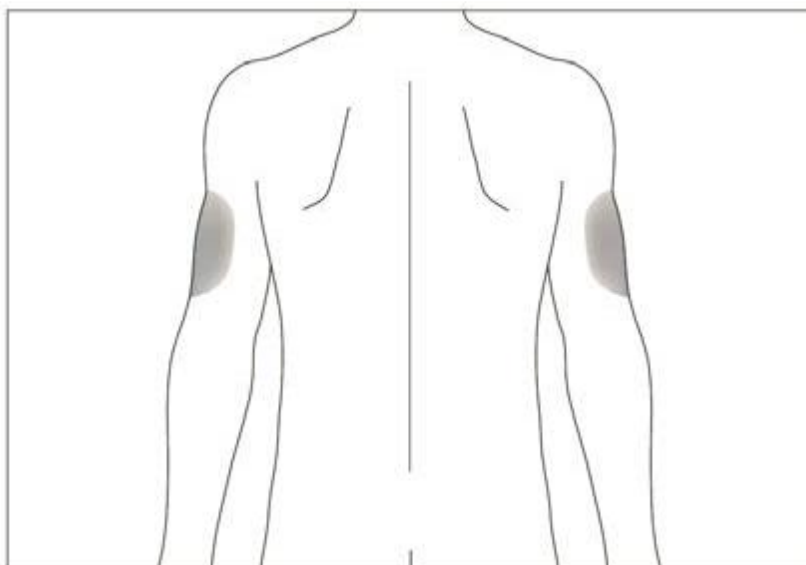
- gornji dio bedara; te
- trbuh, osim područja oko pupka (vidjeti sliku 3).

Slika 3



Ako Vam netko drugi daje injekciju, ona se može primijeniti i na stražnji dio nadlaktica (vidjeti sliku 4).

Slika 4



Bolje je mijenjati mjesto injiciranja svaki dan da se izbjegne osjetljivost (bol) na jednom mjestu primjene.

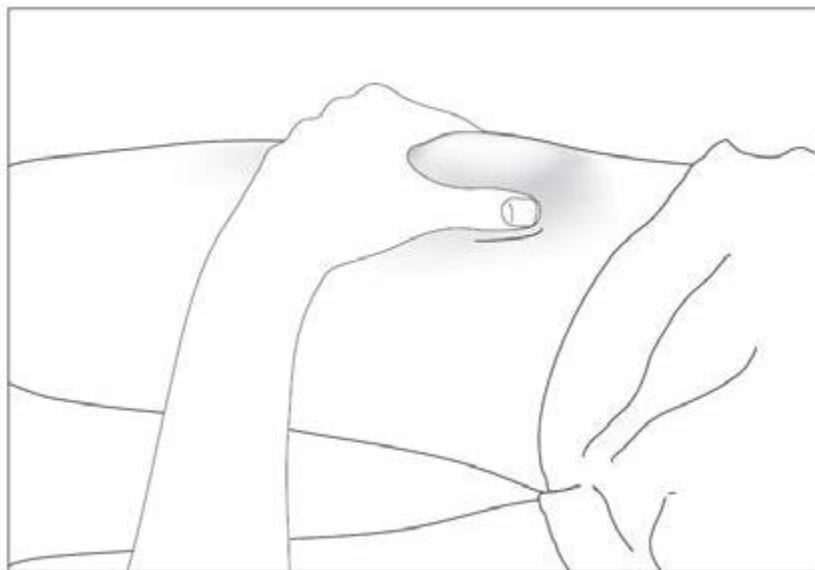
3. korak: Ubodite iglom

- Lagano jednom rukom primite kožu na mjestu primjene injekcije;
- Drugom rukom ubodite iglom na mjestu primjene injekcije bez dodirivanja glave klipa štrcaljke (pod kutom od 45 do 90 stupnjeva). (vidjeti slike 6 i 7).

Kako dati injekciju?

Dezinficirajte mjesto injiciranja maramicom natopljenom alkoholom te nakon toga uhvatite kožu između palca i kažiprsta, bez stiskanja (vidjeti sliku 5).

