

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Accofil 30 MU/0,5 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție conține 60 milioane unități (MU) filgrastim (echivalent cu 600 micrograme [μg]).

Fiecare seringă preumplută conține 30 MU filgrastim (echivalent cu 300 micrograme) în 0,5 ml de soluție injectabilă sau perfuzabilă.

Filgrastim este un factor uman de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite metionil recombinant produs în *Escherichia coli* (BL21) prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare ml de soluție conține sorbitol (E420) 50 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă sau perfuzabilă.

Soluție limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Accofil este indicat pentru reducerea duratei neutropeniei și a incidenței neutropeniei febrile la pacienți tratați cu chimioterapie citotoxică stabilită pentru tumori maligne (cu excepția leucemiei mieloid cronice și a sindroamelor mielodisplazice) și pentru reducerea duratei neutropeniei la pacienți cărora li se administrează terapie mieloablativă urmată de transplant de măduvă osoasă, considerați a avea un risc crescut de neutropenie severă prelungită. Siguranța și eficacitatea Accofil sunt similare la adulții și copiii cărora li se administrează chimioterapie citotoxică.

Accofil este indicat pentru mobilizarea celulelor progenitoare din sângele periferic (CPSP).

La pacienții, copii sau adulți, cu neutropenie congenitală severă, ciclică sau idiopatică, cu număr absolut de neutrofile (NAN) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ și cu antecedente de infecții severe sau recurente, este indicată administrarea îndelungată a Accofil pentru a crește numărul de neutrofile și pentru a reduce incidența și durata evenimentelor legate de infecții.

Accofil este indicat pentru tratamentul neutropeniei persistente (NAN mai mic sau egal cu $1,0 \times 10^9/l$) la pacienții cu infecție HIV avansată, pentru a reduce riscul infecțiilor bacteriene, atunci când alte opțiuni terapeutice pentru neutropenie sunt neadecvate.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Accofil trebuie administrat numai în colaborare cu un centru oncologic cu experiență legată de tratamentul cu factor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (G-CSF) și de hematologie și care dispune de facilitățile necesare pentru diagnostic. Procedurile de mobilizare și afereză trebuie efectuate în colaborare cu un centru de hematologie - oncologie, cu suficientă

experiență în acest domeniu și în care monitorizarea celulelor progenitoare hematopoietice poate fi efectuată corect.

Doze

Chimioterapia citotoxică stabilită

Doza recomandată de filgrastim este de 0,5 MU/kg și zi (5 micrograme/kg și zi). Prima doză de Accofil nu trebuie administrată la mai puțin de 24 ore după chimioterapia citotoxică. În studiile clinice randomizate a fost utilizată o doză de 230 micrograme/m²/zi (între 4,0 și 8,4 micrograme/kg/zi), cu administrare subcutanată.

Dozajul zilnic cu filgrastim trebuie continuat până când s-a depășit numărul minim așteptat de neutrofile la care nu apar reacții adverse, iar numărul de neutrofile a revenit în intervalul normal. În urma chimioterapiei stabilite pentru tumori solide, limfoame și leucemii limfoide, se așteaptă ca durata tratamentului necesar pentru a îndeplini aceste criterii să fie de până la 14 zile. În urma tratamentului de inducție și consolidare pentru leucemia mieloidă acută, durata tratamentului poate fi substanțial mai lungă (până la 38 zile), în funcție de tipul, doza și schema chimioterapiei citotoxice utilizate.

La pacienții cărora li se administrează chimioterapie citotoxică, se observă de obicei o creștere tranzitorie a numărului de neutrofile la 1-2 zile de la inițierea terapiei cu filgrastim. Cu toate acestea, pentru un răspuns terapeutic susținut, terapia cu filgrastim nu trebuie întreruptă înainte ca numărul minim așteptat de neutrofile la care nu apar reacții adverse să fie depășit și numărul de neutrofile să revină în intervalul normal. Nu se recomandă întreruperea prematură a terapiei cu filgrastim înainte de momentul atingerii numărului minim așteptat de neutrofile la care nu apar reacții adverse.

Pacienți tratați cu terapie mieloablativă urmată de transplant de măduvă osoasă Doza recomandată de inițiere a tratamentului cu filgrastim este de 1,0 MU/kg și zi (10 micrograme/kg și zi). Prima doză de filgrastim trebuie administrată la cel puțin 24 de ore după chimioterapia citotoxică și la cel puțin 24 de ore de la infuzia de măduvă.

Odată ce numărul minim de neutrofile la care nu apar reacții adverse a fost depășit, doza zilnică de filgrastim trebuie ajustată treptat, în funcție de răspunsul neutrofilelor, după cum urmează:

| Număr de neutrofile | Ajustarea dozei de filgrastim |
|--|--|
| > 1,0 x 10 ⁹ /L pentru 3 zile consecutiv | Reducere la 0,5 MU (5 μg)/kg și zi |
| În continuare, dacă NAN rămâne > 1,0 x 10 ⁹ /L pentru încă 3 zile consecutiv | Întreruperea tratamentului cu filgrastim |
| Dacă NAN scade la < 1,0 x 10 ⁹ /L în timpul perioadei de tratament, doza de filgrastim trebuie crescută din nou, conform pașilor de mai sus | |

NAN = număr absolut de neutrofile

Pentru mobilizarea celulelor progenitoare din sângele periferic (CPSP) la pacienți cărora li se administrează terapie mielosupresivă sau mieloablativă, urmată de transplant de CPSP autologe Pentru mobilizarea CPSP, doza recomandată de filgrastim, când este utilizat în monoterapie, este de 1,0 MU (10 μg)/kg și zi, timp de 5–7 zile consecutiv. Planificarea în timp a leucaferezei: la 1 sau 2 leucafereze în zilele 5 și 6 sunt adesea suficiente. În alte circumstanțe pot fi necesare leucafereze suplimentare. Administrarea filgrastimului trebuie menținută până la ultima leucafereză.

Doza recomandată de filgrastim pentru mobilizarea CPSP după chimioterapia mielosupresivă este de 0,5 MU (5 μg)/kg și zi administrată zilnic, din prima zi după terminarea chimioterapiei, până când numărul minim așteptat de neutrofile la care nu apar reacții adverse a fost depășit, iar numărul de neutrofile a revenit în intervalul normal. Leucafereza trebuie efectuată în timpul perioadei în care NAN crește de la < 0,5 x 10⁹/L la > 5,0 x 10⁹/L. Pentru pacienții cărora nu li s-a administrat chimioterapie extensivă, o singură leucafereză este adesea suficientă. În alte circumstanțe, sunt recomandate leucafereze suplimentare.

Pentru mobilizarea CPSP la donatori normali înainte de transplantul de CPSP alogene

Pentru mobilizarea CPSP la donatorii normali, filgrastim trebuie administrat în doză de 1,0 MU (10 µg)/kg și zi timp de 4 - 5 zile consecutiv. Leucafereza trebuie începută în ziua 5 și continuată până în ziua 6, dacă este necesar, pentru a colecta 4×10^6 celule CD34⁺/kg greutate corporală primitor.

La pacienți cu neutropenie cronică severă (NCS)

Neutropenie congenitală

Doza recomandată de inițiere a tratamentului este de 1,2 MU (12 µg)/kg și zi, în doză unică sau în doze divizate.

Neutropenie idiopatică sau ciclică

Doza recomandată de inițiere a tratamentului este de 0,5 MU (5 µg)/kg și zi, în doză unică sau în doze divizate.

Ajustări ale dozei

Filgrastim trebuie administrat zilnic, prin injecție subcutanată, până când numărul de neutrofile a fost atins și poate fi menținut la mai mult de $1,5 \times 10^9/L$. După obținerea răspunsului vizat, trebuie stabilită doza minimă eficientă pentru a menține această valoare. Administrarea zilnică pe termen lung este necesară pentru a menține un număr adecvat de neutrofile. După una sau două săptămâni de terapie, doza inițială poate fi dublată sau redusă la jumătate, în funcție de răspunsul pacientului. Ulterior, doza poate fi ajustată individual, la intervale de 1-2 săptămâni, pentru a menține numărul mediu de neutrofile între $1,5 \times 10^9/L$ și $10 \times 10^9/L$. O schemă de creștere mai rapidă a dozei poate fi luată în considerare la pacienții care prezintă infecții severe. În studiile clinice, 97% dintre pacienții care au răspuns la tratament au prezentat un răspuns complet la doze ≤ 24 µg/kg și zi. Siguranța pe termen lung a administrării filgrastimului în doze de peste 24 µg/kg și zi la pacienții cu NCS nu a fost stabilită.

La pacienți cu infecție cu HIV

Pentru remiterea neutropeniei

Doza recomandată de inițiere a tratamentului cu filgrastim este de 0,1 MU (1 µg)/kg și zi până la maxim 0,4 MU (4 µg)/kg și zi până la un număr normal este atins și poate fi menținut ($NAN > 2,0 \times 10^9/L$). În studiile clinice, mai mult de 90% dintre pacienți au răspuns la aceste doze, determinând o inversare a neutropeniei într-o perioadă mediană de 2 zile.

La un număr mic de pacienți (< 10%), doze de până la 1,0 MU (10 µg)/kg și zi, au fost necesare pentru a obține remisia neutropeniei.

Pentru menținerea numărului normal de neutrofile

Când s-a obținut remisia neutropeniei, trebuie stabilită doza minimă eficientă pentru a menține un număr normal de neutrofile. Se recomandă ajustarea dozei inițiale prin administrarea la intervale de două zile a dozei de 30 MU (300 µg) pe zi. Poate fi necesară ajustarea ulterioară a dozei, în funcție de numărul absolut de neutrofile (NAN) al pacientului, pentru a menține numărul de neutrofile la valori $> 2,0 \times 10^9/L$. În studiile clinice, au fost necesare doze de 30 MU (300 µg) pe zi, timp de 1-7 zile pe săptămână, pentru a menține $NAN > 2,0 \times 10^9/L$, mediana frecvenței dozei fiind de 3 zile pe săptămână. Administrarea pe termen lung poate fi necesară pentru a menține $NAN > 2,0 \times 10^9/L$.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Studiile clinice efectuate cu filgrastim au inclus un număr redus de pacienți vârstnici, însă nu s-au

efectuat studii speciale la această grupă de pacienți și, prin urmare, nu se pot face recomandări specifice privind dozele.

Pacienți cu insuficiență renală

Studiile cu filgrastim la pacienții cu insuficiență severă a funcției renale sau hepatice demonstrează că acesta prezintă un profil farmacocinetic și farmacodinamic similar cu cel observat la subiecții sănătoși. Ajustarea dozei nu este necesară în aceste circumstanțe.

Utilizarea la copii și adolescenți în cazuri de NCS și cancer

Șaizeci și cinci de procente dintre pacienții studiați în programul de studii pentru NCS aveau vârsta sub 18 ani. Eficacitatea tratamentului a fost clară în cazul acestei grupe de vârstă, care a inclus majoritatea pacienților cu neutropenie congenitală. Nu au existat diferențe între profilurile de siguranță ale pacienților copii și adolescenți tratați pentru NCS.

Datele provenite din studiile clinice efectuate la copii și adolescenți indică faptul că siguranța și eficacitatea filgrastimului sunt similare atât la adulții, cât și la copiii cărora li se administrează chimioterapie citotoxică.

Recomandările privind dozele la copii și adolescenți sunt similare celor pentru adulții cărora li se administrează chimioterapie citotoxică mielosupresivă.

Mod de administrare

Chimioterapia citotoxică stabilită

Filgrastim poate fi administrat sub formă de injecții zilnice subcutanate sau, alternativ, sub formă de perfuzie intravenoasă zilnică diluată cu soluție de glucoză 50 mg/ml (5%), administrată în decurs de 30 minute. Pentru instrucțiuni ulterioare privind diluarea înaintea administrării perfuziei, vezi pct. 6.6. Calea de administrare subcutanată este preferată în majoritatea cazurilor. Un studiu în care s-a administrat o doză unică a scos în evidență faptul că doza administrată pe cale intravenoasă poate scădea durata efectului. Nu este clară relevanța clinică a acestei constatări în cazul administrării unor doze repetate. Alegerea căii de administrare trebuie să depindă de circumstanțele clinice individuale.

Pacienți tratați cu terapie mieloablativă urmată de transplant de măduvă osoasă

Filgrastim este administrat sub formă de perfuzie intravenoasă pe termen scurt, timp de 30 minute sau prin perfuzie subcutanată sau intravenoasă continuă, timp de 24 ore, în fiecare caz după diluare cu 20 ml soluție de glucoză 50 mg/ml (5%). Pentru instrucțiuni ulterioare privind diluarea cu soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) înaintea administrării perfuziei, vezi pct. 6.6.

La pacienți la care se efectuează mobilizarea CPSP

Filgrastim pentru mobilizarea CPSP, în monoterapie:

Filgrastim poate fi administrat sub formă de perfuzie continuă subcutanată cu durata de 24 de ore sau prin injecție subcutanată. Pentru perfuzii, filgrastimul trebuie diluat cu 20 ml de soluție de glucoză 5% (vezi pct. 6.6).

Filgrastim pentru mobilizarea CPSP după chimioterapie mielosupresivă:

Filgrastim trebuie administrat prin injecție subcutanată.

Filgrastim pentru mobilizarea CPSP la donatorii normali înainte de transplantarea de CPSP alogene

Filgrastim trebuie administrat prin injecție subcutanată.

La pacienți cu NCS

Pentru neutropenie congenitală, ciclică sau idiopatică, filgrastim trebuie administrat prin injecție subcutanată.

La pacienți cu infecție cu HIV

Pentru remiterea neutropeniei și menținerea numărului normal de neutrofile la pacienți cu infecție cu HIV, filgrastim se administrează subcutanat.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea factorilor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (G-CSF), denumirea comercială a medicamentului administrat trebuie înregistrată în mod clar în fișa pacientului.

Atenționări și precauții speciale pentru toate indicațiile

Filgrastim nu trebuie utilizat pentru a crește doza de chimioterapie citotoxică peste doza prestabilită.

Filgrastim nu trebuie administrat la pacienți cu neutropenie congenitală severă, la care apare leucemie sau la care există dovezi de evoluție leucemică.

Hipersensibilitate

La pacienții tratați cu filgrastim au fost raportate reacții de hipersensibilitate, inclusiv reacții anafilactice, care au apărut la tratamentul inițial sau ulterior. Se întrerupe definitiv administrarea de filgrastim la pacienții cu hipersensibilitate semnificativă clinic. Nu se administrează filgrastim pacienților cu antecedente de hipersensibilitate la filgrastim sau pegfilgrastim.

Imunogenitate

Ca în cazul tuturor proteinelor terapeutice, există potențialul de imunogenitate. În general, rata de generare a anticorpilor împotriva filgrastimului este scăzută. După cum se preconizează în cazul tuturor medicamentelor biologice, apar anticorpii de legare; totuși, aceștia nu au fost asociați până în prezent cu activitatea de neutralizare.

Precauții speciale la pacienții cu leucemie mieloidă acută (LMA)

Creșterea celulelor maligne

G-CSF poate promova creșterea celulelor mioide *in vitro* și pot fi observate efecte similare și la anumite celule non-mioide *in vitro*.

Sindrom mielodisplazic sau leucemie mieloidă cronică

Siguranța și eficacitatea administrării filgrastimului la pacienți cu sindrom mielodisplazic sau cu leucemie granulocitară cronică nu au fost stabilite. Prin urmare, filgrastim nu este indicat pentru utilizare în aceste afecțiuni. Trebuie acordată o atenție specială diagnosticului diferențial între transformarea blastilor din leucemia mieloidă cronică și leucemia mieloidă acută.

Leucemie mieloidă acută

Având în vedere datele limitate privind siguranța și eficacitatea la pacienții cu LMA secundară, filgrastim trebuie administrat cu precauție. Siguranța și eficacitatea administrării filgrastimului la pacienții cu LMA *de novo* cu vârsta < 55 de ani cu date citogenetice cu prognostic bun [t (8; 21), t (15; 17) și inv (16)] nu au fost stabilite.

Alte precauții speciale

Osteoporoză

Monitorizarea densității oaselor poate fi indicată la pacienții cu osteopatii osteoporotice subiacente, care urmează terapie continuă cu filgrastim cu durată de peste 6 luni.

Reacții adverse pulmonare

S-au raportat reacții adverse pulmonare, în special pneumonie interstițială, după administrarea G-CSF. Pacienții cu antecedente recente de infiltrate pulmonare sau pneumonie pot prezenta un risc crescut. Apariția unor semne pulmonare, cum sunt tusea, febra și dispneea, în asociere cu semne radiologice de infiltrate pulmonare și deteriorarea funcției pulmonare pot fi semne preliminare ale sindromului de detresă respiratorie a adultului (SDRA). În aceste cazuri, tratamentul cu filgrastim trebuie întrerupt și se va administra tratamentul adecvat.

Sindrom de extravazare capilară

Sindromul de extravazare capilară a fost raportat în urma administrării unui factor de stimulare a coloniilor de granulocite și se caracterizează prin hipotensiune, hipoalbuminemie, edem și hemoconcentrație. Pacienții cu sindromul de extravazare capilară trebuie monitorizați cu atenție și trebuie să li se administreze un tratament simptomatic standard, care ar putea include terapia intensivă (vezi pct. 4.8).

Glomerulonefrită

A fost raportată glomerulonefrita la pacienți la care s-a administrat filgrastim și pegfilgrastim. În general, cazurile de glomerulonefrită s-au rezolvat după reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu filgrastim și pegfilgrastim. Este recomandată monitorizarea testelor urinare.

Precauții speciale la pacienții cu cancer

Splenomegalie și ruptură splenică

Au fost raportate cazuri mai puțin frecvente de splenomegalie și ruptură splenică în urma administrării de filgrastim. Unele cazuri de ruptură splenică au fost fatale. Persoanele tratate cu filgrastim care acuză dureri în partea stângă a etajului abdominal superior și/sau vârful umărului trebuie să fie evaluate pentru a depista splenomegalia sau ruptura splenică. S-a observat că reducerea dozei de filgrastim a încetinit sau a oprit progresia splenomegaliei la pacienții cu neutropenie cronică severă, iar la 3 % dintre pacienți a fost necesară splenectomia.

Leucocitoză

La mai puțin de 5% dintre pacienții cărora li s-a administrat filgrastim în doze mai mari de 0,3 MU/kg și zi (3 μg/kg și zi) s-au observat valori ale numărului leucocitelor egale cu $100 \times 10^9/L$ sau mai mari. Nu s-au raportat reacții adverse care să poată fi atribuite direct acestui grad de leucocitoză. Cu toate acestea, având în vedere riscurile potențiale asociate cu leucocitoză severă, în timpul terapiei cu filgrastim trebuie determinat numărul leucocitelor la intervale periodice. Dacă numărul leucocitelor depășește $50 \times 10^9/L$ după atingerea numărului minim așteptat la care nu apar reacții adverse, administrarea filgrastimului trebuie întreruptă imediat. Cu toate acestea, în timpul perioadei de administrare a filgrastimului pentru mobilizarea CPSP, administrarea filgrastimului trebuie întreruptă sau doza acestuia trebuie redusă, dacă numărul leucocitelor crește $> 70 \times 10^9/L$.

Riscurile asociate cu doze crescute de chimioterapie

Sunt necesare precauții speciale în ceea ce privește tratamentul pacienților cu doze mari de chimioterapie, deoarece nu s-a demonstrat îmbunătățirea evoluției tumorilor, iar dozele crescute de medicamente chimioterapice pot duce la toxicități crescute, incluzând efecte cardiace, pulmonare, neurologice și dermatologice (vedeți informațiile privind prescrierea pentru medicamentele chimioterapice specifice utilizate).

Efectul chimioterapiei asupra eritrocitelor și trombocitelor

Monoterapia cu filgrastim nu exclude trombocitopenia și anemia determinate de chimioterapia mielosupresivă. Din cauza posibilității administrării unor doze mai mari de chimioterapie (de exemplu doze complete, pe baza schemei prescrise), pacientul poate prezenta un risc mai mare de

trombocitopenie și anemie. Se recomandă monitorizarea regulată a numărului de trombocite și a hematocritului. Trebuie luate măsuri speciale de precauție la administrarea în monoterapie sau în asociere a medicamentelor chimioterapice despre care se știe că determină trombocitopenie severă.

S-a demonstrat că utilizarea CPSP mobilizate de către filgrastim reduce gravitatea și durata trombocitopeniei determinată de chimioterapia mielosupresivă sau mieloablativă.

Alte precauții speciale

Nu s-au studiat efectele filgrastimului la pacienții cu celule progenitoare mieloide reduse substanțial. Filgrastimul acționează în principal asupra precursorilor neutrofilelor, exercitându-și efectele prin creșterea numărului de neutrofile. Prin urmare, la pacienții cu număr redus de precursori, răspunsul neutrofilelor poate fi diminuat (cum sunt cei cărora li se administrează radioterapie pe suprafețe mari sau chimioterapie intensivă sau cei cu tumori infiltrate în măduva osoasă).

La pacienții cărora li s-au administrat doze mari de chimioterapie urmată de transplant s-au raportat tulburări vasculare, incluzând boală veno-ocluzivă și tulburări ale volumului de lichide.

Au existat raportări cu privire la boala grefă contra gazdă (BGcG) și decese la pacienți cărora li s-a administrat G-CSF după transplant alogen de măduvă osoasă (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Activitatea hematopoietică mărită a măduvei osoase, ca răspuns la terapia cu factor de creștere, a fost asociată cu radiografii osoase modificate tranzitorii. Acest lucru trebuie luat în considerare atunci când se interpretează rezultatele radiografiilor osoase.

Precauții speciale la pacienții la care se efectuează mobilizarea CPSP

Mobilizarea CPSP

Nu există studii prospective randomizate care să compare cele două metode de mobilizare recomandate (filgrastim în monoterapie sau în asociere cu chimioterapia de mielosupresie), în cadrul aceleiași grupe de pacienți. Gradul de diferențiere între pacienți și între determinările în laborator ale numărului celulelor CD34⁺ semnifică faptul că efectuarea unei comparații directe între studii diferite este dificilă. În consecință, este dificil de recomandat o metodă optimă. Alegerea metodei de mobilizare trebuie luată în considerare în raport cu obiectivele generale ale tratamentului pentru un anumit pacient.

Expunere anterioară la medicamente citotoxice

Pacienții cărora li s-a administrat anterior terapie mielosupresivă foarte intensă pot să nu prezinte o mobilizare suficientă a CPSP pentru a atinge numărul minim recomandat ($\geq 2,0 \times 10^6$ celule CD34⁺/kg) sau accelerarea refacerii trombocitelor în aceeași măsură.