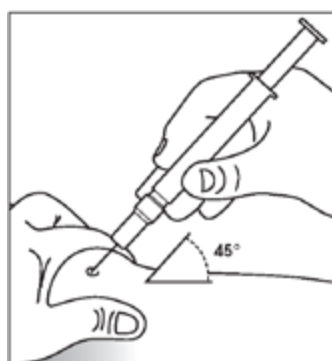
Slika 5



Napunjena štrcaljka bez sigurnosnog štitnika za iglu

- Uvedite iglu do kraja u kožu kako Vam je pokazala medicinska sestra ili liječnik (vidjeti sliku 6).
- Malo povucite klip kako biste provjerili da niste probili krvnu žilu. Ako ugledate krv u štrcaljki, izvucite iglu i ubodite na drugo mjesto.
- Uvijek držite nabor kože između prstiju te polako i jednoliko potiskujte klip dok ne primijenite cijelu dozu i dok se klip ne bude mogao dalje potisnuti. Nemojte otpustiti pritisak na klip!
- Ubrizgajte samo dozu koju Vam je liječnik rekao.
- Nakon ubrizgavanja tekućine izvucite iglu zadržavajući pritisak na klip i pustite nabor kože.
- Stavite iskorištenu štrcaljku u spremnik za odlaganje. Koristite svaku štrcaljku samo za jedno injektiranje.

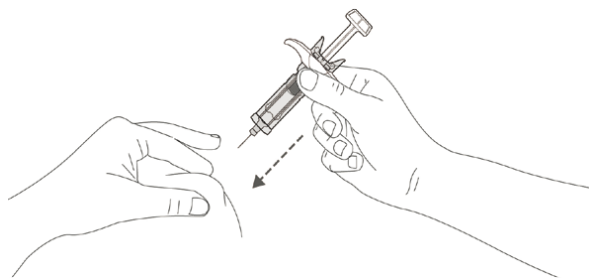
Slika 6



Napunjena štrcaljka sa sigurnosnim štitnikom za iglu

- Uvedite iglu do kraja u kožu kako Vam je pokazala medicinska sestra ili liječnik.
- Malo povucite klip kako biste provjerili da niste probili krvnu žilu. Ako ugledate krv u štrcaljki, izvucite iglu i ubodite na drugo mjesto.
- Slijedeći upute u nastavku ubrizgajte samo dozu koju Vam je liječnik propisao.

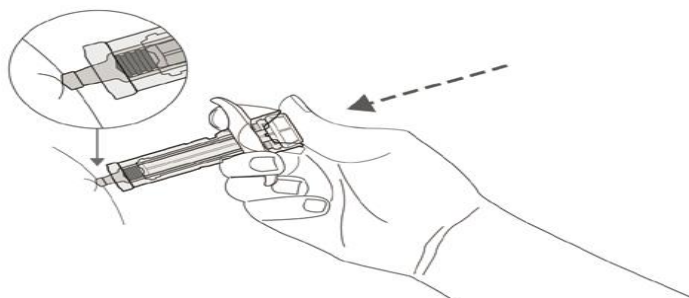
Slika 7



4. korak: Injektiranje

Stavite palac na glavu klipa štrcaljke. Potisnite klip štrcaljke i **pritisnite ga snažno** pri kraju injiciranja kako biste potpuno ispraznili štrcaljku (vidjeti sliku 8). Čvrsto držite kožu dok ne završite s injektiranjem.

Slika 8



5. korak: Zaštita od uboda iglom

Sigurnosni sustav aktivirat će se nakon što se klip štrcaljke potisne do kraja:

- Držite štrcaljku mirno i polako podignite palac s glave klipa štrcaljke;
- Klip štrcaljke će se podići zajedno s Vašim palcem, a opruga će uvući iglu iz mjesta injiciranja u sigurnosni štitnik za iglu (vidjeti sliku 9).

Slika 9



Zapamtite

Ako imate bilo kakvih problema, ne ustručavajte se obratiti se liječniku ili medicinskoj sestri za pomoć i savjet.

Zbrinjavanje upotrijebljenih štrcaljki

Sigurnosni štitičnik za iglu sprječaava ozljede ubodom igle nakon upotrebe, tako da nisu potrebne posebne mjere opreza prilikom odlaganja. Štrcaljku zbrinite prema uputama svog liječnika, medicinske sestree ili ljekarnika.