Unele medicamente citotoxice prezintă toxicitate specială față de efectivul de celule progenitoare hematopoietice și pot afecta în mod negativ mobilizarea acestor celule. Medicamente cum sunt melfalanul, carmustina (BCNU) și carboplatina pot scădea producția de celule progenitoare când sunt administrate pe perioade prelungite, înaintea încercărilor de mobilizare a celulelor progenitoare. Cu toate acestea, s-a demonstrat că administrarea de melfalan, carboplatină sau carmustină (BCNU) în asociere cu filgrastim este eficace pentru mobilizarea celulelor progenitoare. Când se intenționează să se efectueze un transplant cu celule progenitoare din sângele periferic, se recomandă planificarea procedurii de mobilizare a celulelor stem încă de la începutul tratamentului pacientului. La acești pacienți, o atenție deosebită trebuie acordată numărului de celule progenitoare mobilizate înainte de administrarea chimioterapiei în doze mari. Dacă rezultatele sunt neadecvate, conform criteriilor menționate mai sus, trebuie avute în vedere tratamente alternative, care nu implică suport de celule progenitoare.

Estimarea producției de celule progenitoare

Pentru a estima numărul de celule progenitoare recoltate de la pacienții tratați cu filgrastim, o atenție deosebită trebuie acordată metodei de cuantificare. Rezultatele analizei numărului de celule CD34⁺ prin citometrie în flux variază în funcție de metodologia precisă utilizată; în consecință, recomandările cu privire la estimările numerice, bazate pe studii la alte laboratoare, trebuie interpretate cu atenție.

Analiza statistică a relației dintre numărul de celule CD34⁺ reperfuzate și ritmul de refacere a trombocitelor după chimioterapia în doze mari indică o relație complexă, dar continuă.

Recomandarea unei producții minime de $\geq 2 \times 10^6$ celule CD34⁺/kg se bazează pe datele publicate, care demonstrează o refacere hematologică adecvată. Producțiile în exces față de această producție minimă par a fi corelate cu o recuperare mai rapidă, cele mai mici, cu o refacere mai lentă.

Precauții speciale la donatorii normali la care se efectuează mobilizarea celulelor progenitoare din sângele periferic

Mobilizarea CPSP nu generează un avantaj clinic direct la donatorii normali și trebuie luată în considerare numai pentru transplantul de celule stem alogene.

Mobilizarea CPSP trebuie avută în vedere numai la donatorii care îndeplinesc criteriile de eligibilitate normale, clinice și de laborator, pentru donarea de celule stem. O atenție deosebită trebuie acordată valorilor hematologice și prezenței bolilor infecțioase. Siguranța și eficacitatea filgrastimului la donatorii normali cu vârsta sub 16 ani sau peste 60 ani nu au fost evaluate.

Trombocitopenie

Trombocitopenia a fost raportată foarte frecvent la pacienții tratați cu filgrastim. Prin urmare, numărul de trombocite trebuie monitorizat atent.

După administrarea de filgrastim și leucafereză s-a observat trombocitopenie tranzitorie (trombocite $< 100 \times 10^9/L$) la 35% dintre subiecții studiați. Dintre aceștia, în două cazuri s-a raportat un număr de trombocite $< 50 \times 10^9/L$, atribuit procedurii de leucafereză. Dacă este necesară mai mult de o leucafereză, trebuie acordată o atenție deosebită donatorilor cu număr de trombocite $< 100 \times 10^9/L$ înaintea efectuării leucaferezei; în general, afereza nu trebuie efectuată dacă numărul trombocitelor este $< 75 \times 10^9/L$.

Leucafereza nu trebuie efectuată la donatorii cărora li s-a administrat tratament anticoagulant sau la cei cunoscuți cu anomalii ale hemostazei. Administrarea filgrastimului trebuie întreruptă sau doza acestuia trebuie redusă în cazul în care numărul leucocitelor crește la $> 70 \times 10^9/L$. Donatorii cărora li se administrează G-CSF pentru mobilizarea CPSP trebuie monitorizați până când indicii hematologici revin la valori normale.

La donatorii normali s-au observat modificări citogenice tranzitorii în urma administrării G-CSF. Nu se cunoaște semnificația acestor modificări. Cu toate acestea, nu poate fi exclus riscul dezvoltării unei clone mieloide maligne. Se recomandă ca centrul de afereză să țină o evidență și să efectueze o supraveghere sistematică a donatorilor de celule stem pe o perioadă de cel puțin 10 ani, pentru a asigura monitorizarea siguranței pe termen lung.

După administrarea de G-CSF, la donatorii sănătoși și la pacienți s-au raportat cazuri frecvente, dar în general asimptomatice, de splenomegalie și cazuri mai puțin frecvente de ruptură splenică. Anumite cazuri de ruptură splenică au fost letale. Prin urmare, dimensiunile splinei trebuie atent monitorizate (de exemplu: examen clinic, ecografie). Diagnosticul de ruptură splenică trebuie avut în vedere la donatori și/sau la pacienții care raportează durere la nivelul părții superioare stângi a abdomenului sau durere la nivelul părții superioare a umărului.

La donatorii normali, a fost raportată frecvent dispnee iar alte evenimente adverse pulmonare (hemoptizie, hemoragie pulmonară, infiltrate pulmonare, și hipoxie) au fost raportate mai puțin

frecvent. În cazul suspectării sau confirmării unor evenimente adverse pulmonare, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu filgrastim și trebuie acordată asistență medicală adecvată.

Precauții speciale la primitorii de CPSP alogene mobilizate cu filgrastim

Datele actuale indică faptul că interacțiunile imunologice între grefele CPSP alogene și primitor pot fi asociate cu un risc crescut de BGC acută și cronică, comparativ cu transplantul de măduvă osoasă.

Precauții speciale la pacienții cu NCS

Hemoleucograma

Trombocitopenia a fost raportată frecvent la pacienții tratați cu filgrastim. Numărul de trombocite trebuie monitorizat cu atenție, în special în timpul primelor săptămâni de terapie cu filgrastim. Trebuie luată în considerare întreruperea intermitentă sau scăderea dozei de filgrastim la pacienții la care apare trombocitopenie, adică număr de trombocite constant $< 100,000/\text{mm}^3$.

Pot apărea și alte modificări ale celulelor sanguine, inclusiv anemie și creșteri tranzitorii ale celulelor progenitoare mieloide, care necesită monitorizarea atentă a numărului de celule.

Transformarea în leucemie sau sindrom mielodisplazic

Trebuie acordată o atenție deosebită diagnosticării neutropeniilor cronice severe (NCS), pentru a le diferenția de alte tulburări hematopoietice, cum sunt anemia aplastică, mielodisplazia și leucemia mieloidă. Înaintea tratamentului trebuie efectuată o hemoleucogramă completă și determinarea numărului trombocitelor, precum și o evaluare a morfologiei și a cariotipului măduvei osoase.

În studiile clinice, s-a observat o frecvență mică (aproximativ 3%) a sindroamelor mielodisplazice (SMD) sau a leucemiei la pacienți cu NCS, tratați cu filgrastim. Acest lucru a fost observat numai la pacienții cu neutropenie congenitală. SMD și leucemiile sunt complicații naturale ale bolii și prezintă o relație de natură necunoscută cu terapia cu filgrastim. Un subgrup de aproximativ 12% dintre pacienții cu rezultate normale la evaluările citogenetice efectuate la momentul inițial a prezentat ulterior anomalii, inclusiv monosomia 7, la evaluările repetate, de rutină. Dacă pacienții cu NCS dezvoltă anomalii citogenetice, riscurile și beneficiile continuării tratamentului cu filgrastim trebuie evaluate atent; administrarea de filgrastim trebuie întreruptă în cazul apariției SMD sau a leucemiei. În prezent, nu se cunoaște dacă tratamentul pe termen lung la pacienții cu NCS predispuie acești pacienți la anomalii citogenetice, SMD sau transformare leucemică. Se recomandă efectuarea unor examinări morfologice și citogenetice ale măduvei osoase la pacienți, la intervale regulate (aproximativ la intervale de 12 luni).

Alte precauții speciale

Trebuie excluse cauzele de neutropenie tranzitorie, cum sunt infecțiile virale.

Au fost raportate cazuri foarte frecvente de splenomegalie și cazuri frecvente de ruptură splenică în urma administrării de filgrastim. Persoanele tratate cu filgrastim care acuză dureri în partea stângă a etajului abdominal superior și/sau vârful umărului trebuie să fie evaluate pentru a depista splenomegalia sau ruptura splenică.

Splenomegalia este un efect direct al tratamentului cu filgrastim. Treizeci și unu de procente (31%) dintre pacienții studiați au fost înregistrați ca având splenomegalie palpabilă. Creșterile în volum, măsurate radiologic, au apărut la începutul terapiei cu filgrastim și au avut tendință de stagnare mai târziu în timpul tratamentului. S-a observat că scăderile dozelor încetinesc sau opresc progresia măririi splenice, iar la 3% dintre pacienți a fost necesară o splenectomie. Mărirea splinei trebuie evaluată periodic. Palparea abdominală ar trebui să fie suficientă pentru detectarea creșterilor anormale ale volumului splenic.

Hematuria a fost frecventă, iar proteinuria a apărut la un număr mic de pacienți. Pentru a monitoriza acest eveniment trebuie efectuate analize periodice ale urinei.

Siguranța și eficacitatea la nou-născuți și la pacienții cu neutropenie autoimună nu au fost stabilite.

Precauții speciale la pacienți cu infecție cu HIV

Au fost raportate cazuri frecvente de splenomegalie în urma administrării de filgrastim. Persoanele tratate cu filgrastim care acuză dureri în partea stângă a etajului abdominal superior și/sau vârful umărului trebuie să fie evaluate pentru a depista splenomegalia sau ruptura splenică.

Hemoleucograma

NAN trebuie monitorizat cu atenție, în special în timpul primelor săptămâni de terapie cu filgrastim. Unii pacienți pot răspunde foarte rapid și printr-o creștere considerabilă a numărului de neutrofile, în urma administrării dozei inițiale de filgrastim. Se recomandă ca NAN să fie măsurat zilnic, în primele 2-3 zile de administrare a filgrastimului. Ulterior, se recomandă ca NAN să fie măsurat cel puțin de două ori pe săptămână, în primele două săptămâni și apoi o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni în timpul terapiei de întreținere. În timpul administrării la intervale de două zile a dozei de 30 MU (300 micrograme) pe zi de filgrastim, pot apărea fluctuații mari ale NAN al pacientului în timp. Pentru a determina valoarea pre-doză a NAN sau valoarea minimă a NAN la care nu apar reacții adverse pentru un pacient, se recomandă ca probele de sânge să fie recoltate pentru determinarea NAN imediat înaintea oricărei administrări programate de filgrastim.

Riscul asociat cu dozele crescute de medicamente mielosupresive

Monoterapia cu filgrastim nu exclude trombocitopenia și anemia determinate de administrarea de medicamente mielosupresive. Ca rezultat al posibilității administrării unor doze mai mari sau a unui număr mai mare din aceste medicamente în timpul terapiei cu filgrastim, pacientul poate fi expus unui risc mai mare de apariție a trombocitopeniei și anemiei. Se recomandă monitorizarea periodică a numărului de celule sanguine (vezi mai sus).

Infecții și afecțiuni maligne care provoacă mielosupresie

Neutropenia poate fi determinată de infecții oportuniste ale măduvei osoase, cum sunt cele determinate de complexul *Mycobacterium avium* sau afecțiuni maligne cum este limfomul. La pacienții cu infecții ale măduvei osoase sau afecțiuni maligne, trebuie luată în considerare terapia adecvată pentru tratamentul afecțiunii subiacente, pe lângă administrarea de filgrastim pentru tratamentul neutropeniei. Nu s-au stabilit efectele filgrastimului asupra neutropeniei datorate infecțiilor măduvei osoase sau afecțiunilor maligne.

Precauții speciale în cazul caracteristicii cu celule în formă de seceră și anemiei falciforme

La pacienții cu caracteristică cu celule în formă de seceră sau anemie falciformă cărora li s-a administrat filgrastim s-a raportat apariția unor crize de anemie falciformă, în unele cazuri letale. Medicii trebuie să fie atenți când iau în considerare utilizarea filgrastimului la pacienți cu caracteristică cu celule în formă de seceră sau anemie falciformă, care trebuie să aibă loc numai după o evaluare atentă a potențialelor riscuri și beneficii.

Toți pacienții

Accofil conține sorbitol (E420) ca excipient, în concentrație de 50 mg/ml. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Capacul acului de la seringă preumplută conține cauciuc natural uscat (un derivat al latexului), care poate determina reacții alergice.

Aortita a fost raportată la subiecți sănătoși și la pacienți diagnosticați cu cancer după administrarea

G-CSF. Printre simptomele prezentate se numără febră, durere abdominală, stare generală de rău, durere la nivelul spatelui și creștere a valorilor markerilor inflamatori (de exemplu proteina C reactivă și numărul de globule albe din sânge). În majoritatea cazurilor, aortita a fost diagnosticată prin CT și s-a vindecat după întreruperea administrării de G-CSF. Vezi și pct. 4.8.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Siguranța și eficacitatea administrării filgrastimului în aceeași zi în care s-a administrat chimioterapia citotoxică mielosupresivă nu au fost stabilite în mod definitiv. Având în vedere sensibilitatea celulelor mieloides aflate în diviziune rapidă, la chimioterapia citotoxică mielosupresivă, utilizarea filgrastimului nu este recomandată pe o perioadă de 24 ore înainte chimioterapiei și 24 ore după chimioterapie. Datele preliminare de la un număr mic de pacienți tratați concomitent cu filgrastim și 5-fluorouracil indică faptul că poate fi exacerbată severitatea neutropeniei.

Interacțiunile posibile cu alți factori de creștere hematopoietici și cu citokine nu au fost încă investigate în studii clinice.

Deoarece litiul facilitează eliberarea de neutrofile, este posibil să potențeze efectul filgrastimului. Cu toate că această interacțiune nu a fost studiată în mod specific, nu există dovezi cu privire la faptul că asemenea interacțiune ar fi dăunătoare.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea filgrastimului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au demonstrat toxicitatea reproductivă. O incidență crescută a pierderii embrionare a fost observată la iepuri, la valori mult mai ridicate față de expunerea clinică și în prezența toxicității materne (vezi pct. 5.3). În literatura de specialitate există rapoartări conform cărora s-a demonstrat trecerea filgrastimului prin placentă la femeile gravide. Filgrastimul nu este recomandat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă filgrastim sau metaboliții acestuia sunt excretați în laptele matern. Nu poate fi exclus riscul la adresa sugarilor. Trebuie luată decizia dacă să fie întreruptă alăptarea sau să fie întrerupt/oprit tratamentul cu filgrastim, ținând cont de beneficiile alăptării pentru copil și de beneficiul tratamentului pentru mamă.

Fertilitatea

Filgrastim nu a afectat performanța reproductivă sau fertilitatea la șobolanii masculi și femele (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Accofil poate avea influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. După administrarea de Accofil poate apărea amețeala (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Cele mai grave reacții adverse care pot apărea în timpul tratamentului cu filgrastim includ: reacție anafilactică, reacții adverse pulmonare grave (inclusiv pneumonie interstițială și sindrom de detresă respiratorie acută), sindrom de extravazare capilară, splenomegalie severă/ruptură splenică, transformarea în sindrom mielodisplazic sau leucemie la pacienții cu NCS, boala grefă-contra-gazdă

la pacienții cărora li se efectuează transfer de măduvă osoasă alogenă sau transfer de celule progenitoare din sânge periferic și criză de anemie falciformă la pacienții cu siclemie.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent sunt febra, durerile musculoscheletice (care includ dureri osoase, dorsalgie, artralgie, mialgie, durere la nivelul extremităților, dureri musculoscheletice, dureri musculoscheletice la nivelul toracelui, durere cervicală), anemie, vărsături și greață. În studiile clinice la pacienți cu cancer, durerile musculoscheletice au fost ușoare sau moderate la 10 % dintre pacienți, și severe la 3 % dintre pacienți.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Datele din tabelul de mai jos descriu reacțiile adverse din studiile clinice și raportările spontane. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Evaluarea reacțiilor adverse se bazează pe următoarele date de frecvență:

Foarte frecvente: $\geq 1/10$

Frecvente: $\geq 1/100$ și $< 1/10$

Mai puțin frecvente: $\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$

Rare: $\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$

Foarte rare: $< 1/10\ 000$

Cu frecvență necunoscută: care nu poate fi estimată din datele disponibile

| Clasificare pe aparate, sisteme și organe (MedDRA) | Reacții adverse | | | | | |
|--|--|---|---|---|-------------|--------------------------|
| | Foarte frecvente | Frecvente | Mai puțin frecvente | Rare | Foarte rare | Cu frecvență necunoscută |
| Infecții și infestări | | Sepsis Bronșită Infecție a tractului respirator superior Infecție a tractului urinar | | | - | - |
| Tulburări hematologice și limfatice | Trombocitopenie Anemie ^e | Splenomegalie ^a Valori scăzute ale hemoglobinei ^c | Leucocitoză ^a | Ruptură splenică ^a Criză de anemie falciformă | | |
| Tulburări ale sistemului imunitar | | | Boala greață contra gazdă ^b Hipersensibilitate la medicament ^a Hipersensibilitate | Reacție anafilactică | - | - |

| Clasificare pe aparate, sisteme și organe (MedDRA) | Reacții adverse | | | | | |
|---|----------------------|--|---|---|-------------|--------------------------|
| | Foarte frecvente | Frecvente | Mai puțin frecvente | Rare | Foarte rare | Cu frecvență necunoscută |
| Tulburări metabolice și de nutriție | | Scăderea apetitului alimentar ^e Valori crescute ale lactat dehidrogenazei sangvine | Hiperuricemie Valori crescute ale acidului uric sangvin | Scădere a valorilor glicemiei Pseudogută ^a (condrocalcinoză pirofosfatică) Perturbări ale volumului de lichide | - | - |
| Tulburări psihice | | Insomnie | | | - | - |
| Tulburări ale sistemului nervos | Cefalee ^a | Amețeală, Hipoestezie, Parestezie | | | - | - |
| Tulburări vasculare | | Hipotensiune arterială Hipertensiune arterială | Boală venoocluzivă ^d | Sindrom de extravazare capilară ^a Aortită | - | - |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | | Hemoptizie Dispnee Tuse ^a Durere orofaringiană ^{a,e} Epistaxis | Sindrom de detresă respiratorie acută ^a Insuficiență respiratorie ^a Edem pulmonar ^a Boală pulmonară interstițială ^a Infiltrate pulmonare ^a | | - | - |

| Clasificare pe aparate, sisteme și organe (MedDRA) | Reacții adverse | | | | | |
|---|--|---|--|---|-------------|--------------------------|
| | Foarte frecvente | Frecvente | Mai puțin frecvente | Rare | Foarte rare | Cu frecvență necunoscută |
| | | | Hemoragie pulmonară Hipoxie | | | |
| Tulburări gastro-intestinale | Diaree ^{a,e} Vărsături ^{a,e} Greață ^a | Constipație ^e Durere orală | | | - | - |
| Tulburări hepatobiliare | | Valori crescute ale fosfatazei alcaline sangvine Hepatomegalie | Valori crescute ale gama-glutamil transferazei Valori crescute ale aspartat-aminotransferazei | | - | - |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | Alopecie ^a | Erupecie cutanată tranzitorie ^a Eritem | Erupecie cutanată tranzitorie maculopapulară | Sindrom Sweet (dermatoză neutrofilă acută) Vasculită cutanată ^a | - | - |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | Dureri musculo-scheletice ^c | Spasme musculare | Osteoporoză | Scăderea densității osoase Exacerbarea artritei reumatoide | - | - |
| Tulburări renale și ale căilor urinare | | Disurie Hematurie | Proteinurie | Anomalii urinare Glomerulonefrită | | |

| Clasificare pe aparate, sisteme și organe (MedDRA) | Reacții adverse | | | | | |
|--|--|--|-------------------------------|------|-------------|--------------------------|
| | Foarte frecvente | Frecvente | Mai puțin frecvente | Rare | Foarte rare | Cu frecvență necunoscută |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | Oboseală ^a Inflamație a mucoaselor ^a Pirexie | Durere toracică ^a Astenie ^a Durere ^a Stare generală de rău ^e Edeme periferice ^e | Reacție la locul de injectare | | | |
| Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate | | Reacție la transfuzie ^e | | | | |

^a Vezi pct. 4.8, Descrierea reacțiilor adverse selectate

^b Au existat raportări de BGcG și decese la pacienți după transplant alogen de măduvă osoasă (vezi pct. 4.8, Descrierea câtorva reacții adverse)

^c Include durere osoasă, durere de spate, artralgie, mialgie, durere la nivelul extremităților, durere musculo-scheletică, durere musculo-scheletică toracică, durere de ceafă

^d Cazurile au fost observate în cadrul experienței de după punerea pe piață la administrarea de filgrastim, la pacienți la care s-a efectuat transplant de măduvă osoasă sau mobilizarea CPSP

^e Reacții adverse cu incidență mai mare la pacienții tratați cu filgrastim, în comparație cu placebo, și asociate cu sechele ale tumorii maligne subiacente sau ale citotoxicelor

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Boala greșă-contra-gazdă

Au existat raportări de BGcG și decese la pacienți cărora li s-a administrat G-CSF după transplant alogen de măduvă osoasă (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Sindrom de extravazare capilară

Cazuri de sindrom de extravazare capilară au fost raportate în perioada de după punerea pe piață, în contextul utilizării unui factor de stimulare a coloniilor de granulocite. În general, aceste cazuri au apărut la pacienți care sufereau de boli maligne, aflate într-un stadiu avansat, și de sepsis și care erau supuși unor tratamente de chimioterapie și unor proceduri de hemafereză (vezi pct. 4.4).

În studiile clinice randomizate, controlate cu placebo, filgrastim nu a crescut incidența reacțiilor adverse asociate cu chimioterapia citotoxică. În studiile clinice respective, reacțiile adverse raportate cu frecvență egală la pacienții cu cancer tratați cu filgrastim/chimioterapie și placebo/chimioterapie au inclus greață și vărsături, alopecie, diaree, fatigabilitate, anorexie, mucozită, cefalee, tuse, erupție cutanată tranzitorie, durere toracică, slăbiciune generalizată, durere faringiană, constipație și durere.

În cadrul experienței de după punerea pe piață s-a raportat vasculită cutanată la pacienții tratați cu filgrastim. Mecanismul vasculitei la pacienții la care se administrează filgrastim nu este cunoscut. Din datele provenite din studii clinice, se estimează că aceasta apare mai puțin frecvent.

Sindrom Sweet

S-au raportat cazuri de sindrom Sweet (dermatoză febrilă acută) în cadrul experienței de după

punerea pe piață. Din datele provenite din studii clinice, se estimează că acesta apare mai puțin frecvent.

Reacții adverse pulmonare

În studiile clinice și în cadrul experienței de după punerea pe piață s-au raportat reacții adverse pulmonare, inclusiv boală pulmonară interstițială, edem pulmonar și infiltrate pulmonare, care au evoluat în unele cazuri spre insuficiență respiratorie sau sindrom de detresă respiratorie acută (SRDA), care pot fi letale (vezi pct. 4.4).

Splenomegalie și ruptură splenică

După administrarea de filgrastim au fost raportate mai puțin frecvent cazuri de splenomegalie și ruptură splenică. Unele cazuri de ruptură splenică au fost fatale (vezi pct. 4.4).

Hipersensibilitate

Reacții de tipul hipersensibilității, incluzând anafilaxie, erupții cutanate tranzitorii, urticarie, angioedem, dispnee și hipotensiune arterială, care au apărut în cazul tratamentului inițial sau al tratamentelor ulterioare în studiile clinice și în experienței de după punerea pe piață. În general, raportările au fost mai frecvente după administrarea intravenoasă. În unele cazuri, simptomele au reapărut la reluarea tratamentului, sugerând o relație cauzală. Tratamentul cu filgrastim trebuie întrerupt permanent la pacienții care prezintă o reacție alergică gravă.

În cadrul experienței de după punerea pe piață, la pacienții cu anemie falciformă s-au raportat cazuri izolate de crize de anemie falciformă (vezi pct. 4.4). Din datele clinice, se estimează că acestea apar mai puțin frecvent.

Vasculită cutanată

Vasculita cutanată a fost raportată la pacienții tratați cu filgrastim. Mecanismul apariției vasculitei la pacienții cărora li se administrează filgrastimnu este cunoscut. În cazul utilizării de lungă durată, vasculita cutanată a fost raportată la 2 % dintre pacienții cu NCS.

Pseudogută (condrocalcinoză pirofosfatică)

La pacienții cu cancer tratați cu filgrastim s-a raportat pseudogută, care se estimează că apare mai puțin frecvent, pe baza datelor din studii clinice.

Leucocitoză

S-au observat leucocitoză ($LEU > 50 \times 10^9/L$) la 41% dintre donatori, și trombocitopenie tranzitorie (trombocite $< 100 \times 10^9/L$), în urma tratamentului cu filgrastim și leucaferază, la 35% dintre donatori.

Copii și adolescenți

Datele provenite din studiile clinice efectuate cu filgrastim la copii și adolescenți indică faptul că siguranța și eficacitatea filgrastimului sunt similare atât la adulții, cât și la copiii cărora li se administrează chimioterapie citotoxică, sugerând faptul că nu există diferențe asociate vârstei în ceea ce privește farmacocinetica filgrastimului. Singurul eveniment raportat în mod constant a fost durerea musculo-scheletică, ceea ce nu diferă de experiența la populația adultă.

Există date insuficiente pentru a evalua suplimentar utilizarea filgrastimului la copii și adolescenți.

Alte grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu au fost observate diferențe globale de siguranță sau eficacitate între subiecții peste 65 de ani, comparativ cu subiecții adulți tineri (> 18 ani) care au primit chimioterapie citotoxică iar experiența clinică nu a identificat diferențe între răspunsurile pacienților adulți vârstnici și mai tineri. Nu există date suficiente pentru a evalua utilizarea Accofil la vârstnici, pentru alte indicații aprobate ale Accofil.

Pacienții cu NCS copii și adolescenți

Cazuri de scădere a densității osoase și osteoporoză au fost raportate la copii și adolescenți cu neutropenie cronică severă cărora li se administrează tratament cronic cu filgrastim.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiuniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Efectele supradozajului cu Accofil nu au fost stabilite. După întreruperea terapiei cu filgrastim, numărul de neutrofile circulante scade cu 50% în decurs de 1-2 zile și revine în limitele normale în decurs de 1-7 zile.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunostimulatoare, factor de stimulare a coloniilor, codul ATC: L03AA02

Accofil este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Efecte farmacodinamice

G-CSF uman este o glicoproteină care reglează producția și eliberarea de neutrofile funcționale din măduva osoasă. Accofil, conținând r-metHuG-CSF (filgrastim), determină creșteri marcate ale numărului de neutrofile în sângele periferic în decurs de 24 ore, cu creșteri minore ale numărului monocitelor. La unii pacienți cu NCS, filgrastim poate determina, de asemenea, o creștere minoră a numărului de eozinofile și bazofile circulante, comparativ cu numărul inițial; unii dintre acești pacienți pot prezenta eozinofilie sau bazofilie înainte de tratament. La dozele recomandate, creșterea numărului de neutrofile este dependentă de doză. Neutrofilele produse ca răspuns la filgrastim au funcție normală sau crescută, așa cum s-a demonstrat în testele funcției chemotactice și fagocitare. După încheierea terapiei cu filgrastim, numărul de neutrofile circulante scade cu 50% în decurs de 1-2 zile și revine în limitele normale în 1-7 zile.

Utilizarea filgrastimului la pacienți cărora li se administrează chimioterapie citotoxică duce la reduceri semnificative ale incidenței, severității și duratei neutropeniei și a neutropeniei febrile. Tratamentul cu filgrastim reduce semnificativ durata neutropeniei febrile, utilizarea antibioticelor și spitalizarea după chimioterapia de inducție pentru leucemie mieloidă acută sau terapie mieloablativă urmată de transplant de măduvă osoasă. Incidența febrei și a infecțiilor documentate nu a fost redusă în niciunul din cazuri. Durata febrei nu a fost redusă la pacienții cărora li s-a efectuat terapie mieloablativă urmată de transplant de măduvă osoasă.

Utilizarea filgrastimului, fie în monoterapie, fie după chimioterapie, mobilizează celulele progenitoare hematopoietice în sângele periferic. Aceste CPSP autologe pot fi recoltate și infuzate după terapia citotoxică cu doze mari, fie în locul, fie ca supliment al transplantului de măduvă osoasă. Infuzia de CPSP accelerează recuperarea hematopoietică, reducând durata riscului de complicații hemoragice și necesarul de transfuzii de trombocite. Primitorii de CPSP alogene mobilizate cu filgrastim au prezentat o recuperare hematologică semnificativ mai rapidă, ducând la o scădere semnificativă în timp a recuperării trombocitelor, nesuținută prin transfuzii plachetare, în comparație cu transplantul de măduvă osoasă alogenă.

Un studiu european retrospectiv care a evaluat utilizarea G-CSF după transplantul de măduvă osoasă alogenă la pacienți cu leucemie acută a sugerat o creștere a riscului BGcG (boala grefă contra gazdă), a mortalității legate de tratament (MLT) și a mortalității când s-a administrat G-CSF. Într-un studiu internațional retrospectiv separat, la pacienți cu leucemie mieloidă acută și cronică, nu s-a evidențiat niciun efect asupra riscului de BGcG, MLT și de mortalitate. O meta-analiză a studiilor privind transplantul alogen, incluzând rezultatele a nouă studii clinice prospective randomizate, 8 studii retrospective și un studiu de caz controlat, nu a detectat un efect cu privire la riscurile de BGcG acută, BGcG cronică sau de mortalitate precoce legată de tratament.

| Riscul relativ (ÎI 95%) de BGcG și MLT în urma tratamentului cu G-CSF după transplantul de măduvă osoasă (MO) | | | | | |
|--|---------------------------|----------|------------------------------------|----------------------|----------------------|
| Publicare | Perioada studiului | N | BGcG acută, de gradul II-IV | BGcG cronică | MLT |
| Meta-analiză (2003) | 1986-2001 ^a | 1198 | 1,08 (0,87, 1,33) | 1,02 (0,82, 1,26) | 0,70 (0,38, 1,31) |
| Studiu retrospectiv european (2004) | 1992-2002 ^o | 1789 | 1,33 (1,08, 1,64) | 1,29 (1,02, 1,61) | 1,73 (1,30, 2,32) |
| Studiu retrospectiv internațional (2006) | 1995-2000 ^o | 2110 | 1,11 (0,86, 1,42) | 1,10 (0,86, 1,39) | 1,26 (0,95, 1,67) |

^a Analiza include studii care implică transplantul de măduvă osoasă (MO) în timpul acestei perioade; unele studii au utilizat GM-CSF

^b Analiza include pacienți cărora li s-a efectuat transplant de MO în timpul acestei perioade

Utilizarea filgrastimului pentru mobilizarea CPSP la donatorii normali, înainte de transplantul de CPSP alogene

La donatorii normali, o doză de 10 micrograme/kg și zi administrată subcutanat, timp de 4-5 zile consecutiv, permite recoltarea a $\geq 4 \times 10^6$ celule CD34⁺/kg de greutate corporală (GC) a primitorului, la majoritatea donatorilor, după două leucafereze.

Utilizarea filgrastimului la adulți cu NCS (neutropenie congenitală, ciclică și idiopatică, severă) induce o creștere susținută a NAN în sângele periferic și o scădere a infecțiilor și evenimentelor legate de acestea.

Utilizarea filgrastimului la pacienții cu infecție cu HIV menține numărul normal de neutrofile pentru a permite administrarea dozelor corespunzătoare de medicamente antivirale și/sau a altor tratamente mielosupresive. Nu există dovezi privind faptul că pacienții cu infecție cu HIV, tratați cu filgrastim, ar prezenta o creștere a replicării HIV.

Ca și în cazul altor factori de creștere hematopoietici, G-CSF a prezentat *in vitro* proprietăți

stimulatoare la nivelul celulelor endoteliale umane.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

În urma administrării subcutanate a dozelor recomandate, concentrațiile serice s-au menținut peste 10 ng/ml timp de 8-16 ore.

Distribuție

Volumul de distribuție în sânge este de aproximativ 150 ml/kg.

Eliminare

Clearance-ul filgrastimului s-a dovedit a urmări primul profil farmacocinetice atât după administrarea subcutanată, cât sau după administrarea intravenoasă. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al filgrastimului este de aproximativ 3,5 ore, cu o rată a clearance-ului de aproximativ 0,6 ml/ min și kg. În urma administrării Accofil în perfuzie continuă pe o perioadă de până la 28 zile la pacienți în recuperare în urma transplantului autolog de măduvă osoasă nu au existat dovezi de acumulare a medicamentului, iar timpul de înjumătățire prin eliminare a avut valori comparabile.

Linearitate

Există o corelație liniară pozitivă între doză și concentrația serică de filgrastim, administrat fie intravenos, fie subcutanat. După administrarea subcutanată a dozelor recomandate, concentrațiile plasmatice s-au menținut la valori peste 10 ng/ml timp de 8 până la 16 ore. Volumul distribuției în sânge este de aproximativ 150 ml/kg.

5.3 Date preclinice de siguranță

Filgrastim a fost studiat în studii de toxicitate după doze repetate cu durata de până la 1 an, care au demonstrat modificări care pot fi atribuite acțiunilor farmacologice așteptate, inclusiv creșterea numărului de leucocite, hiperplazia mieloidă în măduva osoasă, granulopoieza extramedulară și splenomegalia. Toate aceste modificări s-au rezolvat după întreruperea tratamentului.

Efectele filgrastimului asupra dezvoltării prenatale au fost studiate la șobolani și iepuri.

Administrarea intravenoasă (80 μg/kg/zi) de filgrastim la iepuri în perioada de organogeneză a provocat toxicitate maternă, a crescut numărul de avorturi spontane și pierderi post-implantare, și s-a observat scăderea numărului mediu de pui născuți vii, precum și a greutateii fetale la naștere.

Pe baza datelor raportate pentru alt medicament care conține filgrastim similar cu Accofil, au fost observate constatări similare plus un număr crescut de malformații fetale la doza de 100 μg/kg/zi, o doză cu toxicitate maternă care a corespuns unei expuneri sistemice de circa aproximativ 50-90 de ori mai mare decât expunerile observate la pacienții tratați cu doza clinică de 5 μg/kg/zi. Doza fără reacții adverse de toxicitate embriofetală observate în acest studiu a fost de 10 μg/kg/zi, ceea ce a corespuns unei expuneri sistemice de aproximativ 3-5 ori mai mare decât expunerile observate la pacienții tratați cu doza clinică.

La femelele de șobolan gestante, nu s-a observat toxicitatea maternă sau fetală la doze de până la 575 μg/kg/zi. Puii femelelor cărora li s-a administrat filgrastim în perioada perinatală și de lactație au prezentat o întârziere a diferențierii externe și retard de creștere (≥ 20 μg/kg/zi), precum și o rată de supraviețuire ușor scăzută (100 μg/kg/zi).

Nu s-au observat efecte ale filgrastim asupra fertilității la șobolani masculi și femele.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid acetic glacial
Hidroxid de sodiu
Sorbitol (E420)
Polisorbat 80
Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

Accofil nu trebuie diluat cu soluții de clorură de sodiu.

Filgrastim diluat poate fi adsorbit pe materiale din sticlă sau din plastic.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

Stabilitatea chimică și fizică a soluției în timpul utilizării, diluată pentru perfuzie, a fost demonstrată timp de 24 ore, la 2 °C-8 °C. Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, condițiile și perioada de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu ar trebui să depășească 24 ore la 2 °C-8 °C, cu excepția cazului în care diluarea a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C-8 °C). A nu se congela.

Expunerea accidentală unică la temperaturi de congelare nu afectează în mod negativ stabilitatea Accofil. Dacă expunerea a fost mai lungă de 24 ore sau soluția a fost congelată mai mult de o singură dată, Accofil NU trebuie utilizat.

În perioada de valabilitate și în scopul utilizării în ambulator, pacientul poate scoate medicamentul din frigider și lăsa la temperatura camerei (dar nu peste 25°C), o singură dată pentru maxim 15 zile. La sfârșitul acestei perioade, medicamentul nu trebuie pus înapoi în frigider și trebuie eliminat.

A se păstra seringă în cutie, pentru a fi protejată de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului diluat, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Seringi din sticlă de tip I cu ac din oțel inoxidabil montat permanent în vârf și marcate pe rezervor diviziuni de 1/40, începând cu 0,1 ml, până la capacitatea de 1 ml. Capacul acului de la seringă preumplută conține cauciuc natural uscat (vezi pct. 4.4). Fiecare seringă preumplută conține 0,5 ml de soluție.

Fiecare ambalaj conține una, trei, cinci, șapte sau zece seringi preumplute, cu sau fără apărătoare de siguranță pentru ac, și tampon (tampoane) impregnat(e) cu alcool. Ambalajele fără blistere sunt pentru seringile fără apărătoare de siguranță pentru ac. Ambalajele cu blistere sunt pentru seringi individuale cu apărătoare de siguranță pentru ac gata fixată.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Dacă este necesar, Accofil poate fi diluat cu soluție de glucoză 5%. Nu se recomandă sub nicio

formă diluarea la o concentrație finală mai mică de 0,2 MU (2 µg) pe ml.

Soluția trebuie inspectată vizual înainte de utilizare. Trebuie utilizate numai soluții limpezi, fără particule. Nu agitați seringă preumplută.

Pentru pacienții cărora li se administrează filgrastim diluat la concentrații < 1,5 MU (15 µg) pe ml, trebuie adăugată albumină serică umană (ASU) până la o concentrație finală de 2 mg/ml. Exemplu: La un volum final de injecție de 20 ml, dozele totale de filgrastim mai mici de 30 MU (300 µg) trebuie administrate cu adăugarea a 0,2 ml de soluție de albumină serică umană 200 mg/ml (20%).

Accofil nu conține niciun agent de conservare. Având în vedere existența unui posibil risc de contaminare cu microbi, seringile preumplute Accofil sunt de unică folosință.

Atunci când este diluat cu soluție de glucoză 5%, Accofil este compatibil cu sticla și cu o varietate de materiale plastice, incluzând PVC, poliolefină (un copolimer al polipropilenei și polietilenei) și polipropilenă.

Utilizarea seringii preumplute cu apărătoare de siguranță pentru ac

Apărătoarea de siguranță pentru ac acoperă acul după injecție, pentru a preveni leziunile prin înțeparea cu acul. Aceasta nu afectează funcționarea normală a seringii. Apăsăți pistonul încet, uniform, până când s-a administrat întreaga doză și pistonul nu mai poate fi apăsător. În timp ce mențineți pistonul apăsat, scoateți acul din pacient. Apărătoarea de siguranță pentru ac va acoperi acul când se eliberează pistonul.

Utilizarea seringii preumplute fără apărătoare de siguranță pentru ac

Administrați doza conform protocolului standard.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 18.09.2014

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 12 iunie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Accofil 48 MU/0,5 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție conține 96 milioane unități (MU) filgrastim (echivalent cu 960 micrograme [μg]) de filgrastim.

Fiecare seringă preumplută conține 48 MU filgrastim (echivalent cu 960 micrograme) de filgrastim în 0,5 ml de soluție injectabilă sau perfuzabilă.

Filgrastim este un factor uman de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite metionil recombinant produs în *Escherichia coli* (BL21) prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare ml de soluție conține sorbitol (E420) 50 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă sau perfuzabilă.

Soluție limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Accofil este indicat pentru reducerea duratei neutropeniei și a incidenței neutropeniei febrile la pacienți tratați cu chimioterapie citotoxică stabilită pentru tumori maligne (cu excepția leucemiei mieloid cronice și a sindroamelor mielodisplazice) și pentru reducerea duratei neutropeniei la pacienți cărora li se administrează terapie mieloablativă urmată de transplant de măduvă osoasă, considerați a avea un risc crescut de neutropenie severă prelungită. Siguranța și eficacitatea Accofil sunt similare la adulții și copiii cărora li se administrează chimioterapie citotoxică.

Accofil este indicat pentru mobilizarea celulelor progenitoare din sângele periferic (CPSP).

La pacienții, copii sau adulți, cu neutropenie congenitală severă, ciclică sau idiopatică, cu număr absolut de neutrofile (NAN) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ și cu antecedente de infecții severe sau recurente, este indicată administrarea îndelungată a Accofil pentru a crește numărul de neutrofile și pentru a reduce incidența și durata evenimentelor legate de infecții.

Accofil este indicat pentru tratamentul neutropeniei persistente (NAN mai mic sau egal cu $1,0 \times 10^9/l$) la pacienții cu infecție HIV avansată, pentru a reduce riscul infecțiilor bacteriene, atunci când alte opțiuni terapeutice pentru neutropenie sunt neadecvate.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Accofil trebuie administrat numai în colaborare cu un centru oncologic cu experiență legată de tratamentul cu factor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (G-CSF) și de hematologie și care dispune de facilitățile necesare pentru diagnostic. Procedurile de mobilizare și

afereză trebuie efectuate în colaborare cu un centru de hematologie - oncologie, cu suficientă experiență în acest domeniu și în care monitorizarea celulelor progenitoare hematopoietice poate fi efectuată corect.

Doze

Chimioterapia citotoxică stabilită

Doza recomandată de filgrastim este de 0,5 MU/kg și zi (5 micrograme/kg și zi). Prima doză de Accofil nu trebuie administrată la mai puțin de 24 ore după chimioterapia citotoxică. În studiile clinice randomizate a fost utilizată o doză de 230 micrograme/m²/zi (între 4,0 și 8,4 micrograme/kg/zi), cu administrare subcutanată.

Dozajul zilnic cu filgrastim trebuie continuat până când s-a depășit numărul minim așteptat de neutrofile la care nu apar reacții adverse, iar numărul de neutrofile a revenit în intervalul normal. În urma chimioterapiei stabilite pentru tumori solide, limfoame și leucemii limfoide, se așteaptă ca durata tratamentului necesar pentru a îndeplini aceste criterii să fie de până la 14 zile. În urma tratamentului de inducție și consolidare pentru leucemia mieloidă acută, durata tratamentului poate fi substanțial mai lungă (până la 38 zile), în funcție de tipul, doza și schema chimioterapiei citotoxice utilizate.

La pacienții cărora li se administrează chimioterapie citotoxică, se observă de obicei o creștere tranzitorie a numărului de neutrofile la 1-2 zile de la inițierea terapiei cu filgrastim. Cu toate acestea, pentru un răspuns terapeutic susținut, terapia cu filgrastim nu trebuie întreruptă înainte ca numărul minim așteptat de neutrofile la care nu apar reacții adverse să fie depășit și numărul de neutrofile să revină în intervalul normal. Nu se recomandă întreruperea prematură a terapiei cu filgrastim înainte de momentul atingerii numărului minim așteptat de neutrofile la care nu apar reacții adverse.

Pacienți tratați cu terapie mieloablativă urmată de transplant de măduvă osoasă.

Doza recomandată de inițiere a tratamentului cu filgrastim este de 1,0 MU/kg și zi (10 micrograme/kg și zi). Prima doză de filgrastim trebuie administrată la cel puțin 24 de ore după chimioterapia citotoxică și la cel puțin 24 de ore de la infuzia de măduvă.

Odată ce numărul minim de neutrofile la care nu apar reacții adverse a fost depășit, doza zilnică de filgrastim trebuie ajustată treptat, în funcție de răspunsul neutrofilelor, după cum urmează:

| Număr de neutrofile | Ajustarea dozei de filgrastim |
|--|--|
| > 1,0 x 10 ⁹ /L pentru 3 zile consecutiv | Reducere la 0,5 MU (5 μg)/kg și zi |
| În continuare, dacă NAN rămâne > 1,0 x 10 ⁹ /L pentru încă 3 zile consecutiv | Întreruperea tratamentului cu filgrastim |
| Dacă NAN scade la < 1,0 x 10 ⁹ /L în timpul perioadei de tratament, doza de filgrastim trebuie crescută din nou, conform pașilor de mai sus | |

NAN = număr absolut de neutrofile

Pentru mobilizarea celulelor progenitoare din sângele periferic (CPSP) la pacienți cărora li se administrează terapie mielosupresivă sau mieloablativă, urmată de transplant de CPSP autologe

Pentru mobilizarea CPSP, doza recomandată de filgrastim, când este utilizat în monoterapie, este de 1,0 MU (10 μg)/kg și zi, timp de 5–7 zile consecutiv. Planificarea în timp a leucaferezei: la 1 sau 2 leucafereze în zilele 5 și 6, ceea ce este adesea suficient. În alte circumstanțe pot fi necesare leucafereze suplimentare. Administrarea filgrastimului trebuie menținută până la ultima leucafereză.