Ako primijenite više Accofila nego što ste trebali

Nemojte povećavati dozu koju Vam je liječnik odredio. Ako mislite da ste ubrizgali više Accofila nego što ste trebali, obratite se svom liječniku što je prije moguće.

Ako ste zaboravili primijeniti Accofil

Ako ste propustili injekciju ili ste ubrizgali premalu količinu lijeka, obratite se liječniku što je prije moguće. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite liječnika tijekom liječenja:

- ako dobijete alergijsku reakciju uključujući slabost, naglo sniženje krvnog tlaka, otežano disanje, oticanje lica (anafilaksija), kožni osip, osip sa svrbežom (urtikarija), oticanje lica, usana, usta, jezika ili grla (angioedem) i nedostatak zraka (dispneja).
- ako razvijete kašalj, vrućicu i otežano disanje (dispneja) jer to mogu biti znakovi akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS).
- ako dođe do ozljede bubrega (glomerulonefritis). Ozljeda bubrega zabilježena je u bolesnika koji su primali filgrastim. Odmah pozovite liječnika ako Vam se javi podbuhlost lica ili gležnjeva, krv u mokraći ili smeđe obojena mokraća ili ako primijetite da mokrite manje nego uobičajeno.
- ako osjetite bol u gornjem lijevom dijelu trbuha, bol ispod lijevog rebrenog luka ili bol u vrhu ramena, budući da to može biti povezano s tegobama sa slezenom (povećanje slezene (splenomegalija) ili puknuće slezene).
- ako se liječite zbog teške kronične neutropenije i imate krv u mokraći (hematuriju). Ako dobijete ovu nuspojavu ili se pronađu bjelančevine u mokraći (proteinurija), liječnik Vam može redovito raditi pretrage mokraće.
- ako imate jednu ili više od sljedećih nuspojava: oticanje ili podbuhlost, možebitno popraćeno rjeđom potrebom za mokrenjem, poteškoće s disanjem, oticanje u području abdomena i osjećaj sitosti uz opći osjećaj umora. Ovi simptomi obično nastupaju naglo.

Ovo mogu biti znaci poremećaja koji se naziva stanjem povećane kapilarne propusnosti, a koji uzrokuje prodiranje krvi iz malih krvnih žila u tjelesne šupljine i zahtijeva hitnu liječničku intervenciju.

- ako imate bilo koju kombinaciju sljedećih simptoma:
 - vrućica, drhtanje ili osjećaj velike hladnoće, ubrzani otkucaji srca, smetenost ili dezorijentiranost, nedostatak zraka, jaka bol ili nelagoda te vlažna ili znojna koža.

Ovo mogu biti simptomi stanja koje se naziva „sepsa“ (također poznato kao „trovanje krvi“), teške infekcije koja izaziva upalni odgovor cijelog organizma i može biti opasna po život te zahtijeva hitnu liječničku pomoć.

Česta nuspojava Accofila je bol u mišićima i kostima (mišićno-kostana bol), koji se može ublažiti uzimanjem uobičajenih lijekova protiv bolova (analgetika). U bolesnika kojima će se presaditi matične stanice ili kostana srž može se razviti reakcija presatka protiv primatelja (GvHD) – to je reakcija stanica darivatelja protiv bolesnika koji prima presadak; znakovi i simptomi uključuju osip na

dlanovima ili tabanima te čireve i ranice u ustima, crijevima, jetri, koži ili očima, plućima, rodnici i zgobovima.

U zdravih darivatelja matičnih stanica može doći do povećanja broja bijelih krvnih stanica (leukocitoza) i smanjenja broja trombocita, što smanjuje sposobnost zgrušavanja krvi (trombocitopenija); Vaš liječnik će pažljivo pratiti ove znakove.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- povraćanje
- mučnina
- neuobičajen gubitak ili prorjeđivanje kose (alopecija)
- umor
- bolnost i oticanje sluznice probavnog trakta koja se proteže od usta do čmara (upala sluznice)
- smanjenje broja trombocita što smanjuje sposobnost zgrušavanja krvi (trombocitopenija)
- sniženi broj crvenih krvnih stanica (anemija)
- vrućica (pireksija)
- glavobolja
- proljev