Doza recomandată de filgrastim pentru mobilizarea CPSP după chimioterapia mielosupresivă este de 0,5 MU (5 μg)/kg și zi administrată zilnic, din prima zi după terminarea chimioterapiei, până când numărul minim așteptat de neutrofile la care nu apar reacții adverse a fost depășit, iar numărul de neutrofile a revenit în intervalul normal. Leucafereza trebuie efectuată în timpul perioadei în care NAN crește de la < 0,5 x 10⁹/L la > 5,0 x 10⁹/L. Pentru pacienții cărora nu li s-a administrat

chimioterapie extensivă, o singură leucafereză este adesea suficientă. În alte circumstanțe, sunt recomandate leucafereze suplimentare.

Pentru mobilizarea CPSP la donatori normali înainte de transplantul de CPSP alogene

Pentru mobilizarea CPSP la donatorii normali, filgrastim trebuie administrat în doză de 1,0 MU (10 µg/kg și zi) timp de 4 - 5 zile consecutiv. Leucafereza trebuie începută în ziua 5 și continuată până în ziua 6, dacă este necesar, pentru a colecta 4×10^6 celule CD34⁺/kg greutate corporală primitor.

La pacienți cu neutropenie cronică severă (NCS)

Neutropenie congenitală

Doza recomandată de inițiere a tratamentului este de 1,2 MU (12 µg)/kg și zi, în doză unică sau în doze divizate.

Neutropenie idiopatică sau ciclică

Doza recomandată de inițiere a tratamentului este de 0,5 MU (5 µg)/kg și zi, în doză unică sau în doze divizate.

Ajustări ale dozei

Filgrastim trebuie administrat zilnic, prin injecție subcutanată, până când numărul de neutrofile a fost atins și poate fi menținut la mai mult de $1,5 \times 10^9/L$. După obținerea răspunsului vizat, trebuie stabilită doza minimă eficientă pentru a menține această valoare. Administrarea zilnică pe termen lung este necesară pentru a menține un număr adecvat de neutrofile. După una sau două săptămâni de terapie, doza inițială poate fi dublată sau redusă la jumătate, în funcție de răspunsul pacientului. Ulterior, doza poate fi ajustată individual, la intervale de 1-2 săptămâni, pentru a menține numărul mediu de neutrofile între $1,5 \times 10^9/L$ și $10 \times 10^9/L$. O schemă de creștere mai rapidă a dozei poate fi luată în considerare la pacienții care prezintă infecții severe. În studiile clinice, 97% dintre pacienții care au răspuns la tratament au prezentat un răspuns complet la doze $\leq 24 \mu\text{g/kg}$ și zi. Siguranța pe termen lung a administrării filgrastimului în doze de peste $24 \mu\text{g/kg}$ și zi la pacienții cu NCS nu a fost stabilită.

La pacienți cu infecție cu HIV

Pentru remiterea neutropeniei

Doza recomandată de inițiere a tratamentului cu filgrastim este de 0,1 MU (1 µg)/kg și zi administrată zilnic până la maxim 0,4 MU (4 µg)/kg și zi până la un număr normal este atins și poate fi menținut ($\text{NAN} > 2,0 \times 10^9/L$). În studiile clinice, mai mult de 90% dintre pacienți au răspuns la aceste doze, determinând o inversare a neutropeniei într-o perioadă mediană de 2 zile. La un număr mic de pacienți (< 10%), doze de până la 1,0 MU (10 µg)/kg și zi, au fost necesare pentru a obține remisia neutropeniei.

Pentru menținerea numărului normal de neutrofile

Când s-a obținut remisia neutropeniei, trebuie stabilită doza minimă eficientă pentru a menține un număr normal de neutrofile. Se recomandă ajustarea dozei inițiale prin administrarea la intervale de două zile a dozei de 30 MU (300 µg) pe zi. Poate fi necesară ajustarea ulterioară a dozei, în funcție de numărul absolut de neutrofile (NAN) al pacientului, pentru a menține numărul de neutrofile la valori $> 2,0 \times 10^9/L$. În studiile clinice, au fost necesare doze de 30 MU (300 µg) pe zi, timp de 1-7 zile pe săptămână, pentru a menține $\text{NAN} > 2,0 \times 10^9/L$, mediana frecvenței dozei fiind de 3 zile pe săptămână. Administrarea pe termen lung poate fi necesară pentru a menține $\text{NAN} > 2,0 \times 10^9/L$.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Studiile clinice efectuate cu filgrastim au inclus un număr redus de pacienți vârstnici, însă nu s-au efectuat studii speciale la această grupă de pacienți și, prin urmare, nu se pot face recomandări specifice privind dozele.

Pacienți cu insuficiență renală

Studiile cu filgrastim la pacienții cu insuficiență severă a funcției renale sau hepatice demonstrează că acesta prezintă un profil farmacocinetic și farmacodinamic similar cu cel observat la subiecții sănătoși. Ajustarea dozei nu este necesară în aceste circumstanțe.

Utilizarea la copii și adolescenți în cazuri de NCS și cancer

Șaizeci și cinci de procente dintre pacienții studiați în programul de studii pentru NCS aveau vârsta sub 18 ani. Eficacitatea tratamentului a fost clară în cazul acestei grupe de vârstă, care a inclus majoritatea pacienților cu neutropenie congenitală. Nu au existat diferențe între profilurile de siguranță ale pacienților copii și adolescenți tratați pentru NCS.

Datele provenite din studiile clinice efectuate la copii și adolescenți indică faptul că siguranța și eficacitatea filgrastimului sunt similare atât la adulții, cât și la copiii cărora li se administrează chimioterapie citotoxică.

Recomandările privind dozele la copii și adolescenți sunt similare celor pentru adulții cărora li se administrează chimioterapie citotoxică mielosupresivă.

Mod de administrare

Chimioterapia citotoxică stabilită

Filgrastim poate fi administrat sub formă de injecții zilnice subcutanate sau, alternativ, sub formă de perfuzie intravenoasă zilnică diluată cu soluție de glucoză 50 mg/ml (5%), administrată în decurs de 30 minute. Pentru instrucțiuni ulterioare privind diluarea înaintea administrării perfuziei, vezi pct. 6.6. Calea de administrare subcutanată este preferată în majoritatea cazurilor. Un studiu în care s-a administrat o doză unică a scos în evidență faptul că doza administrată pe cale intravenoasă poate scădea durata efectului. Nu este clară relevanța clinică a acestei constatări în cazul administrării unor doze repetate. Alegerea căii de administrare trebuie să depindă de circumstanțele clinice individuale.

Pacienți tratați cu terapie mieloablativă urmată de transplant de măduvă osoasă

Filgrastim este administrat sub formă de perfuzie intravenoasă pe termen scurt, timp de 30 minute sau prin perfuzie subcutanată sau intravenoasă continuă, timp de 24 ore, în fiecare caz după diluare cu 20 ml soluție de glucoză 50 mg/ml (5%). Pentru instrucțiuni ulterioare privind diluarea cu soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) înaintea administrării perfuziei, vezi pct. 6.6.

La pacienți la care se efectuează mobilizarea CPSP

Filgrastim pentru mobilizarea CPSP, în monoterapie:

Filgrastim poate fi administrat sub formă de perfuzie continuă subcutanată cu durata de 24 de ore sau prin injecție subcutanată. Pentru perfuzii, filgrastimul trebuie diluat cu 20 ml de soluție de glucoză 5% (vezi pct. 6.6).

Filgrastim pentru mobilizarea CPSP după chimioterapie mielosupresivă:

Filgrastim trebuie administrat prin injecție subcutanată.

Filgrastim pentru mobilizarea CPSP la donatorii normali înainte de transplantarea de CPSP alogene

Filgrastim trebuie administrat prin injecție subcutanată.

La pacienți cu NCS

Pentru neutropenie congenitală, ciclică sau idiopatică, filgrastim trebuie administrat prin injecție subcutanată.

La pacienți cu infecție cu HIV

Pentru remiterea neutropeniei și menținerea numărului normal de neutrofile la pacienți cu infecție cu HIV, filgrastim se administrează subcutanat.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea factorilor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (G-CSF), denumirea comercială a medicamentului administrat trebuie înregistrată în mod clar în fișa pacientului.

Atenționări și precauții speciale pentru toate indicațiile

Filgrastim nu trebuie utilizat pentru a crește doza de chimioterapie citotoxică peste regimul de doze prestabilit.

Filgrastim nu trebuie administrat la pacienți cu neutropenie congenitală severă, la care apare leucemie sau la care există dovezi de evoluție leucemică.

Hipersensibilitate

La pacienții tratați cu filgrastim au fost raportate reacții de hipersensibilitate, inclusiv reacții anafilactice, care au apărut la tratamentul inițial sau ulterior. Se întrerupe definitiv administrarea de filgrastim la pacienții cu hipersensibilitate semnificativă clinic. Nu se administrează filgrastim pacienților cu antecedente de hipersensibilitate la filgrastim sau pegfilgrastim.

Imunogenitate

Ca în cazul tuturor proteinelor terapeutice, există potențialul de imunogenitate. În general, rata de generare a anticorpilor împotriva filgrastimului este scăzută. După cum se preconizează în cazul tuturor medicamentelor biologice, apar anticorpii de legare; totuși, aceștia nu au fost asociați până în prezent cu activitatea de neutralizare.

Precauții speciale la pacienții cu leucemie mieloidă acută (LMA)

Creșterea celulelor maligne

G-CSF poate promova creșterea celulelor mieloides *in vitro* și pot fi observate efecte similare și la anumite celule non-mieloides *in vitro*.

Sindrom mielodisplazic sau leucemie mieloidă cronică

Siguranța și eficacitatea administrării filgrastimului la pacienți cu sindrom mielodisplazic sau cu leucemie granulocitară cronică nu au fost stabilite. Prin urmare, filgrastim nu este indicat pentru utilizare în aceste afecțiuni. Trebuie acordată o atenție specială diagnosticului diferențial între transformarea blastilor din leucemia mieloidă cronică și leucemia mieloidă acută.

Leucemie mieloidă acută

Având în vedere datele limitate privind siguranța și eficacitatea la pacienții cu LMA secundară,

filgrastim trebuie administrat cu precauție. Siguranța și eficacitatea administrării filgrastimului la pacienții cu LMA *de novo* cu vârsta < 55 de ani cu date citogenetice cu prognostic bun [t (8; 21), t (15; 17) și inv (16)] nu au fost stabilite.

Alte precauții speciale

Osteoporoză

Monitorizarea densității oaselor poate fi indicată la pacienții cu osteopatii osteoporotice subiacente, care urmează terapie continuă cu filgrastim cu durată de peste 6 luni.

Reacții adverse pulmonare

S-au raportat reacții adverse pulmonare, în special pneumonie interstițială, după administrarea G-CSF. Pacienții cu antecedente recente de infiltrate pulmonare sau pneumonie pot prezenta un risc crescut. Apariția unor semne pulmonare, cum sunt tusea, febra și dispneea, în asociere cu semne radiologice de infiltrate pulmonare și deteriorarea funcției pulmonare pot fi semne preliminare ale sindromului de detresă respiratorie a adultului (SDRA). În aceste cazuri, tratamentul cu filgrastim trebuie întrerupt și se va administra tratamentul adecvat.

Sindrom de extravazare capilară

Sindromul de extravazare capilară a fost raportat în urma administrării unui factor de stimulare a coloniilor de granulocite și se caracterizează prin hipotensiune, hipoalbuminemie, edem și hemoconcentrație. Pacienții cu sindromul de extravazare capilară trebuie monitorizați cu atenție și trebuie să li se administreze un tratament simptomatic standard, care ar putea include terapia intensivă (vezi pct. 4.8).

Glomerulonefrită

A fost raportată glomerulonefrita la pacienți la care s-a administrat filgrastim și pegfilgrastim. În general, cazurile de glomerulonefrită s-au rezolvat după reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu filgrastim și pegfilgrastim. Este recomandată monitorizarea testelor urinare.

Precauții speciale la pacienții cu cancer

Splenomegalie și ruptură splenică

Au fost raportate cazuri mai puțin frecvente de splenomegalie și ruptură splenică în urma administrării de filgrastim. Unele cazuri de ruptură splenică au fost fatale. Persoanele tratate cu filgrastim care acuză dureri în partea stângă a etajului abdominal superior și/sau vârful umărului trebuie să fie evaluate pentru a depista splenomegalia sau ruptura splenică. S-a observat că reducerea dozei de filgrastim a încetinit sau a oprit progresia splenomegaliei la pacienții cu neutropenie cronică severă, iar la 3 % dintre pacienți a fost necesară splenectomia.

Leucocitoză

La mai puțin de 5% dintre pacienții cărora li s-a administrat filgrastim în doze mai mari de 0,3 MU/kg și zi (3 μg/kg și zi) s-au observat valori ale numărului leucocitelor egale cu $100 \times 10^9/L$ sau mai mari. Nu s-au raportat reacții adverse care să poată fi atribuite direct acestui grad de leucocitoză. Cu toate acestea, având în vedere riscurile potențiale asociate cu leucocitoză severă, în timpul terapiei cu filgrastim trebuie determinat numărul leucocitelor la intervale periodice. Dacă numărul leucocitelor depășește $50 \times 10^9/L$ după atingerea numărului minim așteptat la care nu apar reacții adverse, administrarea filgrastimului trebuie întreruptă imediat. Cu toate acestea, în timpul perioadei de administrare a filgrastimului pentru mobilizarea CPSP, administrarea filgrastimului trebuie întreruptă sau doza acestuia trebuie redusă, dacă numărul leucocitelor crește $> 70 \times 10^9/L$.

Riscurile asociate cu doze crescute de chimioterapie

Sunt necesare precauții speciale în ceea ce privește tratamentul pacienților cu doze mari de chimioterapie, deoarece nu s-a demonstrat îmbunătățirea evoluției tumorilor, iar dozele crescute de medicamente chimioterapice pot duce la toxicități crescute, incluzând efecte cardiace, pulmonare, neurologice și dermatologice (vedeți informațiile privind prescrierea pentru medicamentele chimioterapice specifice utilizate).

Efectul chimioterapiei asupra eritrocitelor și trombocitelor

Monoterapia cu filgrastim nu exclude trombocitopenia și anemia determinate de chimioterapia mielosupresivă. Din cauza posibilității administrării unor doze mai mari de chimioterapie (de exemplu doze complete, pe baza schemei prescrise), pacientul poate prezenta un risc mai mare de trombocitopenie și anemie. Se recomandă monitorizarea regulată a numărului de trombocite și a hematocritului. Trebuie luate măsuri speciale de precauție la administrarea în monoterapie sau în asociere a medicamentelor chimioterapice despre care se știe că determină trombocitopenie severă.

S-a demonstrat că utilizarea CPSP mobilizate de către filgrastim reduce gravitatea și durata trombocitopeniei determinată de chimioterapia mielosupresivă sau mieloablativă.

Alte precauții speciale

Nu s-au studiat efectele filgrastimului la pacienții cu celule progenitoare mieloide reduse substanțial. Filgrastimul acționează în principal asupra precursorilor neutrofilelor, exercitându-și efectele prin creșterea numărului de neutrofile. Prin urmare, la pacienții cu număr redus de precursori, răspunsul neutrofilelor poate fi diminuat (cum sunt cei cărora li se administrează radioterapie pe suprafețe mari sau chimioterapie intensivă sau cei cu tumori infiltrate în măduva osoasă).

La pacienții cărora li s-au administrat doze mari de chimioterapie urmată de transplant s-au raportat tulburări vasculare, incluzând boală veno-ocluzivă și tulburări ale volumului de lichide.

Au existat raportări cu privire la boala grefă contra gazdă (BGcG) și decese la pacienți cărora li s-a administrat G-CSF după transplant alogen de măduvă osoasă (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Activitatea hematopoietică mărită a măduvei osoase, ca răspuns la terapia cu factor de creștere, a fost asociată cu radiografii osoase modificate tranzitorii. Acest lucru trebuie luat în considerare atunci când se interpretează rezultatele radiografiilor osoase.

Precauții speciale la pacienții la care se efectuează mobilizarea CPSP

Mobilizarea CPSP

Nu există studii prospective randomizate care să compare cele două metode de mobilizare recomandate (filgrastim în monoterapie sau în asociere cu chimioterapia de mielosupresie), în cadrul aceleiași grupe de pacienți. Gradul de diferențiere între pacienți și între determinările în laborator ale numărului celulelor CD34⁺ semnifică faptul că efectuarea unei comparații directe între studii diferite este dificilă. În consecință, este dificil de recomandat o metodă optimă. Alegerea metodei de mobilizare trebuie luată în considerare în raport cu obiectivele generale ale tratamentului pentru un anumit pacient.

Expunere anterioară la medicamente citotoxice

Pacienții cărora li s-a administrat anterior terapie mielosupresivă foarte intensă pot să nu prezinte o mobilizare suficientă a CPSP pentru a atinge numărul minim recomandat ($\geq 2,0 \times 10^6$ celule CD34⁺/kg) sau accelerarea refacerii trombocitelor în aceeași măsură.

Unele medicamente citotoxice prezintă toxicitate specială față de efectivul de celule progenitoare hematopoietice și pot afecta în mod negativ mobilizarea acestor celule. Medicamente cum sunt melfalanul, carmustina (BCNU) și carboplatina pot scădea producția de celule progenitoare când sunt administrate pe perioade prelungite, înaintea încercărilor de mobilizare a celulelor progenitoare. Cu toate acestea, s-a demonstrat că administrarea de melfalan, carboplatină sau carmustină (BCNU) în asociere cu filgrastim este eficientă pentru mobilizarea celulelor progenitoare. Când se intenționează să se efectueze un transplant cu celule progenitoare din sângele periferic, se recomandă planificarea procedurii de mobilizare a celulelor stem încă de la începutul tratamentului pacientului. La acești pacienți, o atenție deosebită trebuie acordată numărului de celule progenitoare mobilizate înainte de administrarea chimioterapiei în doze mari. Dacă rezultatele sunt neadecvate, conform

criteriilor menționate mai sus, trebuie avute în vedere tratamente alternative, care nu implică suport de celule progenitoare.

Estimarea producției de celule progenitoare

Pentru a estima numărul de celule progenitoare recoltate de la pacienții tratați cu filgrastim, o atenție deosebită trebuie acordată metodei de cuantificare. Rezultatele analizei numărului de celule CD34⁺ prin citometrie în flux variază în funcție de metodologia precisă utilizată; în consecință, recomandările cu privire la estimările numerice, bazate pe studii la alte laboratoare, trebuie interpretate cu atenție.

Analiza statistică a relației dintre numărul de celule CD34⁺ reperfuzate și ritmul de refacere a trombocitelor după chimioterapia în doze mari indică o relație complexă, dar continuă.

Recomandarea unei producții minime de $\geq 2 \times 10^6$ celule CD34⁺/kg se bazează pe datele publicate, care demonstrează o refacere hematologică adecvată. Producțiile în exces față de această producție minimă par a fi corelate cu o recuperare mai rapidă, cele mai mici, cu o refacere mai lentă.

Precauții speciale la donatorii normali la care se efectuează mobilizarea celulelor progenitoare din sângele periferic

Mobilizarea CPSP nu generează un avantaj clinic direct la donatorii normali și trebuie luată în considerare numai pentru transplantul de celule stem alogene.

Mobilizarea CPSP trebuie avută în vedere numai la donatorii care îndeplinesc criteriile de eligibilitate normale, clinice și de laborator, pentru donarea de celule stem. O atenție deosebită trebuie acordată valorilor hematologice și prezenței bolilor infecțioase. Siguranța și eficacitatea filgrastimului la donatorii normali cu vârsta sub 16 ani sau peste 60 ani nu au fost evaluate.

Trombocitopenie

Trombocitopenia a fost raportată foarte frecvent la pacienții tratați cu filgrastim. Prin urmare, numărul de trombocite trebuie monitorizat atent.

După administrarea de filgrastim și leucafereză s-a observat trombocitopenie tranzitorie (trombocite $< 100 \times 10^9/L$) la 35% dintre subiecții studiați. Dintre aceștia, în două cazuri s-a raportat un număr de trombocite $< 50 \times 10^9/L$, atribuit procedurii de leucafereză. Dacă este necesară mai mult de o leucafereză, trebuie acordată o atenție deosebită donatorilor cu număr de trombocite $< 100 \times 10^9/L$ înaintea efectuării leucaferezei; în general, afereza nu trebuie efectuată dacă numărul trombocitelor este $< 75 \times 10^9/L$.

Leucafereza nu trebuie efectuată la donatorii cărora li s-a administrat tratament anticoagulant sau la cei cunoscuți cu anomalii cunoscute ale hemostazei. Administrarea filgrastimului trebuie întreruptă sau doza acestuia trebuie redusă în cazul în care numărul leucocitelor crește la $> 70 \times 10^9/L$.

Donatorii cărora li se administrează G-CSF pentru mobilizarea CPSP trebuie monitorizați până când indicii hematologici revin la valori normale.

La donatorii normali s-au observat modificări citogenice tranzitorii în urma administrării G-CSF. Nu se cunoaște semnificația acestor modificări. Cu toate acestea, nu poate fi exclus riscul dezvoltării unei clone mieloid maligne. Se recomandă ca centrul de afereză să țină o evidență și să efectueze o supraveghere sistematică a donatorilor de celule stem pe o perioadă de cel puțin 10 ani, pentru a asigura monitorizarea siguranței pe termen lung.

După administrarea de G-CSF, la donatorii sănătoși și la pacienți s-au raportat cazuri frecvente, dar în general asimptomatice, de splenomegalie și cazuri mai puțin frecvente de ruptură splenică. Anumite cazuri de ruptură splenică au fost letale. Prin urmare, dimensiunile splinei trebuie atent monitorizate (de exemplu: examen clinic, ecografie). Diagnosticul de ruptură splenică trebuie avut în vedere la donatori și/sau la pacienții care raportează durere la nivelul părții superioare stângi a abdomenului sau durere la nivelul părții superioare a umărului.

La donatorii normali, a fost raportată frecvent dispnee iar alte evenimente adverse pulmonare (hemoptizie, hemoragie pulmonară, infiltrate pulmonare, și hipoxie) au fost raportate mai puțin frecvent. În cazul suspectării sau confirmării unor evenimente adverse pulmonare, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu filgrastim și trebuie acordată asistență medicală adecvată.

Precauții speciale la primitorii de CPSP alogene mobilizate cu filgrastim

Datele actuale indică faptul că interacțiunile imunologice între grefele CPSP alogene și primitor pot fi asociate cu un risc crescut de BGcG acută și cronică, comparativ cu transplantul de măduvă osoasă.

Precauții speciale la pacienții cu NCS

Hemoleucograma

Trombocitopenia a fost raportată frecvent la pacienții tratați cu filgrastim. Numărul de trombocite trebuie monitorizat cu atenție, în special în timpul primelor săptămâni de terapie cu filgrastim. Trebuie luată în considerare întreruperea intermitentă sau scăderea dozei de filgrastim la pacienții la care apare trombocitopenie, adică număr de trombocite constant $< 100,000/\text{mm}^3$.

Pot apărea și alte modificări ale celulelor sanguine, inclusiv anemie și creșteri tranzitorii ale celulelor progenitoare mieloide, care necesită monitorizarea atentă a numărului de celule.

Transformarea în leucemie sau sindrom mielodisplazic

Trebuie acordată o atenție deosebită diagnosticării neutropeniilor cronice severe (NCS), pentru a le diferenția de alte tulburări hematopoietice, cum sunt anemia aplastică, mielodisplazia și leucemia mieloidă. Înaintea tratamentului trebuie efectuată o hemoleucogramă completă și determinarea numărului trombocitelor, precum și o evaluare a morfologiei și a cariotipului măduvei osoase.

În studiile clinice, s-a observat o frecvență mică (aproximativ 3%) a sindroamelor mielodisplazice (SMD) sau a leucemiei la pacienți cu NCS, tratați cu filgrastim. Acest lucru a fost observat numai la pacienții cu neutropenie congenitală. SMD și leucemiile sunt complicații naturale ale bolii și prezintă o relație de natură necunoscută cu terapia cu filgrastim. Un subgrup de aproximativ 12% dintre pacienții cu rezultate normale la evaluările citogenetice efectuate la momentul inițial a prezentat ulterior anomalii, inclusiv monosomia 7, la evaluările repetate, de rutină. Dacă pacienții cu NCS dezvoltă anomalii citogenetice, riscurile și beneficiile continuării tratamentului cu filgrastim trebuie evaluate atent; administrarea de filgrastim trebuie întreruptă în cazul apariției SMD sau a leucemiei. În prezent, nu se cunoaște dacă tratamentul pe termen lung la pacienții cu NCS predispozează acești pacienți la anomalii citogenetice, SMD sau transformare leucemică. Se recomandă efectuarea unor examinări morfologice și citogenetice ale măduvei osoase la pacienți, la intervale regulate (aproximativ la intervale de 12 luni).

Alte precauții speciale

Trebuie excluse cauzele de neutropenie tranzitorie, cum sunt infecțiile virale.

Au fost raportate cazuri foarte frecvente de splenomegalie și cazuri frecvente de ruptură splenică în urma administrării de filgrastim. Persoanele tratate cu filgrastim care acuză dureri în partea stângă a etajului abdominal superior și/sau vârful umărului trebuie să fie evaluate pentru a depista splenomegalia sau ruptura splenică.

Splenomegalia este un efect direct al tratamentului cu filgrastim. Treizeci și unu de procente (31%) dintre pacienții studiați au fost înregistrați ca având splenomegalie palpabilă. Creșterile în volum, măsurate radiologic, au apărut la începutul terapiei cu filgrastim și au avut tendință de stagnare mai târziu în timpul tratamentului. S-a observat că scăderile dozelor încetinesc sau opresc progresia măririi splenice, iar la 3% dintre pacienți a fost necesară o splenectomie. Mărimea splinei trebuie evaluată periodic. Palparea abdominală ar trebui să fie suficientă pentru detectarea creșterilor

anormale ale volumului splenic.

Hematuria a fost frecventă, iar proteinuria a apărut la un număr mic de pacienți. Pentru a monitoriza acest eveniment trebuie efectuate analize periodice ale urinei.

Siguranța și eficacitatea la nou-născuți și la pacienții cu neutropenie autoimună nu au fost stabilite.

Precauții speciale la pacienți cu infecție cu HIV

Au fost raportate cazuri frecvente de splenomegalie în urma administrării de filgrastim. Persoanele tratate cu filgrastim care acuză dureri în partea stângă a etajului abdominal superior și/sau vârful umărului trebuie să fie evaluate pentru a depista splenomegalia sau ruptura splenică.

Hemoleucograma

NAN trebuie monitorizat cu atenție, în special în timpul primelor săptămâni de terapie cu filgrastim. Unii pacienți pot răspunde foarte rapid și printr-o creștere considerabilă a numărului de neutrofile, în urma administrării dozei inițiale de filgrastim. Se recomandă ca NAN să fie măsurat zilnic, în primele 2-3 zile de administrare a filgrastimului. Ulterior, se recomandă ca NAN să fie măsurat cel puțin de două ori pe săptămână, în primele două săptămâni și apoi o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni în timpul terapiei de întreținere. În timpul administrării la intervale de două zile a dozei de 30 MU (300 micrograme) pe zi de filgrastim, pot apărea fluctuații mari ale NAN al pacientului în timp. Pentru a determina valoarea pre-doză a NAN sau valoarea minimă a NAN la care nu apar reacții adverse pentru un pacient, se recomandă ca probele de sânge să fie recoltate pentru determinarea NAN imediat înaintea oricărei administrări programate de filgrastim.

Riscul asociat cu dozele crescute de medicamente mielosupresive

Monoterapia cu filgrastim nu exclude trombocitopenia și anemia determinate de administrarea de medicamente mielosupresive. Ca rezultat al posibilității administrării unor doze mai mari sau a unui număr mai mare din aceste medicamente în timpul terapiei cu filgrastim, pacientul poate fi expus unui risc mai mare de apariție a trombocitopeniei și anemiei. Se recomandă monitorizarea periodică a numărului de celule sanguine (vezi mai sus).

Infecții și afecțiuni maligne care provoacă mielosupresie

Neutropenia poate fi determinată de infecții oportuniste ale măduvei osoase, cum sunt cele determinate de complexul *Mycobacterium avium* sau afecțiuni maligne cum este limfomul. La pacienții cu infecții ale măduvei osoase sau afecțiuni maligne, trebuie luată în considerare terapia adecvată pentru tratamentul afecțiunii subiacente, pe lângă administrarea de filgrastim pentru tratamentul neutropeniei. Nu s-au stabilit efectele filgrastimului asupra neutropeniei datorate infecțiilor măduvei osoase sau afecțiunilor maligne.

Precauții speciale în cazul caracteristicii cu celule în formă și seceră sau anemiei falciforme

La pacienții cu caracteristică cu celule în formă de seceră sau anemie falciformă cărora li s-a administrat filgrastim s-a raportat apariția unor crize de anemie falciformă, în unele cazuri letale. Medicii trebuie să fie atenți când iau în considerare utilizarea filgrastimului la pacienți cu caracteristică cu celule în formă de seceră sau anemie falciformă, care trebuie să aibă loc numai după o evaluare atentă a potențialelor riscuri și beneficii.

Toți pacienții

Accofil conține sorbitol (E420) ca excipient, în concentrație de 50 mg/ml. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Capacul acului de la seringă preumplută conține cauciuc natural uscat (un derivat al latexului), care poate determina reacții alergice.

Aortita a fost raportată la subiecți sănătoși și la pacienți diagnosticați cu cancer după administrarea G-CSF. Printre simptomele prezentate se numără febră, durere abdominală, stare generală de rău, durere la nivelul spatelui și creștere a valorilor markerilor inflamatori (de exemplu proteina C reactivă și numărul de globule albe din sânge). În majoritatea cazurilor, aortita a fost diagnosticată prin CT și s-a vindecat după întreruperea administrării de G-CSF. Vezi și pct. 4.8.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Siguranța și eficacitatea administrării filgrastimului în aceeași zi în care s-a administrat chimioterapia citotoxică mielosupresivă nu au fost stabilite în mod definitiv. Având în vedere sensibilitatea celulelor mioide aflate în diviziune rapidă, la chimioterapia citotoxică mielosupresivă, utilizarea filgrastimului nu este recomandată pe o perioadă de 24 ore înainte chimioterapiei și 24 ore după chimioterapie. Datele preliminare de la un număr mic de pacienți tratați concomitent cu filgrastim și 5-fluorouracil indică faptul că poate fi exacerbată severitatea neutropeniei.

Interacțiunile posibile cu alți factori de creștere hematopoietici și cu citokine nu au fost încă investigate în studii clinice.

Deoarece litiul facilitează eliberarea de neutrofile, este posibil să potențeze efectul filgrastimului. Cu toate că această interacțiune nu a fost studiată în mod specific, nu există dovezi cu privire la faptul că asemenea interacțiune ar fi dăunătoare.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea filgrastimului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au demonstrat toxicitatea reproductivă. O incidență crescută a pierderii embrionare a fost observată la iepuri, la valori mult mai ridicate față de expunerea clinică și în prezența toxicității materne (vezi pct. 5.3). În literatura de specialitate există raportări conform cărora s-a demonstrat trecerea filgrastimului prin placentă la femeile gravide. Filgrastimul nu este recomandat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă filgrastim sau metaboliții acestuia sunt excretați în laptele matern. Nu poate fi exclus riscul la adresa sugarilor. Trebuie luată decizia dacă să fie întreruptă alăptarea sau să fie întrerupt/oprit tratamentul cu filgrastim, ținând cont de beneficiile alăptării pentru copil și de beneficiul tratamentului pentru mamă.

Fertilitatea

Filgrastim nu a afectat performanța reproductivă sau fertilitatea la șobolanii masculi și femele (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Accofil poate avea influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. După administrarea de Accofil poate apărea amețeala (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Cele mai grave reacții adverse care pot apărea în timpul tratamentului cu filgrastim includ: reacție anafilactică, reacții adverse pulmonare grave (inclusiv pneumonie interstițială și sindrom de detresă respiratorie acută), sindrom de extravazare capilară, splenomegalie severă/ruptură splenică,

transformarea în sindrom mielodisplazic sau leucemie la pacienții cu NCS, boala grefă-contra-gază la pacienții cărora li se efectuează transfer de măduvă osoasă alogenă sau transfer de celule progenitoare din sânge periferic și criză de anemie falciformă la pacienții cu siclemie.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent sunt febra, durerile musculoscheletice (care includ dureri osoase, dursalgie, artralgie, mialgie, durere la nivelul extremităților, dureri musculoscheletice, dureri musculoscheletice la nivelul toracelui, durere cervicală), anemie, vărsături și greață. În studiile clinice la pacienți cu cancer, durerile musculoscheletice au fost ușoare sau moderate la 10 % dintre pacienți, și severe la 3 % dintre pacienți.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Datele din tabelul de mai jos descriu reacțiile adverse din studiile clinice și raportările spontane. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Evaluarea reacțiilor adverse se bazează pe următoarele date de frecvență:

Foarte frecvente: $\geq 1/10$

Frecvente: între $\geq 1/100$ și $< 1/10$

Mai puțin frecvente: între $\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$

Rare: între $\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$

Foarte rare: $< 1/10\ 000$

Cu frecvență necunoscută: care nu poate fi estimată din datele disponibile

| Clasificare pe aparate, sisteme și organe (MedDRA) | Reacții adverse | | | | | |
|--|--|---|--|---|-------------|--------------------------|
| | Foarte frecvente | Frecvente | Mai puțin frecvente | Rare | Foarte rare | Cu frecvență necunoscută |
| Infecții și infestări | | Sepsis Bronșită Infecție a tractului respirator superior Infecție a tractului urinar | | | - | - |
| Tulburări hematologice și limfatice | Trombocitopenie Anemie ^e | Splenomegalie ^a Valori scăzute ale hemoglobinei ^e | Leucocitoză ^a | Ruptură splenică ^a Criză de anemie falciformă | - | - |
| Tulburări ale sistemului imunitar | | | Boala grefă contra gazdă ^b Hipersensibilitate la medicament ^a Hipersensibilitate | Reacție anafilactică | - | - |

| Clasificare pe aparate, sisteme și organe (MedDRA) | Reacții adverse | | | | | |
|---|---|---|---|--|-------------|--------------------------|
| | Foarte frecvente | Frecvente | Mai puțin frecvente | Rare | Foarte rare | Cu frecvență necunoscută |
| Tulburări metabolice și de nutriție | | Scăderea apetitului alimentar ^e Valori crescute ale lactat dehidrogenazei sangvine | Hiperuricemie Valori crescute ale acidului uric sangvin | Scăderea valorilor glicemiei Pseudogută ^a (condrocalcinoză pirofosfatică) Perturbări ale volumului de lichide | - | - |
| Tulburări psihice | | Insomnie | | | - | - |
| Tulburări ale sistemului nervos | Cefalee ^a | Amețeală, Hipoestezie, Parestezie | | | - | - |
| Tulburări vasculare | | Hipotensiune arterială Hipertensiune arterială | Boală veno-ocluzivă ^d | Sindrom de extravazare capilară ^a „Aortită | - | - |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | | Hemoptizie ^e Dispnee Tuse ^a Durere orofaringiană ^{a,e} Epistaxis | Sindrom de detresă respiratorie acută ^a Insuficiență respiratorie ^a Edem pulmonar ^a Boală pulmonară interstițială ^a Infiltrate pulmonare ^a Hemoragie pulmonară Hipoxie | | - | - |
| Tulburări gastro-intestinale | Diaree ^{a,e} Vărsături ^{a,e} | Constipație ^e Durere orală | | | - | - |

| Clasificare pe aparate, sisteme și organe (MedDRA) | Reacții adverse | | | | | |
|---|--|--|--|---|-------------|--------------------------|
| | Foarte frecvente | Frecvente | Mai puțin frecvente | Rare | Foarte rare | Cu frecvență necunoscută |
| | Greață ^a | | | | | |
| Tulburări hepatobiliare | | Valori crescute ale fosfatazei alcaline sangvine Hepatomegalie | Valori crescute ale gama-glutamil transferazei Valori crescute ale aspartat-aminotransferazei | | - | - |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | Alopecie ^a | Erupție cutanată tranzitorie ^a Eritem | Erupție cutanată tranzitorie maculopapulară | Sindrom Sweet (dermatoză neutrofilă acută) Vasculită cutanată ^a | - | - |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | Dureri musculo-scheletice ^c | Spasme musculare | Osteoporoză | Scăderea densității osoase Exacerbarea artritei reumatoide | - | - |
| Tulburări renale și ale căilor urinare | | Disurie Hematurie | Proteinurie | Anomalii urinare Glomerulonefrită | - | - |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | Oboseală ^a Inflamație a mucoaselor ^a Pirexie | Durere toracică ^a Astenie ^a Durere ^a Stare generală de rău ^c Edeme periferice ^c | Reacție la locul de injectare | | - | - |
| Leziuni, intoxicații și complicații | | Reacție la transfuzie ^c | | | - | - |

| Clasificare pe aparate, sisteme și organe (MedDRA) | Reacții adverse | | | | | |
|--|------------------|-----------|---------------------|------|-------------|--------------------------|
| | Foarte frecvente | Frecvente | Mai puțin frecvente | Rare | Foarte rare | Cu frecvență necunoscută |
| legate de procedurile utilizate | | | | | | |

^a Vezi pct. 4.8, Descrierea reacțiilor adverse selectate

^b Au existat raportări de BGcG și decese la pacienți după transplant alogen de măduvă osoasă (vezi pct.4.8, Descrierea câtorva reacții adverse)

^c Include durere osoasă, durere de spate, artralgie, mialgie, durere la nivelul extremităților, durere musculo-scheletică, durere musculo-scheletică toracică, durere de ceafă

^d Cazurile au fost observate în cadrul experienței de după punerea pe piață la administrarea de filgrastim, la pacienți la care s-a efectuat transplant de măduvă osoasă sau mobilizarea CPSP

^e Reacții adverse cu incidență mai mare la pacienții tratați cu filgrastim, în comparație cu placebo, și asociate cu sechele ale tumorii maligne subiacente sau ale citotoxicelor

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Boala greșă-contra-gazdă

Au existat raportări de BGcG și decese la pacienți cărora li s-a administrat G-CSF după transplant alogen de măduvă osoasă (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Sindrom de extravazare capilară

Cazuri de sindrom de extravazare capilară au fost raportate în perioada de după punerea pe piață, în contextul utilizării unui factor de stimulare a coloniilor de granulocite. În general, aceste cazuri au apărut la pacienți care sufereau de boli maligne, aflate într-un stadiu avansat, și de sepsis și care erau supuși unor tratamente de chimioterapie și unor proceduri de hemaferază (vezi pct. 4.4).

În studiile clinice randomizate, controlate cu placebo, filgrastim nu a crescut incidența reacțiilor adverse asociate cu chimioterapia citotoxică. În studiile clinice respective, reacțiile adverse raportate cu frecvență egală la pacienții cu cancer tratați cu filgrastim/chimioterapie și placebo/chimioterapie au inclus greață și vărsături, alopecie, diaree, fatigabilitate, anorexie, mucozită, cefalee, tuse, erupție cutanată tranzitorie, durere toracică, slăbiciune generalizată, durere faringiană, constipație și durere.

În cadrul experienței de după punerea pe piață s-a raportat vasculită cutanată la pacienții tratați cu filgrastim. Mecanismul vasculitei la pacienții la care se administrează filgrastim nu este cunoscut. Din datele provenite din studii clinice, se estimează că aceasta apare mai puțin frecvent.

Sindrom Sweet

S-au raportat cazuri de sindrom Sweet (dermatoză febrilă acută) în cadrul experienței de după punerea pe piață. Din datele provenite din studii clinice, se estimează că acesta apare mai puțin frecvent.

Reacții adverse pulmonare

În studiile clinice și în cadrul experienței de după punerea pe piață s-au raportat reacții adverse pulmonare, inclusiv boală pulmonară interstițială, edem pulmonar și infiltrate pulmonare, care au evoluat în unele cazuri spre insuficiență respiratorie sau sindrom de detresă respiratorie acută (SRDA), care pot fi letale (vezi pct. 4.4).

Splenomegalie și ruptură splenică

După administrarea de filgrastim au fost raportate mai puțin frecvent cazuri de splenomegalie și ruptură splenică. Unele cazuri de ruptură splenică au fost fatale (vezi pct. 4.4).

Hipersensibilitate

Reacții de tipul hipersensibilității, incluzând anafilaxie, erupții cutanate tranzitorii, urticarie, angioedem, dispnee și hipotensiune arterială, care au apărut în cazul tratamentului inițial sau al tratamentelor ulterioare în studiile clinice și în experienței de după punerea pe piață. În general, raportările au fost mai frecvente după administrarea intravenoasă. În unele cazuri, simptomele au reapărut la reluarea tratamentului, sugerând o relație cauzală. Tratamentul cu filgrastim trebuie întrerupt permanent la pacienții care prezintă o reacție alergică gravă.

În cadrul experienței de după punerea pe piață, la pacienții cu anemie falciformă s-au raportat cazuri izolate de crize de anemie falciformă (vezi pct. 4.4). Din datele clinice, se estimează că acestea apar mai puțin frecvent.

Vasculită cutanată

Vasculita cutanată a fost raportată la pacienții tratați cu filgrastim. Mecanismul apariției vasculitei la pacienții cărora li se administrează filgrastim nu este cunoscut. În cazul utilizării pe de lungă durată, vasculita cutanată a fost raportată la 2 % dintre pacienții cu NCS.

Pseudogută (condrocalcinoză pirofosfatică)

La pacienții cu cancer tratați cu filgrastim s-a raportat pseudogută, care se estimează că apare mai puțin frecvent, pe baza datelor din studii clinice.

Leucocitoză

S-au observat leucocitoză ($LEU > 50 \times 10^9/L$) la 41% dintre donatori, și trombocitopenie tranzitorie (trombocite $< 100 \times 10^9/L$), în urma tratamentului cu filgrastim și leucafereză, la 35% dintre donatori.

Copii și adolescenți

Datele provenite din studiile clinice efectuate cu filgrastim la copii și adolescenți indică faptul că siguranța și eficacitatea filgrastimului sunt similare atât la adulții, cât și la copiii cărora li se administrează chimioterapie citotoxică, sugerând faptul că nu există diferențe asociate vârstei în ceea ce privește farmacocinetica filgrastimului. Singurul eveniment raportat în mod constant a fost durerea musculo-scheletică, ceea ce nu diferă de experiența la populația adultă.

Există date insuficiente pentru a evalua suplimentar utilizarea filgrastimului la copii și adolescenți.

Alte grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu au fost observate diferențe globale de siguranță sau eficacitate între subiecții peste 65 de ani, comparativ cu subiecții adulți tineri (> 18 ani) care au primit chimioterapie citotoxică iar experiența clinică nu a identificat diferențe între răspunsurile pacienților adulți vârstnici și mai tineri. Nu există date suficiente pentru a evalua utilizarea Accofil la vârstnici, pentru alte indicații aprobate ale Accofil.

Pacienții cu NCS copii și adolescenți

Cazuri de scădere a densității osoase și osteoporoză au fost raportate la copii și adolescenți cu neutropenie cronică severă cărora li se administrează tratament cronic cu filgrastim.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Efectele supradozajului cu Accofil nu au fost stabilite. După întreruperea terapiei cu filgrastim, numărul de neutrofile circulante scade cu 50% în decurs de 1-2 zile și revine în limitele normale în decurs de 1-7 zile.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunostimulatoare, factor de stimulare a coloniilor, codul ATC: L03AA02

Accofil este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Efecte farmacodinamice

G-CSF uman este o glicoproteină care reglează producția și eliberarea de neutrofile funcționale din măduva osoasă. Accofil, conținând r-metHuG-CSF (filgrastim), determină creșteri marcate ale numărului de neutrofile în sângele periferic în decurs de 24 ore, cu creșteri minore ale numărului monocitelor. La unii pacienți cu NCS, filgrastim poate determina, de asemenea, o creștere minoră a numărului de eozinofile și bazofile circulante, comparativ cu numărul inițial; unii dintre acești pacienți pot prezenta eozinofilie sau bazofilie înainte de tratament. La dozele recomandate, creșterea numărului de neutrofile este dependentă de doză. Neutrofilele produse ca răspuns la filgrastim au funcție normală sau crescută, așa cum s-a demonstrat în testele funcției chemotactice și fagocitare. După încheierea terapiei cu filgrastim, numărul de neutrofile circulante scade cu 50% în decurs de 1-2 zile și revine în limitele normale în 1-7 zile.

Utilizarea filgrastimului la pacienți cărora li se administrează chimioterapie citotoxică duce la reduceri semnificative ale incidenței, severității și duratei neutropeniei și a neutropeniei febrile. Tratamentul cu filgrastim reduce semnificativ durata neutropeniei febrile, utilizarea antibioticelor și spitalizarea după chimioterapia de inducție pentru leucemie mieloidă acută sau terapie mieloablativă urmată de transplant de măduvă osoasă. Incidența febrei și a infecțiilor documentate nu a fost redusă în niciunul din cazuri. Durata febrei nu a fost redusă la pacienții cărora li s-a efectuat terapie mieloablativă urmată de transplant de măduvă osoasă.