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- upala dišnih puteva u plućima (bronhitis)
- infekcija gornjih dišnih puteva
- infekcija mokraćnog sustava
- smanjen apetit
- problemi sa spavanjem (nesanica)
- omaglica
- smanjena osjetljivost, posebno kože (hipoestezija)
- trnci ili utrnulost ruku ili stopala (parestezija)
- nizak krvni tlak (hipotenzija)
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- kašalj
- iskašljavanje krvi (hemoptiza)
- bol u ustima i grlu (orofaringealna bol)
- krvarenje iz nosa (epistaksa)
- zatvor
- bol u području usta
- povećanje jetre (hepatomegalija)
- osip
- crvenilo kože (eritem)
- mišićni grčevi
- bol prilikom mokrenja (dizurija)
- bol u prsnom košu
- bol
- opća slabost (astenija)
- opće loše osjećanje (malaksalost)
- oticanje ruku i stopala (periferni edem)
- povišene vrijednosti određenih enzima u krvi
- promjene rezultata krvnih pretraga
- transfuzijska reakcija

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- povećanje broja bijelih krvnih stanica (leukocitoza)
- alergijska reakcija (preosjetljivost)
- odbacivanje presađene koštane srži (bolest presatka protiv primatelja)

- visoke razine mokraćne kiseline u krvi, koje mogu dovesti do gihta (hiperuricemija) (povišena mokraćna kiselina u krvi)
- oštećenje jetre uzrokovano začepljenjem malih vena u jetri (venookluzivna bolest)
- pluća ne funkcioniraju kako bi trebala, uzrokujući nedostatak zraka (respiratorno zatajenje)
- oticanje i/ili tekućina u plućima (plućni edem)
- abnormalni rendgenski nalaz pluća (infiltracija pluća)
- krvarenje iz pluća (plućna hemoragija)
- smanjena apsorpcija kisika u plućima (hipoksija)
- osip s kvržicama na koži (makulopapularni osip)
- bolest koja uzrokuje smanjenje gustoće kostiju, zbog čega postaju slabije, krhke i sklone nastajanju prijeloma (osteoporoza)
- reakcija na mjestu primjene injekcije

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- upala aorte (velika krvna žila koja prenosi krv iz srca u tijelo), vidjeti dio 2.
- teški bolovi u kostima, prsnoj koži, crijevima ili zglobovima (anemija srpastih stanica s krizom)
- iznenadna životno opasna alergijska reakcija (anafilaktička reakcija)
- bol i oticanje zglobova, slično gihtu (pseudogiht)
- promjene u načinu na koji tijelo regulira tekućinu u tijelu, koje mogu dovesti do otečenosti (poremećaj volumena tekućine)
- upala krvnih žila kože (kožni vaskulitis)
- odignute, bolne promjene tamnoljubičaste boje na udovima i ponekad licu i vratu, s vrućicom (Sweetsov sindrom)
- pogoršanje reumatoidnog artritisa
- neuobičajene promjene u mokraći
- smanjenje gustoće kostiju
- stvaranje krvnih stanica izvan koštane srži (ekstramedularna hematopoeza).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Accofil

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na vanjskoj kutiji i na napunjenoj štrcaljki iza oznake „Rok valjanosti“ / „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.

Štrcaljka se može izvaditi iz hladnjaka i ostaviti na sobnoj temperaturi (ali ne na temperaturi iznad 25 °C) jednokratno u razdoblju od najviše 15 dana, ne dulje od naznačenog roka valjanosti. Na kraju tog razdoblja, lijek se ne smije vratiti u hladnjak, nego ga je potrebno zbrinuti.

Napunjenu štrcaljku čuvati u kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Nemojte koristiti Accofil ako primijetite da je otopina zamućena, da je promijenila boju ili sadrži čestice.

Nemojte stavljati poklopac natrag na korištene igle, jer se možete slučajno ubosti. Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Accofil sadrži

- Djelatna tvar je filgrastim. Svaka napunjena štrcaljka sadrži 70 MU (700 mikrograma) filgrastima u 0,73 ml, što odgovara koncentraciji od 0,96 mg/ml.
- Drugi sastojci su acetatna kiselina, natrijev hidroksid, sorbitol (E420), polisorbat 80 i voda za injekcije.