Utilizarea filgrastimului, fie în monoterapie, fie după chimioterapie, mobilizează celulele progenitoare hematopoietice în sângele periferic. Aceste CPSP autologe pot fi recoltate și infuzate după terapia citotoxică cu doze mari, fie în locul, fie ca supliment al transplantului de măduvă osoasă. Infuzia de CPSP accelerează recuperarea hematopoietică, reducând durata riscului de complicații hemoragice și necesarul de transfuzii de trombocite. Primitorii de CPSP alogene mobilizate cu filgrastim au prezentat o recuperare hematologică semnificativ mai rapidă, ducând la o scădere semnificativă în timp a recuperării trombocitelor, nesuținută prin transfuzii plachetare, în comparație cu transplantul de măduvă osoasă alogenă.

Un studiu european retrospectiv care a evaluat utilizarea G-CSF după transplantul de măduvă osoasă alogenă la pacienți cu leucemii acute a sugerat o creștere a riscului BGcG (boala greșă contra gazdă), a mortalității legate de tratament (MLT) și a mortalității când s-a administrat G-CSF. Într-un studiu internațional retrospectiv separat, la pacienți cu leucemie mieloidă acută și cronică, nu s-a evidențiat niciun efect asupra riscului de BGcG, MLT și de mortalitate. O meta-analiză a studiilor privind transplantul alogen, incluzând rezultatele a nouă studii clinice prospective randomizate, 8 studii retrospective și un studiu de caz controlat, nu a detectat un efect cu privire la riscurile de BGcG acută, BGcG cronică sau de mortalitate precoce legată de tratament.

| Riscul relativ (ÎI 95%) de BGcG și MLT în urma tratamentului cu G-CSF după transplantul de măduvă osoasă (MO) | | | | | |
|--|---------------------------|----------|------------------------------------|----------------------|----------------------|
| Publicare | Perioada studiului | N | BGcG acută, de gradul II-IV | BGcG cronică | MLT |
| Meta-analiză (2003) | 1986-2001 ^a | 1198 | 1,08 (0,87, 1,33) | 1,02 (0,82, 1,26) | 0,70 (0,38, 1,31) |
| Studiu retrospectiv european (2004) | 1992-2002 ^o | 1789 | 1,33 (1,08, 1,64) | 1,29 (1,02, 1,61) | 1,73 (1,30, 2,32) |
| Studiu retrospectiv internațional (2006) | 1995-2000 ^o | 2110 | 1,11 (0,86, 1,42) | 1,10 (0,86, 1,39) | 1,26 (0,95, 1,67) |

^a Analiza include studii care implică transplantul de măduvă osoasă (MO) în timpul acestei perioade; unele studii au utilizat GM-CSF

^b Analiza include pacienți cărora li s-a efectuat transplant de MO în timpul acestei perioade

Utilizarea filgrastimului pentru mobilizarea CPSP la donatorii normali, înainte de transplantul de CPSP alogene

La donatorii normali, o doză de 10 micrograme/kg și zi administrată subcutanat, timp de 4-5 zile consecutiv, permite recoltarea a $\geq 4 \times 10^6$ celule CD34⁺/kg de greutate corporală (GC) a primitorului, la majoritatea donatorilor, după două leucafereze.

Utilizarea filgrastimului la adulți cu NCS (neutropenie congenitală, ciclică și idiopatică, severă) induce o creștere susținută a NAN în sângele periferic și o scădere a infecțiilor și evenimentelor legate de acestea.

Utilizarea filgrastimului la pacienții cu infecție cu HIV menține numărul normal de neutrofile pentru a permite administrarea dozelor corespunzătoare de medicamente antivirale și/sau a altor tratamente mielosupresive. Nu există dovezi privind faptul că pacienții cu infecție cu HIV, tratați cu filgrastim, ar prezenta o creștere a replicării HIV.

Ca și în cazul altor factori de creștere hematopoietici, G-CSF a prezentat *in vitro* proprietăți stimulative la nivelul celulelor endoteliale umane.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

În urma administrării subcutanate a dozelor recomandate, concentrațiile serice s-au menținut peste 10 ng/ml timp de 8-16 ore.

Distribuție

Volumul de distribuție în sânge este de aproximativ 150 ml/kg.

Eliminare

Clearance-ul filgrastimului s-a dovedit a urmări primul profil farmacocinetic atât după administrarea subcutanată, cât sau după administrarea intravenoasă. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al filgrastimului este de aproximativ 3,5 ore, cu o rată a clearance-ului de aproximativ 0,6 ml/ min și kg. În urma administrării Accofil în perfuzie continuă pe o perioadă de până la 28 zile la

pacienți în recuperare în urma transplantului autolog de măduvă osoasă nu au existat dovezi de acumulare a medicamentului, iar timpul de înjumătățire prin eliminare a avut valori comparabile.

Linearitate

Există o corelație liniară pozitivă între doză și concentrația serică de filgrastim, administrat fie intravenos, fie subcutanat. După administrarea subcutanată a dozelor recomandate, concentrațiile plasmatice s-au menținut la valori peste 10 ng/ml timp de 8 până la 16 ore. Volumul distribuției în sânge este de aproximativ 150 ml/kg.

5.3 Date preclinice de siguranță

Filgrastim a fost studiat în studii de toxicitate după doze repetate cu durata de până la 1 an, care au demonstrat modificări care pot fi atribuite acțiunilor farmacologice așteptate, inclusiv creșterea numărului de leucocite, hiperplazia mieloidă în măduva osoasă, granulopoieza extramedulară și splenomegalia. Toate aceste modificări s-au rezolvat după întreruperea tratamentului.

Efectele filgrastimului asupra dezvoltării prenatale au fost studiate la șobolani și iepuri.

Administrarea intravenoasă (80 μg/kg/zi) de filgrastim la iepuri în perioada de organogeneză a provocat toxicitate maternă, a crescut numărul de avorturi spontane și pierderi post-implantare, și s-a observat scăderea numărului mediu de pui născuți vii, precum și a greutateii fetale la naștere.

Pe baza datelor raportate pentru alt medicament care conține filgrastim similar cu Accofil, au fost observate constatări similare plus un număr crescut de malformații fetale la doza de 100 μg/kg/zi, o doză cu toxicitate maternă care a corespuns unei expuneri sistemice de circa aproximativ 50-90 de ori mai mare decât expunerile observate la pacienții tratați cu doza clinică de 5 μg/kg/zi. Doza fără reacții adverse de toxicitate embriofetală observate în acest studiu a fost de 10 μg/kg/zi, ceea ce a corespuns unei expuneri sistemice de aproximativ 3-5 ori mai mare decât expunerile observate la pacienții tratați cu doza clinică.

La femelele de șobolan gestante, nu s-a observat toxicitatea maternă sau fetală la doze de până la 575 μg/kg/zi. Puii femelelor cărora li s-a administrat filgrastim în perioada perinatală și de lactație au prezentat o întârziere a diferențierii externe și retard de creștere (≥ 20 μg/kg/zi), precum și o rată de supraviețuire ușor scăzută (100 μg/kg/zi).

Nu s-au observat efecte asupra fertilității la șobolani masculi și femele.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid acetic glacial

Hidroxid de sodiu

Sorbitol (E420)

Polisorbat 80

Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

Accofil nu trebuie diluat cu soluții de clorură de sodiu.

Filgrastim diluat poate fi adsorbit pe materiale din sticlă sau din plastic.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

Stabilitatea chimică și fizică a soluției în timpul utilizării, diluată pentru perfuzie, a fost demonstrată timp de 24 ore, la 2 °C-8 °C. Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, condițiile și perioada de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu ar trebui să depășească 24 ore la 2 °C-8 °C, cu excepția cazului în care diluarea a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C-8 °C). A nu se congela.

Expunerea accidentală unică la temperaturi de congelare nu afectează în mod negativ stabilitatea Accofil. Dacă expunerea a fost mai lungă de 24 ore sau soluția a fost congelată mai mult de o singură dată, Accofil NU trebuie utilizat.

În perioada de valabilitate și în scopul utilizării în ambulator, pacientul poate scoate medicamentul din frigider și lăsa la temperatura camerei (dar nu peste 25°C), o singură dată pentru maxim 15 zile. La sfârșitul acestei perioade, medicamentul nu trebuie pus înapoi în frigider și trebuie eliminat.

A se păstra seringă în cutie, pentru a fi protejată de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului diluat, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Seringi din sticlă de tip I cu ac din oțel inoxidabil montat permanent în vârf și marcate pe rezervor diviziuni de 1/40, începând cu 0,1 ml, până la capacitatea de 1 ml. Capacul acului de la seringă preumplută conține cauciuc natural uscat (vezi pct. 4.4). Fiecare seringă preumplută conține 0,5 ml de soluție.

Fiecare ambalaj conține una, trei, cinci, șapte sau zece seringi preumplute, cu sau fără apărătoare de siguranță pentru ac, și tampon (tampoane) impregnat(e) cu alcool. Ambalajele fără blistere sunt pentru seringile fără apărătoare de siguranță pentru ac. Ambalajele cu blistere sunt pentru seringi individuale cu apărătoare de siguranță pentru ac gata fixată.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Dacă este necesar, Accofil poate fi diluat cu soluție de glucoză 5%. Nu se recomandă sub nicio formă diluarea la o concentrație finală mai mică de 0,2 MU (2 μg) pe ml.

Soluția trebuie inspectată vizual înainte de utilizare. Trebuie utilizate numai soluții limpezi, fără particule. Nu agitați seringă preumplută.

Pentru pacienții cărora li se administrează filgrastim diluat la concentrații < 1,5 MU (15 μg) pe ml, trebuie adăugată albumină serică umană (ASU) până la o concentrație finală de 2 mg/ml. Exemplu: La un volum final de injectare de 20 ml, dozele totale de filgrastim mai mici de 30 MU (300 μg) trebuie administrate cu adăugarea a 0,2 ml de soluție de albumină serică umană 200 mg/ml (20%).

Accofil nu conține niciun agent de conservare. Având în vedere existența unui posibil risc de contaminare cu microbi, seringile preumplute Accofil sunt de unică folosință.

Atunci când este diluat cu soluție de glucoză 5%, Accofil este compatibil cu sticla și cu o varietate de materiale plastice, incluzând PVC, poliolefină (un copolimer al polipropilenei și polietilenei) și polipropilenă.

Utilizarea seringii preumplute cu apărătoare de siguranță pentru ac

Apărătoarea de siguranță pentru ac acoperă acul după injectare, pentru a preveni leziunile prin înțeparea cu acul. Aceasta nu afectează funcționarea normală a seringii. Apăsăți pistonul încet, uniform, până când s-a administrat întreaga doză și pistonul nu mai poate fi apăsăat. În timp ce mențineți pistonul apăsăat, scoateți acul din pacient. Apărătoarea de siguranță pentru ac va acoperi acul când se eliberează pistonul.

Utilizarea seringii preumplute fără apărătoare de siguranță pentru ac

Administrați doza conform protocolului standard.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 18.09.2014

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 12 iunie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR)
BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII)
RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologice active

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

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomińska 50,95-200 Pabianice, Polonia

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Olanda

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- La cererea Agenției Europene pentru Medicamente.
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

ANEXA III

ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Accofil 30 MU/0,5 ml soluție injectabilă/perfuzabilă
filgrastim

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută în 0,5 ml conține 30 MU de filgrastim (0,6 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid acetic, hidroxid de sodiu, sorbitol (E420), polisorbat 80 și apă pentru preparate injectabile. A se vedea prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 seringă preumplută (0,5 ml) + 1 tampon impregnat cu alcool
"5 seringi preumplute (0,5 ml) + 5 tampoane impregnate cu alcool"
"3 seringi preumplute (0,5 ml) + 3 tampoane impregnate cu alcool"
"10 seringi preumplute (0,5 ml) + 10 tampoane impregnate cu alcool"

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
De unică folosință.
Administrare subcutanată sau intravenoasă.
A nu se agita.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.
A se păstra seringa în cutie, pentru a fi protejată de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/946/001 - 1 seringă preumplută
EU/1/14/946/002 - 5 seringi preumplute
EU/1/14/946/006 - 3 seringi preumplute
EU/1/14/946/009 - 10 seringi preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Accofil 30 MU/0,5 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie exterioară – Seringă preumplută cu dispozitiv de siguranță pentru ac

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Accofil 30 MU/0,5 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă
filgrastim

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă de 0,5 ml conține 30 MU de filgrastim (0,6 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid acetic, hidroxid de sodiu, sorbitol (E 420), polisorbitat 80 și apă pentru preparate injectabile. **A** se vedea prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 seringă preumplută (0,5 ml) + 1 tampon impregnat cu alcool
"3 seringi preumplute (0,5 ml) + 3 tampoane impregnate cu alcool"
"5 seringi preumplute (0,5 ml) + 5 tampoane impregnate cu alcool"
"10 seringi preumplute (0,5 ml) + 10 tampoane impregnate cu alcool"
"7 seringi preumplute (0,5 ml) + 7 tampoane impregnate cu alcool"

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
De unică folosință.
Administrare subcutanată sau intravenoasă.
A nu se agita.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.
A se păstra seringă în cutie, pentru a fi protejată de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/946/005 – 1 seringă preumplută cu apărătoare de siguranță pentru ac
EU/1/14/946/008 – 5 seringi preumplute cu apărătoare de siguranță pentru ac
EU/1/14/946/007 – 3 seringi preumplute cu apărătoare de siguranță pentru ac
EU/1/14/946/010 – 10 seringi preumplute cu apărătoare de siguranță pentru ac
EU/1/14/946/017 – 7 seringi preumplute cu apărătoare de siguranță pentru ac

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Accofil 30 MU/0,5 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI
SERINGĂ PREUMPLUTĂ**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Accofil 30 MU/0,5 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă
filgrastim
s.c./i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Accofil 48 MU/0,5 ml soluție injectabilă/perfuzabilă
filgrastim

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută în 0,5 ml conține 48 MU de filgrastim (0,96 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid acetic, hidroxid de sodiu, sorbitol (E420), polisorbat 80 și apă pentru preparate injectabile. A se vedea prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 seringă preumplută (0,5 ml) + 1 tampon impregnat cu alcool
"5 seringi preumplute (0,5 ml) + 5 tampoane impregnate cu alcool"
"3 seringi preumplute (0,5 ml) + 3 tampoane impregnate cu alcool"
"10 seringi preumplute (0,5 ml) + 10 tampoane impregnate cu alcool"

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
De unică folosință.
Administrare subcutanată sau intravenoasă.
A nu se agita.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.
A se păstra seringă în cutie, pentru a fi protejată de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/946/003 – 1 seringă preumplută
EU/1/14/946/004 – 5 seringi preumplute
EU/1/14/946/012 – 3 seringi preumplute
EU/1/14/946/015 – 10 seringi preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Accofil 48 MU/0,5 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie exterioară – Seringă preumplută cu dispozitiv de siguranță pentru ac

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Accofil 48 MU/0,5 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă
filgrastim

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă de 0,5 ml conține 48 MU de filgrastim (0,96 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid acetic, hidroxid de sodiu, sorbitol (E420), polisorbitat 80 și apă pentru preparate injectabile. A se vedea prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 seringă preumplută (0,5 ml) + 1 tampon impregnat cu alcool
"3 seringi preumplute (0,5 ml) + 3 tampoane impregnate cu alcool"
"5 seringi preumplute (0,5 ml) + 5 tampoane impregnate cu alcool"
"10 seringi preumplute (0,5 ml) + 10 tampoane impregnate cu alcool"
"7 seringi preumplute (0,5 ml) + 7 tampoane impregnate cu alcool"

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
De unică folosință.
Administrare subcutanată sau intravenoasă.
A nu se agita.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.
A se păstra seringă în cutie, pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/946/011 – 1 seringă preumplută cu apărătoare de siguranță pentru ac
EU/1/14/946/014 – 5 seringi preumplute cu apărătoare de siguranță pentru ac
EU/1/14/946/013 – 3 seringi preumplute cu apărătoare de siguranță pentru ac
EU/1/14/946/016 – 10 seringi preumplute cu apărătoare de siguranță pentru ac
EU/1/14/946/018 – 7 seringi preumplute cu apărătoare de siguranță pentru ac

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Accofil 48 MU/0,5 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI
SERINGĂ PREUMPLUTĂ**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Accofil 48 MU/0,5 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă
filgrastim
s.c./i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

**Accofil 30 MU/0,5 ml (0,6 mg/ml) soluție injectabilă sau perfuzabilă în seringă preumplută
filgrastim**

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

În acest prospect găsiți

1. Ce este Accofil și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Accofil
3. Cum să utilizați Accofil
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Accofil
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Accofil și pentru ce se utilizează

Ce este Accofil

Accofil conține substanța activă filgrastim. Filgrastim este o proteină produsă pe o bacterie numită *Escherichia coli* prin tehnologia ADN-ului recombinant. Aparține unei grupe de proteine numite citokine și este foarte similară cu o proteină naturală (factor uman de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite [G-CSF]) produsă de organismul dumneavoastră. Filgrastim stimulează măduva osoasă (țesutul unde se generează noi globule din sânge) să producă mai multe globule albe în sânge care contribuie la lupta contra infecțiilor.

Pentru ce se utilizează Accofil

Medicul dumneavoastră v-a prescris Accofil pentru a ajuta măduva osoasă să producă mai multe globule albe în sânge. Medicul dumneavoastră vă va spune de ce sunteți tratat cu Accofil. Accofil este util în mai multe situații diferite, cum sunt următoarele:

- chimioterapie
- transplant de măduvă osoasă
- neutropenie cronică severă (număr redus al unui anumit tip de globule albe din sânge)
- neutropenie (număr redus al unui anumit tip de globule albe din sânge) la pacienți cu infecție cu HIV
- mobilizarea de celule stem din sângele periferic (pentru a stimula celulele stem să intre în fluxul de sânge, pentru a fi recoltate și utilizate la transplantul de măduvă osoasă).

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Accofil

Nu utilizați Accofil

- Dacă sunteți alergic la filgrastim sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6.0).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Accofil, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

Înainte de a începe tratamentul, spuneți-i medicului dumneavoastră dacă aveți:

- Anemie falciformă; Accofil poate determina crize de anemie falciformă.
- Osteoporoză (o boală osoasă)

Vă rugăm să îi spuneți imediat medicului dacă pe durata tratamentului cu Accofil:

- Simțiți durere în partea din stânga sus a abdomenului (burții), durere sub coaste în partea stângă sau în vârful umărului stâng (acestea pot fi simptome ale unei spline mărite [splenomegalie] sau posibil ale rupturii de splină).
- Observați sângerări neobișnuite sau vânătăi (acestea pot fi simptomele unei scăderi a trombocitelor din sânge [trombocitopenie], cu scăderea capacității de formare a cheagurilor de sânge).
- Aveți brusc semne de alergie, de exemplu erupție pe piele, mâncărime sau urticarie, umflare a feței, a buzelor, a limbii sau a altor părți ale corpului, scurtare a respirației, respirație șuierătoare sau dificultăți de respirație; acestea pot fi semnele unei reacții alergice severe.
- Prezentați un aspect pufos al feței sau gleznelor, sânge în urină sau urină de culoare maro sau observați că urinați mai puțin decât de obicei (glomerulonefrită).

Capacul acului de la seringă preumplută conține cauciuc natural uscat (un derivat al latexului), care poate provoca o reacție alergică.

Inflamarea aortei (vasul mare de sânge care transportă sângele de la inimă în tot corpul) a fost raportată rar la pacienții cu cancer și la donatorii sănătoși. Simptomele pot include febră, durere abdominală, stare generală de rău, durere la nivelul spatelui și creștere a valorilor markerilor inflamatori. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă apar aceste simptome.

Pierderea răspunsului la filgrastim

Dacă resimțiți o pierdere a răspunsului sau incapacitatea de a menține un răspuns la tratamentul cu filgrastim, medicul dumneavoastră va investiga motivele pentru acest lucru, inclusiv dacă ați dezvoltat anticorpi care neutralizează activitatea filgrastim.

Medicul dumneavoastră poate dori să vă monitorizeze mai atent, vezi pct. 4 al prospectului.

Dacă sunteți un pacient cu neutropenie cronică severă, puteți prezenta un risc de cancer al sângelui (leucemie, sindrom mielodisplazic [SMD]). Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră despre riscurile dumneavoastră de a dezvolta tipuri de cancer al sângelui și despre analizele pe care trebuie să le efectuați. Dacă dezvoltați sau sunteți susceptibil să dezvoltați tipuri de cancer al sângelui, nu trebuie să utilizați Accofil, cu excepția cazului în care este recomandat de către medicul dumneavoastră.

Dacă sunteți donator de celule stem, trebuie să aveți vârsta cuprinsă între 16 și 60 de ani.

Acordați o atenție deosebită altor medicamente care stimulează leucocitele

Accofil face parte dintr-o clasă de medicamente care stimulează producția de leucocite. Cadrul medical care se ocupă de dumneavoastră trebuie să înregistreze întotdeauna medicamentele exacte pe care le utilizați.

Alte medicamente și Accofil

Nu trebuie să vi se administreze Accofil cu 24 ore înaintea chimioterapiei și cu 24 ore după aceasta.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Sarcina și alăptarea

Accofil nu a fost testat la femei gravide.

Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă:

- sunteți gravidă sau alăptați;
- credeți că ați putea fi gravidă; sau
- intenționați să rămâneți gravidă.

Nu se știe dacă filgrastimul trece în laptele matern. Prin urmare, medicul dumneavoastră poate decide că nu trebuie să utilizați acest medicament dacă alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Accofil poate avea o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Acest medicament poate cauza amețeală. Se recomandă să așteptați și să vedeți cum vă simțiți după ce luați Accofil și înainte de a conduce sau folosi utilaje.

Accofil conține sorbitol și sodiu

Acest medicament conține sorbitol. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide (fructoză), vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament. Acest medicament conține sodiu < 1 mmol (0,035 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Accofil

Utilizați întotdeauna Accofil exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cantitatea de Accofil de care aveți nevoie depinde de afecțiunea pentru care sunteți tratat și de greutatea dumneavoastră.

Doze

Accofil și neutropenia (număr redus al unui anumit tip de globule albe din sânge) asociată chimioterapiei

Doza uzuală este de 0,5 milioane unități (5 micrograme) pe kilogram de greutate corporală, zilnic. De exemplu, dacă greutatea dumneavoastră este de 60 kg, doza dumneavoastră zilnică va fi de 30 milioane unități (300 micrograme). Tratamentul cu Accofil va dura, de obicei, aproximativ 14 zile. Cu toate acestea, pentru unele tipuri de boli poate fi necesar un tratament mai lung, de până la aproximativ o lună.

Accofil și transplantul de măduvă osoasă

Doza obișnuită de început a tratamentului este de 1 milion unități (10 micrograme) pe kilogram de greutate corporală, zilnic, administrată sub formă de perfuzie. De exemplu, dacă greutatea dumneavoastră este de 60 kg, doza dumneavoastră zilnică va fi de 60 milioane unități (600 micrograme). Veți primi, în mod normal, prima doză de Accofil la cel puțin 24 de ore după chimioterapie și la cel puțin 24 de ore de la efectuarea transplantului de măduvă osoasă. Ulterior, medicul dumneavoastră vă poate testa sângele pentru a vedea cât de bine funcționează tratamentul și cât timp trebuie să dureze.

Accofil și neutropenia cronică severă (număr redus al unui anumit tip de globule albe din sânge)

Doza obișnuită de început a tratamentului este cuprinsă între 0,5 milioane unități (5 micrograme) și 1,2 milioane unități (12 micrograme) pe kilogram de greutate corporală, zilnic, în doză unică sau divizată. Ulterior, medicul dumneavoastră vă poate testa sângele pentru a vedea cât de bine funcționează tratamentul cu Accofil și pentru a stabili care este cea mai bună doză pentru dumneavoastră. Pentru neutropenie este necesar un tratament pe termen lung cu Accofil.

Accofil și neutropenia (număr redus al unui anumit tip de globule albe din sânge) la pacienți cu infecție cu HIV

Doza obișnuită de început a tratamentului este cuprinsă între 0,1 milioane unități (1 microgram) și 0,4 milioane unități (4 micrograme) pe kilogram de greutate corporală, zilnic. Medicul vă poate testa sângele la intervale periodice, pentru a vedea cât de bine funcționează tratamentul cu Accofil. Odată ce numărul de globule albe în sângele dumneavoastră a revenit la normal, este posibil să se reducă frecvența dozelor la mai puțin de o dată pe zi. Poate fi necesar un tratament de lungă durată cu Accofil pentru a menține un număr normal de globule albe în sângele dumneavoastră.

Accofil și transplantul de celule stem din sângele periferic (celule stem recoltate din sânge pentru utilizare la transplant de măduvă osoasă)

Dacă donați celule stem pentru dumneavoastră, doza obișnuită este de 0,5 milioane unități (5 micrograme) până la 1 milion unități (10 micrograme) pe kg greutate corporală, zilnic. Tratamentul cu Accofil va dura până la 2 săptămâni. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza parametrii sângelui pentru a determina cea mai bună perioadă de recoltare a celulelor stem.

Dacă sunteți donator de celule stem pentru altă persoană, doza uzuală este de 1 milion unități (10 micrograme) pe kilogram de greutate corporală zilnic. Tratamentul cu Accofil va dura timp de 4 până la 5 zile. Medicul dumneavoastră vă va efectua periodic teste de sânge pentru a determina cea mai bună perioadă de recoltare a celulelor stem.

Cum se administrează Accofil

Acest medicament se administrează prin injecție, fie prin perfuzie intravenoasă (i.v.) (picurare), fie prin injecție subcutanată (s.c.) în țesutul de sub piele.

Dacă vi se administrează acest medicament prin injecție subcutanată, medicul vă poate sugera să învățați cum să vă administrați dumneavoastră înșivă injecțiile. Medicul dumneavoastră sau asistenta vă va furniza instrucțiuni legate de cum să faceți acest lucru (a se vedea informațiile de mai jos cu privire la instrucțiuni pentru injectarea Accofil). Nu încercați să vă administrați singur injecția fără această instruire. Unele dintre informațiile de care aveți nevoie sunt furnizate la sfârșitul acestui prospect, însă tratamentul adecvat pentru afecțiunea dumneavoastră necesită cooperarea strânsă și constantă cu medicul dumneavoastră.

Informații pentru autoinjectare

Acest punct conține informații despre cum să vă faceți singuri injecțiile cu Accofil. Este important să nu încercați să vă autoinjectați decât dacă ați fost învățat de medicul sau asistenta dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur privind autoinjectarea sau dacă aveți vreo întrebare, cereți ajutorul medicului sau asistentei.

Cum îmi autoinjectez Accofil?

Trebuie să vă injectați în țesutul aflat imediat sub piele. Aceasta este cunoscută sub denumirea de injecție subcutanată. Trebuie să vă faceți injecțiile la aproximativ aceeași oră zilnic.

Echipamentul de care aveți nevoie

Pentru a vă face singuri o injecție subcutanată aveți nevoie de:

- o seringă preumplută cu Accofil;
- tampoane impregnate cu alcool sau un produs similar.

Ce trebuie să fac înainte de a-mi face o injecție subcutanată cu Accofil?

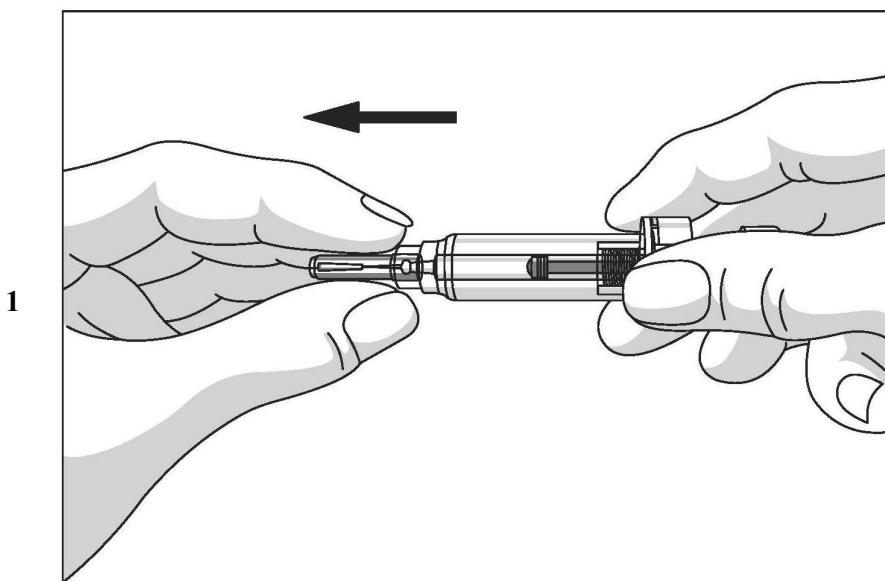
Asigurați-vă că dopul acului rămâne pe seringă până când sunteți gata de injectare.

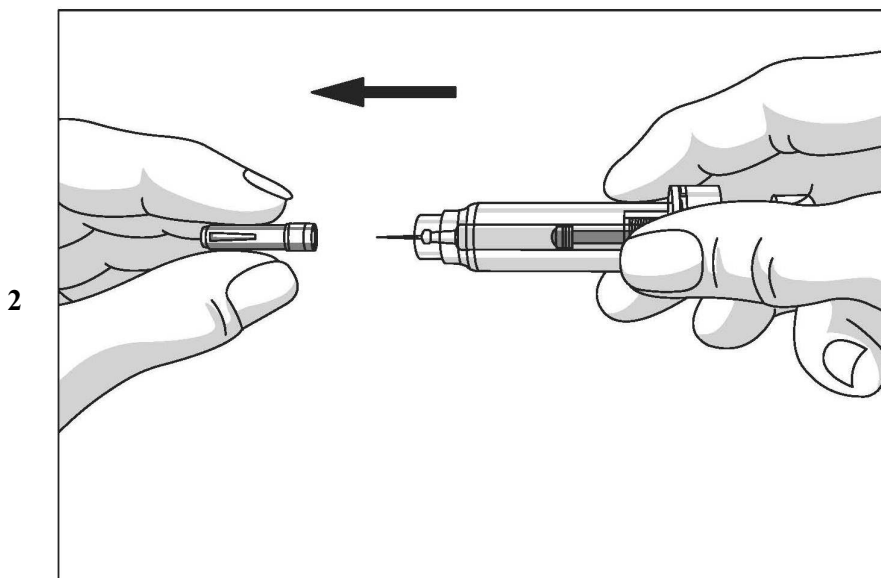
- a. Luați seringă preumplută cu Accofil din frigider.
- b. Verificați data de expirare de pe eticheta seringii preumplute (EXP). Nu utilizați dacă data a depășit ultima zi a lunii menționate sau dacă seringă a fost ținută afară din frigider timp de peste 15 zile sau dacă a expirat.
- c. Verificați aspectul Accofil. Trebuie să fie un lichid limpede și incolor. Dacă observați particule în el, nu trebuie să îl folosiți.
- d. Pentru o injecție confortabilă, lăsați seringă preumplută 30 minute la temperatura camerei sau țineți-o ușor în mână câteva minute. Nu încălziți Accofil în alt mod (de exemplu **nu** îl încălziți la microunde sau în apă fierbinte).
- e. **Spălați-vă bine pe mâini.**
- f. Găsiți un loc confortabil, bine luminat și puneți toate cele necesare la îndemână (seringa preumplută cu Accofil și tampoanele impregnate cu alcool).

Cum îmi pregătesc injecția cu Accofil?

Înainte să injectați Accofil, trebuie să faceți următoarele:

1. Țineți seringă și scoateți ușor capacul de pe ac fără să-l răsuciți. Trageți drept, după cum vedeți în figurile 1 și 2. Nu atingeți acul sau nu împingeți pistonul.



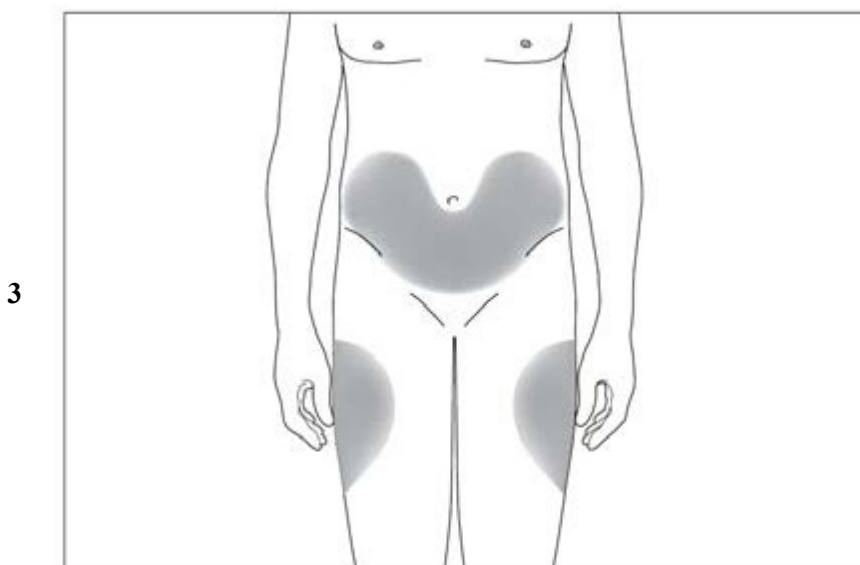


2. Este posibil să observați o mică bulă de aer în seringă preumplută. Nu este nevoie să scoateți bula de aer înainte de injectare. Injectarea soluției cu bula de aer nu este dăunătoare.
3. Este posibil ca seringă să conțină mai mult lichid decât aveți dvs. nevoie. Utilizați scala de pe rezervorul seringii după cum urmează pentru a stabili doza corectă de Accofil pe care v-a prescris-o medicul. Eliminați lichidul în plus, apăsând pe piston până la numărul (ml) de pe seringă care corespunde dozei prescrise.
4. Verificați din nou pentru a vă asigura că în seringă aveți doza corectă de Accofil.
5. Puteți utiliza acum seringă preumplută.

Unde trebuie să mă injectez?

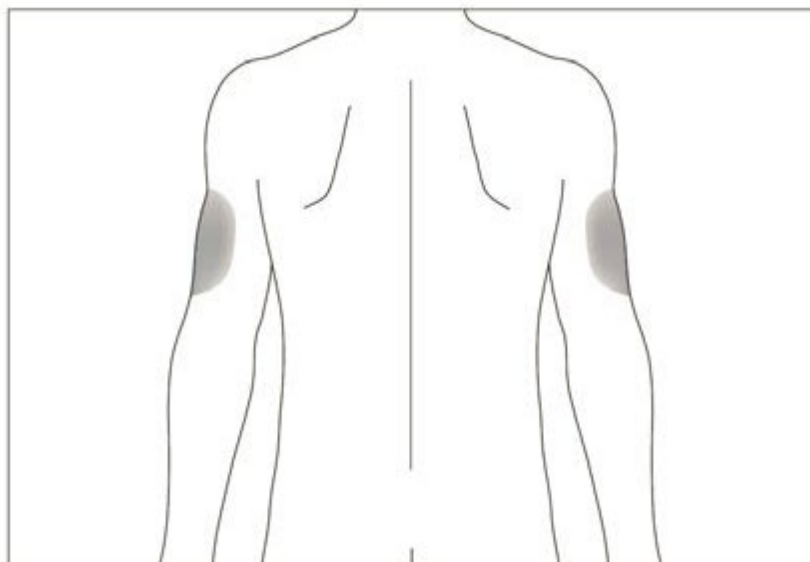
Cele mai potrivite locuri pentru a vă injecta sunt:

- partea superioară a coapselor; și
- abdomen, cu excepția suprafeței din jurul buricului (vezi figura 3).



Dacă vă face altcineva injecția, acea persoană poate face injecția în spatele brațului (vezi figura 4).

4

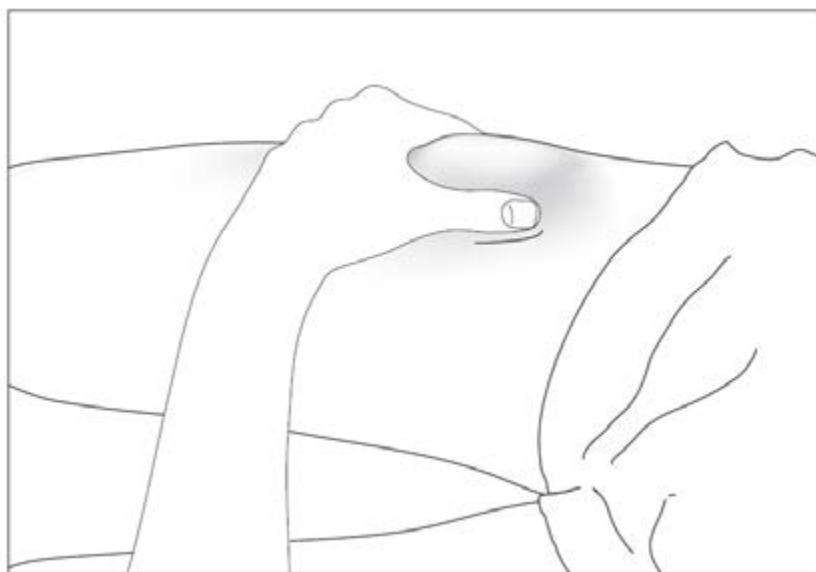


Este recomandat să schimbați locul de injectare în fiecare zi pentru a evita riscul apariției durerii în unul dintre aceste locuri.

Cum să îmi fac injecția?

- a. Dezinfectați locul de administrare a injecției folosind un tampon impregnat cu alcool și prindeți pielea între degetul mare și cel arătător, fără să strângeți (vezi figura 5).

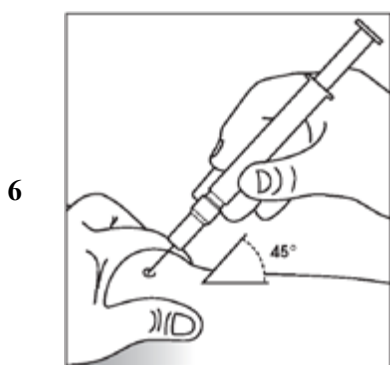
5



Seringă preumplută fără apărătoare de siguranță pentru ac

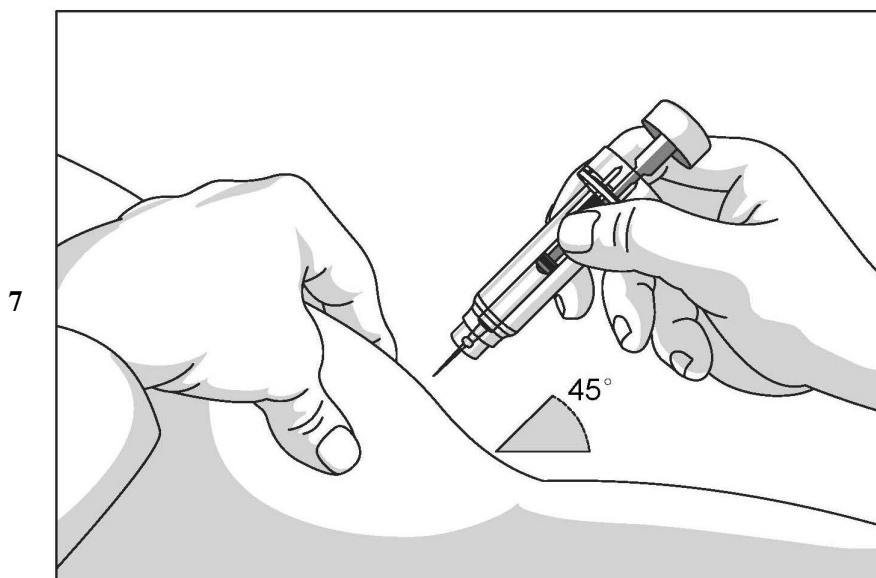
- b. Introduceți complet acul în piele, așa cum v-a arătat medicul sau asistenta medicală (vezi figura 6).
- c. Trageți ușor de piston, pentru a verifica dacă nu ați înțepat un vas de sânge. Dacă vedeți sânge în seringă, scoateți acul și introduceți-l în alt loc.
- d. Ținând mereu pielea între degete, împingeți pistonul lent, cu presiune constantă, până când întreaga doză a fost administrată și pistonul nu mai poate fi împins. Apăsați în continuare pe piston!
- e. Injecțați numai doza pe care v-a spus-o medicul.
- f. După injectarea lichidului, scoateți seringă în timp ce țineți pistonul apăsat, apoi dați drumul la piele.

- g. Puneți seringa utilizată în containerul special pentru eliminare. Folosiți fiecare seringă pentru o singură injecție.

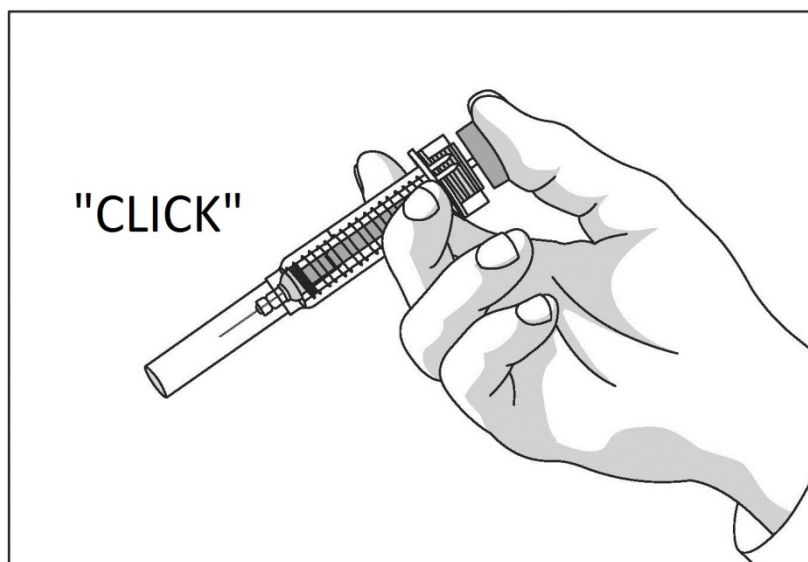


Seringă preumplută cu apărătoare de siguranță pentru ac

- h. Introduceți acul complet în piele, așa cum v-a arătat medicul sau asistenta medicală (vezi figura 7).
- i. Trageți ușor de piston pentru a verifica dacă un vas de sânge nu a fost spart. Dacă vedeți sânge în seringă, scoateți acul și reintroduceți-l în alt loc.
- j. Injectați numai doza pe care v-a spus-o medicul, urmând instrucțiunile de mai jos.
- k. Împingeți pistonul lent, cu presiune constantă, în timp ce țineți de clema pentru deget, ținând mereu pielea între degete, până când întreaga doză a fost administrată și pistonul nu mai poate fi împins. Apăsați în continuare pe piston!
- l. După ce ați injectat lichidul, scoateți acul în timp ce mențineți seringă la același unghi și țineți pistonul apăsat, apoi dați drumul pielii. Manșonul de protecție va acoperi automat acul și se va auzi un „clic” care confirmă activarea scutului de protecție (vezi figura 8). Apărătoarea de siguranță pentru ac nu se va activa decât dacă a fost administrată întreaga doză.



8



Nu uitați

Dacă aveți probleme, nu ezitați să cereți ajutorul și sfatul medicului sau al asistentei dumneavoastră.

Aruncarea seringilor folosite

- Nu puneți capacul înapoi pe acele folosite.
- Puneți seringile folosite într-un recipient care nu se poate sparge și nu lăsați acest recipient la vederea și îndemâna copiilor.
- Aruncați recipientul care nu se poate sparge conform indicațiilor medicului, asistentei sau farmacistului dumneavoastră.
- Nu aruncați niciodată seringile folosite într-un coș de reziduuri menajere.

Dacă utilizați mai mult Accofil decât trebuie

Dacă utilizați mai mult Accofil decât trebuie, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului cât mai curând posibil.

Dacă uitați să utilizați Accofil

Nu luați o doză dublă pentru a compensa injecția uitată. Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a discuta despre injectarea următoarei doze.