Kako Accofil izgleda i sadržaj pakiranja

Accofil je bistra bezbojna otopina za injekciju ili infuziju u napunjenoj štrcaljki s iglom za injekciju, s označenim mjernim oznakama 1/40 od 0,1 ml do 1 ml na tijelu štrcaljke. Svaka napunjena štrcaljka sadrži 0,73 ml otopine.

Accofil je dostupan u pakiranjima koja sadrže 1, 3, 5, 7 ili 10 napunjenih štrcaljki sa ili bez ugrađenog sigurnosnog štitnika za iglu i maramicama natopljenim alkoholom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL /
NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES

Accord Healthcare S.L.U.

Tel.: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica A.E.

Tel.: +30 210 7488 821

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>

Sljedeće informacije namijenjene su samo liječnicima i zdravstvenim radnicima:

Accofil ne sadrži konzervanse. Zbog moguće mikrobiološke kontaminacije, štrcaljke s lijekom Accofil namijenjene su samo za jednokratnu primjenu.

Nehotično izlaganje temperaturama zamrzavanja do 48 sati ne utječe na stabilnost lijeka Accofil. Ako je izlaganje duže od 48 sati ili ako je lijek Accofil smrzavan više od jednog puta, NE smije se upotrijebiti.

U cilju poboljšanja praćenja čimbenika poticanja rasta kolonije granulocita, naziv lijeka (Accofil) i broj serije primijenjenog lijeka treba se jasno zabilježiti u pacijentov karton.

Accofil se ne smije razrjeđivati s otopinom natrijeva klorida. Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim niže navedenih. Razrijeđeni filgrastim se može adsorbirati na staklo i plastični materijal, osim ako se ne razrijedi kako je niže navedeno.

Ako je potrebno, Accofil se može razrijediti u 5%-tnoj otopini glukoze. Nikako se ne preporučuje razrjeđivanje do konačne koncentracije manje od 0,2 MU (2 µg) po ml.

Otopinu treba vizualno pregledati prije uporabe. Smije se primijeniti samo bistru otopinu koja ne sadrži čestice.

Za pacijente koji se liječe filgrastimom razrijeđenim do koncentracije manje od 1,5 MU (15 µg) po ml, potrebno je dodati ljudski serumski albumin (HSA) do konačne koncentracije od 2 mg/ml. Primjer: U konačnom volumenu injekcije od 20 ml, ukupnu dozu filgrastima manju od 30 MU (300 µg) treba dati s dodatkom 0,2 ml otopine ljudskog serumskog albumina od 200 mg/ml (20%).

Kada se razrijedi u 5%-tnoj otopini glukoze, Accofil je kompatibilan sa staklom i raznim vrstama plastike, uključujući PVC, poliolefin (kopolimer polipropilena i polietilena) i polipropilen.

Nakon razrjeđivanja:

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđene otopine za infuziju u primjeni u trajanju od 30 sati na temperaturi od 25 °C ± 2 °C. S mikrobiološkog stajališta, lijek je potrebno odmah primijeniti. Ako se ne primjeni odmah, trajanje i uvjeti odgovornost su korisnika i normalno ne bi smjeli biti dulji od 30 sati na temperaturi od 25 °C ± 2 °C, osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Uporaba napunjene štrcaljke sa sigurnosnim štitnikom za iglu

Sigurnosni štitnik za iglu prekriva iglu nakon injiciranja kako bi se spriječila ozljeda ubodom igle. To ne utječe na normalno funkcioniranje štrcaljke. Potisnite klip štrcaljke i **pritisnite ga snažno** pri kraju injiciranja kako biste potpuno ispraznili štrcaljku. Čvrsto držite kožu dok ne završite s injiciranjem. Držite štrcaljku mirno i polako podignite palac s glave klipa štrcaljke. Klip štrcaljke će se podići zajedno s Vašim palcem, a opruga će uvući iglu iz mjesta injiciranja u sigurnosni štitnik za iglu.

Uporaba napunjene štrcaljke bez sigurnosnog štitnika za iglu

Primijenite dozu prema standardnom protokolu.

Nemojte koristiti napunjenu štrcaljku ako vam je ispala na tvrdu površinu.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.