Dacă încetați să utilizați Accofil

Medicul dumneavoastră vă va spune când să încetați să utilizați Accofil. Este relativ normal să urmați un anumit număr de cicluri de tratament cu Accofil.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră, în timpul tratamentului:

- dacă aveți o reacție alergică, incluzând slăbiciune, scăderea tensiunii arteriale, dificultăți de

respirație, umflarea feței (anafilaxie), erupție trecătoare pe piele, erupție însoțită de mâncărimi (urticarie), umflarea feței, a buzelor, a gurii, a limbii sau a gâtului (angioedem) și scurtarea respirației (dispnee). Hipersensibilitatea este frecventă în cazul pacienților cu cancer;

- dacă prezentați tuse, febră și dificultăți respiratorii (dispnee), deoarece acestea pot reprezenta semne ale sindromului de detresă respiratorie acută (SDRA). SDRA este mai puțin frecvent în cazul pacienților cu cancer;
- dacă prezentați dureri în partea superioară stângă a burții (abdomenului), durere la nivelul coastelor în partea stângă sau durere la nivelul vârfului umărului, deoarece acestea ar putea fi legate de o problemă la nivelul splinei (mărirea splinei [splenomegalie] sau ruptură a splinei).
- dacă sunteți tratat pentru neutropenie cronică severă și prezentați sânge în urină (hematurie). Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă testeze periodic urina dacă manifestați această reacție adversă sau dacă se constată prezența de proteine în urină (proteinurie).
- În cazul în care prezentați una sau mai multe dintre următoarele reacții adverse: umflare, ce poate fi asociată cu insuficienta eliminare a apei din organism, dificultăți de respirație, abdomen umflat și senzație de preaplin, precum și senzație de oboseală. Aceste simptome evoluează, în general, cu rapiditate.

Ele pot indica prezența unei afecțiuni mai puțin frecvente (care poate afecta între 1 și 100 de persoane), numite sindrom de extravazare capilară, care produce scurgerea sângelui prin vasele capilare în întregul organism, necesitând îngrijire medicală de urgență.

- Dacă aveți o asociere a oricăroră dintre următoarele simptome:
 - febră, sau tremurături, sau senzația intensă de frig, bătaii rapide ale inimii, confuzie sau dezorientare, dificultăți la respirație, durere extremă sau disconfort și piele transpirată sau umedă și rece.

Acestea pot fi simptomele unei boli numite „sepsis” (sau „septicemie”), o infecție severă cu răspuns inflamator al întregului organism, care poate pune viața în pericol și necesită asistență medicală de urgență.

- dacă prezentați leziuni ale rinichilor (glomerulonefrită). Leziunea rinichilor a fost observată în cazul pacienților care au primit Accofil. Contactați imediat medicul dacă prezentați un aspect pufos al feței sau gleznelor, sânge în urină sau urină de culoare maro sau dacă observați că urinați mai puțin decât de obicei

O reacție adversă foarte frecventă la Accofil este durerea la nivelul mușchilor sau oaselor (durere musculo-scheletică), care poate fi ameliorată cu ajutorul medicamentelor standard pentru calmarea durerii (analgezice). La pacienții la care se efectuează transplant de celule stem sau de măduvă osoasă, poate apărea boala grefă contra gazdă (BGcG) - aceasta este o reacție a celulelor donatorului împotriva pacientului care primește transplantul; semnele și simptomele includ erupție la nivelul palmelor și tălpilor, ulcerații și inflamații la nivelul gurii, intestinului, ficatului, pielii sau al ochilor, plămânilor, vaginului și articulațiilor. La donatorii normali de celule stem apare foarte frecvent creșterea numărului de globule albe din sânge (leucocitoză) și scăderea numărului de plachete, care determină capacitatea sângelui de a se coagula (trombocitopenie), acestea vor fi monitorizate de medicul dumneavoastră.

Reacții adverse foarte frecvente (observate la mai mult de 1 din 10 persoane care iau Accofil):

- vărsături
- greață
- cădere sau subțiere neobișnuită a părului (alopecie)
- oboseală (fatigabilitate)
- inflamație și umflare a mucoasei tractului digestiv, de la nivelul gurii până la nivelul anusului (mucozită)
- scăderea numărului de plachete, ceea ce determină scăderea capacității de coagulare a sângelui (trombocitopenie)
- număr scăzut al globulelor roșii din sânge (anemie)

- febră (pirexie)
- dureri de cap
- diaree

Reacții adverse frecvente (observate la mai mult de 1 din 100 persoane care iau Accofil):

- inflamația plămânilor (bronșită)
- infecție a tractului respirator superior
- infecție a tractului urinar
- scăderea poftei de mâncare
- dificultăți de somn (insomnie)
- amețală
- sensibilitate scăzută, în special la nivelul pielii (hipoestezie)
- furnicături sau amorțeală la nivelul mâinilor sau picioarelor (parestezie)
- tensiune arterială mică (hipotensiune arterială)
- tensiune arterială mare (hipertensiune arterială)
- tuse
- tuse cu sânge (hemoptizie)
- durere la nivelul gurii și al gâtului (durere orofaringiană)
- sângerare nazală (epistaxis)
- constipație
- durere orală
- mărirea în volum a ficatului (hepatomegalie)
- erupție trecătoare pe piele
- înroșirea pielii (eritem)
- spasme musculare
- durere la urinare (disurie)
- dureri în piept
- durere
- slăbiciune generalizată (astenie)
- stare generală de rău
- umflarea a mâinilor și picioarelor (edeme periferice)
- creșteri ale valorilor anumitor enzime din sânge
- modificări ale biochimiei sangvine
- reacție la transfuzie

Reacții adverse mai puțin frecvente (observate la mai mult de 1 din 1000 persoane care iau Accofil):

- creșterea numărului de globule albe din sânge (leucocitoză)
- reacție alergică (hipersensibilitate)
- respingerea transplantului de măduvă osoasă (boala greșă-contra-gazdă)
- valori crescute ale acidului uric în sânge, care pot cauza gută (hiperuricemie) (valori crescute ale acidului uric în sânge)
- deteriorări ale ficatului provocate de blocarea vaselor mici de sânge din ficat (boală veno-ocluzivă)
- funcționare anormală a plămânilor, care cauzează lipsa de aer (insuficiență respiratorie)
- umflarea plămânilor și/sau lichid în plămâni (edem pulmonar)
- inflamație a plămânilor (boală pulmonară interstițială)
- anomalii la radiografia plămânilor (infiltrate pulmonare)
- sângerare la nivelul plămânilor (hemoragie pulmonară)
- lipsa absorbției oxigenului în plămâni (hipoxie)
- erupție cu umflături pe piele (erupție maculo-papulară)
- boală care cauzează scăderea densității oaselor, care devin mai slabe, mai friabile și mai predispuse la fracturi (osteoporoză)
- reacție la locul de injectare

Reacții adverse rare (observate la mai mult de 1 din 10 000 persoane care iau Accofil):

- Inflamare a aortei (vasul mare de sânge care transportă sângele de la inimă în tot corpul), vezi pct. 2.
- durere severă la nivelul oaselor, pieptului, intestinului sau al articulațiilor (criză de anemie cu celule în formă de seceră)
- reacție alergică severă, care pune viața în pericol, cu debut brusc (reacție anafilactică)
- durere și edem al articulațiilor, asemănător cu manifestările din gută (pseudogută)
- modificare a modului în care organismul reglează fluidele, care poate cauza umflare (perturbări ale volumului de lichide)
- inflamarea vaselor de sânge din piele (vasculită cutanată)
- zone inflamate dureroase, de culoarea prunei, în relief, pe membre și uneori pe față și gât, însoțite de febră (Sindrom Sweet)
- înrăutățirea artritei reumatoide
- modificări neobișnuite ale urinei
- scăderea densității osoase

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Accofil

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe seringă preumplută, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C-8 °C). A nu se congela.

Seringa poate fi scoasă din frigider și lăsată la temperatura camerei (dar nu peste 25°C), o singură dată, pentru o perioadă de maxim 15 zile, care se încheie la data de expirare înscrisă pe etichetă. La sfârșitul acestei perioade, medicamentul nu trebuie pus înapoi în frigider și trebuie eliminat.

A se păstra seringă preumplută în cutie, pentru a fi protejată de lumină.

Nu utilizați Accofil dacă observați că soluția este tulbure, prezintă modificări de culoare sau dacă există particule în ea.

Nu puneți la loc capacul seringii utilizate deoarece vă puteți înțepa accidental. Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Accofil

- Substanța activă este filgrastim. Fiecare seringă preumplută conține 30 MU (300 micrograme) filgrastim în 0,5 ml, echivalent cu 0,6 mg/ml.
- Celelalte componente sunt acid acetic, hidroxid de sodiu, sorbitol (E420), polisorbitat 80 și apă

pentru preparate

Cum arată Accofil și conținutul ambalajului

Accofil este o soluție injectabilă sau perfuzabilă limpede, incoloră, într-o seringă preumplută, marcată pe rezervor cu diviziuni de 1/40, începând cu 0,1 ml, până la capacitatea de 1 ml, cu un ac pentru injectare. Fiecare seringă preumplută conține 0,5 ml de soluție.

Accofil este disponibil în ambalaje care conțin 1, 3, 5, 7 sau 10 seringi preumplute, cu apărătoare de siguranță pentru ac gata fixată, și tampon impregnat cu alcool.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Accord Healthcare Limited
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow, Middlesex HA1 4HF
Marea Britanie

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polonia

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Olanda

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK /

EE / EL / FI / HR / HU / IS / LT /

LV / LX / MT / NL / NO / PT /

PL / RO / SE / SI / SK / UK / ES

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

FR

Accord Healthcare France SAS

+33 3 20 40 17 70

IT

Accord Healthcare Limited

Tel: +39 02 94323700

Acest prospect a fost revizuit în:

Informații detaliate privind acest medicament pot fi găsite pe următorul site:
Agenția Europeană pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Accofil nu conține conservanți. Având în vedere riscul posibil de contaminare microbiană, seringile cu Accofil sunt de unică folosință.

Expunerea accidentală la temperaturi sub limita de îngheț nu afectează negativ stabilitatea Accofil. Dacă expunerea a depășit 24 de ore sau congelarea s-a repetat, Accofil NU trebuie utilizat.

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea factorilor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite, denumirea și seria medicamentului administrat (Accofil) trebuie înregistrate în mod clar în fișa pacientului.

Accofil nu trebuie diluat în soluție de clorură de sodiu. Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate mai jos. Filgrastimul diluat poate fi adsorbit de materiale din sticlă sau plastic, cu excepția cazului în care diluarea a fost efectuată după cum este menționat mai jos.

Dacă este necesar, Accofil poate fi diluat cu soluție de glucoză 5%. Nu se recomandă sub nicio formă diluarea la o concentrație finală mai mică de 0,2 MU (2 μg) pe ml.

Soluția trebuie inspectată vizual înainte de utilizare. Trebuie utilizate numai soluții limpezi, fără particule.

Pentru pacienții cărora li se administrează filgrastim diluat la concentrații mai mici de 1,5 MU (15 μg) pe ml trebuie adăugată albumină serică umană (ASU) până la o concentrație finală de 2 mg/ml. Exemplu: La un volum final de injectare de 20 ml, dozele totale de filgrastim mai mici de 30 MU (300 μg) trebuie administrate cu adăugarea a 0,2 ml de soluție 200 mg/ml (20%) de albumină umană.

Atunci când este diluat cu soluție de glucoză 5%, Accofil este compatibil cu sticla și cu o varietate de materiale plastice, incluzând PVC, poliiolefină (un copolimer al polipropilenei și polietilenei) și polipropilenă.

După diluare:

Stabilitatea chimică și fizică a soluției în uz, diluată pentru perfuzie a fost demonstrată pentru 24 ore la 2 °C - 8 °C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie folosit imediat. Dacă nu este folosit imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 ore la 2 °C - 8 °C, cu excepția cazului în care diluarea a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate.

Utilizarea seringii preumplute cu apărătoare de siguranță pentru ac

Apărătoarea de siguranță pentru ac acoperă acul după injectare, pentru a evita producerea de leziuni prin înțepare. Acesta nu afectează funcționarea normală a seringii. Apăsăți pistonul încet și constant, până când a fost administrată întreaga doză și pistonul nu mai are spațiu de deplasare. Țineți pistonul apăsat și extrageți seringă din corpul pacientului. Apărătoarea de siguranță pentru ac va acoperi acul atunci când eliberați pistonul.

Utilizarea seringii preumplute fără apărătoare de siguranță pentru ac

Administrați doza conform protocolului standard

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

**Accofil 48 MU/0,5 ml (0,96 mg/ml) soluție injectabilă sau perfuzabilă în seringă preumplută
filgrastim**

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

În acest prospect găsiți

1. Ce este Accofil și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Accofil
3. Cum să utilizați Accofil
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Accofil
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Accofil și pentru ce se utilizează

Ce este Accofil

Accofil conține substanța activă filgrastim. Filgrastim este o proteină produsă pe o bacterie numită *Escherichia coli* prin tehnologia ADN-ului recombinant. Aparține unei grupe de proteine numite citokine și este foarte similară cu o proteină naturală (factor uman de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite [G-CSF]) produsă de organismul dumneavoastră. Filgrastim stimulează măduva osoasă (țesutul unde se generează noi globule din sânge) să producă mai multe globule albe în sânge albe care contribuie la lupta contra infecțiilor.

Pentru ce se utilizează Accofil

Medicul dumneavoastră v-a prescris Accofil pentru a ajuta măduva osoasă să producă mai multe globule albe în sânge. Medicul dumneavoastră vă va spune de ce sunteți tratat cu Accofil. Accofil este util în mai multe situații diferite, cum sunt următoarele:

- chimioterapie
- transplant de măduvă osoasă
- neutropenie cronică severă (număr redus al unui anumit tip de globule albe din sânge)
- neutropenie (număr redus al unui anumit tip de globule albe din sânge) la pacienți cu infecție cu HIV
- mobilizarea de celule stem din sângele periferic (pentru a stimula celulele stem să intre în fluxul de sânge, pentru a fi recoltate și utilizate la transplantul de măduvă osoasă).

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Accofil

Nu utilizați Accofil

- Dacă sunteți alergic la filgrastim sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6.0).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Accofil, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

Înainte de a începe tratamentul, spuneți-i medicului dumneavoastră dacă aveți:

- Anemie falciformă; Accofil poate determina crize de anemie falciformă.
- Osteoporoză (o boală osoasă)

Vă rugăm să îi spuneți imediat medicului dacă pe durata tratamentului cu Accofil:

- Simțiți durere în partea din stânga sus a abdomenului (burții), durere sub coaste în partea stângă sau în vârful umărului stâng (acestea pot fi simptome ale unei spline mărite [splenomegalie] sau posibil ale rupturii de splină).
- Observați sângerări neobișnuite sau vânătăi (acestea pot fi simptomele unei scăderi a trombocitelor din sânge [trombocitopenie], cu scăderea capacității de formare a cheagurilor de sânge).
- Aveți brusc semne de alergie, de exemplu erupție pe piele, mâncărime sau urticarie, umflarea feței, a buzelor, a limbii sau a altor părți ale corpului, scurtarea respirației, respirație șuierătoare sau dificultăți de respirație; acestea pot fi semnele unei reacții alergice severe.
- Prezentați un aspect pufos al feței și gleznelor, sânge în urină sau urină de culoare maro sau observați că urinați mai puțin decât de obicei (glomerulonefrită).

Capacul acului de la seringă preumplută conține cauciuc natural uscat (un derivat al latexului), care poate provoca o reacție alergică

Inflamarea aortei (vasul mare de sânge care transportă sângele de la inimă în tot corpul) a fost raportată rar la pacienții cu cancer și la donatorii sănătoși. Simptomele pot include febră, durere abdominală, stare generală de rău, durere la nivelul spatelui și creștere a valorilor markerilor inflamatori. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă apar aceste simptome.

Pierderea răspunsului la filgrastim

Dacă resimțiți o pierdere a răspunsului sau incapacitatea de a menține un răspuns la tratamentul cu filgrastim, medicul dumneavoastră va investiga motivele pentru acest lucru, inclusiv dacă ați dezvoltat anticorpi care neutralizează activitatea filgrastim

Medicul dumneavoastră poate dori să vă monitorizeze mai atent, vezi pct. 4 al prospectului.

Dacă sunteți un pacient cu neutropenie cronică severă, puteți prezenta un risc de cancer al sângelui (leucemie, sindrom mielodisplazic [SMD]). Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră despre riscurile dumneavoastră de a dezvolta tipuri de cancer al sângelui și despre analizele pe care trebuie să le efectuați. Dacă dezvoltați sau sunteți susceptibil să dezvoltați tipuri de cancer al sângelui, nu trebuie să utilizați Accofil, cu excepția cazului în care este recomandat de către medicul dumneavoastră.

Dacă sunteți donator de celule stem, trebuie să aveți vârsta cuprinsă între 16 și 60 de ani.

Acordați o atenție deosebită altor medicamente care stimulează leucocitele

Accofil face parte dintr-o clasă de medicamente care stimulează producția de leucocite. Cadrul medical care se ocupă de dumneavoastră trebuie să înregistreze întotdeauna medicamentele exacte pe care le utilizați.

Alte medicamente și Accofil

Nu trebuie să vi se administreze Accofil cu 24 ore înaintea chimioterapiei și cu 24 ore după aceasta.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Sarcina și alăptarea

Accofil nu a fost testat la femei gravide.

Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă:

- sunteți gravidă sau alăptați;
- credeți că ați putea fi gravidă; sau
- intenționați să rămâneți gravidă.

Nu se știe dacă filgrastimul trece în laptele matern. Prin urmare, medicul dumneavoastră poate decide că nu trebuie să utilizați acest medicament dacă alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Accofil poate avea o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Acest medicament poate cauza amețeală. Se recomandă să așteptați și să vedeți cum vă simțiți după ce luați Accofil și înainte de a conduce sau folosi utilaje.

Accofil conține sorbitol și sodiu

Acest medicament conține sorbitol. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide (fructoză), vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament. Acest medicament conține sodiu < 1 mmol (0,035 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Accofil

Utilizați întotdeauna Accofil exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cantitatea de Accofil de care aveți nevoie depinde de afecțiunea pentru care sunteți tratat și de greutatea dumneavoastră.

Doze

Accofil și neutropenia (număr redus al unui anumit tip de globule albe din sânge) asociată chimioterapiei

Doza uzuală este de 0,5 milioane unități (5 micrograme) pe kilogram de greutate corporală, zilnic. De exemplu, dacă greutatea dumneavoastră este de 60 kg, doza dumneavoastră zilnică va fi de 30 milioane unități (300 micrograme). Tratamentul cu Accofil va dura, de obicei, aproximativ 14 zile. Cu toate acestea, pentru unele tipuri de boli poate fi necesar un tratament mai lung, de până la aproximativ o lună.

Accofil și transplantul de măduvă osoasă

Doza obișnuită de început a tratamentului este de 1 milion unități (10 micrograme) pe kilogram de greutate corporală, zilnic, administrată sub formă de perfuzie. De exemplu, dacă greutatea dumneavoastră este de 60 kg, doza dumneavoastră zilnică va fi de 60 milioane unități (600 micrograme). Veți primi, în mod normal, prima doză de Accofil la cel puțin 24 de ore după chimioterapie și la cel puțin 24 de ore de la efectuarea transplantului de măduvă osoasă. Ulterior, medicul dumneavoastră vă poate testa sângele pentru a vedea cât de bine funcționează tratamentul și cât timp trebuie să dureze.

Accofil și neutropenia cronică severă (număr redus al unui anumit tip de globule albe din sânge)

Doza uzuală de începere a tratamentului este cuprinsă între 0,5 milioane unități (5 micrograme) și 1,2 milioane unități (12 micrograme) pe kilogram de greutate corporală, zilnic, în doză unică sau divizată. Ulterior, medicul dumneavoastră vă poate testa sângele pentru a vedea cât de bine funcționează tratamentul cu Accofil și pentru a stabili care este cea mai bună doză pentru dumneavoastră. Pentru neutropenie este necesar un tratament pe termen lung cu Accofil.

Accofil și neutropenia (număr redus al unui anumit tip de globule albe din sânge) la pacienți cu infecție cu HIV

Doza obișnuită de început a tratamentului este cuprinsă între 0,1 milioane unități (1 microgram) și 0,4 milioane unități (4 micrograme) pe kilogram de greutate corporală, zilnic. Medicul vă poate testa sângele la intervale periodice, pentru a vedea cât de bine funcționează tratamentul cu Accofil. Odată ce numărul de globule albe în sângele dumneavoastră a revenit la normal, este posibil să se reducă frecvența dozelor la mai puțin de o dată pe zi. Poate fi necesar un tratament pe termen lung cu Accofil pentru a menține un număr normal de globule albe în sângele dumneavoastră.

Accofil și transplantul de celule stem din sângele periferic (celule stem recoltate din sânge pentru utilizare la transplant de măduvă osoasă)

Dacă donați celule stem pentru dumneavoastră, doza obișnuită este de 0,5 milioane unități (5 micrograme) până la 1 milion unități (10 micrograme) pe kg greutate corporală, zilnic. Tratamentul cu Accofil va dura până la 2 săptămâni. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza parametrii sanguini pentru a determina cea mai bună perioadă de recoltare a celulelor stem.

Dacă sunteți donator de celule stem pentru altă persoană, doza uzuală este de 1 milion unități (10 micrograme) pe kilogram de greutate corporală zilnic. Tratamentul cu Accofil va dura timp de 4 până la 5 zile. Medicul dumneavoastră vă va efectua periodic teste de sânge pentru a determina cea mai bună perioadă de recoltare a celulelor stem.

Cum se administrează Accofil

Acest medicament se administrează prin injecție, fie prin perfuzie intravenoasă (i.v.) (picurare), fie prin injecție subcutanată (s.c.) în țesutul de sub piele.

Dacă vi se administrează acest medicament prin injecție subcutanată, medicul vă poate sugera să învățați cum să vă administrați dumneavoastră înșivă injecțiile. Medicul dumneavoastră sau asistenta vă va furniza instrucțiuni legate de cum să faceți acest lucru (a se vedea informațiile de mai jos cu privire la instrucțiuni pentru injectarea Accofil). Nu încercați să vă administrați singur injecția fără această instruire. Unele dintre informațiile de care aveți nevoie sunt furnizate la sfârșitul acestui prospect, însă tratamentul adecvat pentru afecțiunea dumneavoastră necesită cooperarea strânsă și constantă cu medicul dumneavoastră.

Informații pentru autoinjectare

Acest punct conține informații despre cum să vă faceți singuri injecțiile cu Accofil. Este important să nu încercați să vă autoinjectați decât dacă ați fost învățat de medicul sau asistenta dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur privind autoinjectarea sau dacă aveți vreo întrebare, cereți ajutorul medicului sau asistentei.

Cum îmi autoinjectez Accofil?

Trebuie să vă injectați în țesutul aflat imediat sub piele. Aceasta este cunoscută sub denumirea de injecție subcutanată. Trebuie să vă faceți injecțiile la aproximativ aceeași oră zilnic.

Echipamentul de care aveți nevoie

Pentru a vă face singuri o injecție subcutanată aveți nevoie de:

- o seringă preumplută cu Accofil;
- tamponare impregnate cu alcool sau un produs similar.

Ce trebuie să fac înainte de a-mi face o injecție subcutanată cu Accofil?

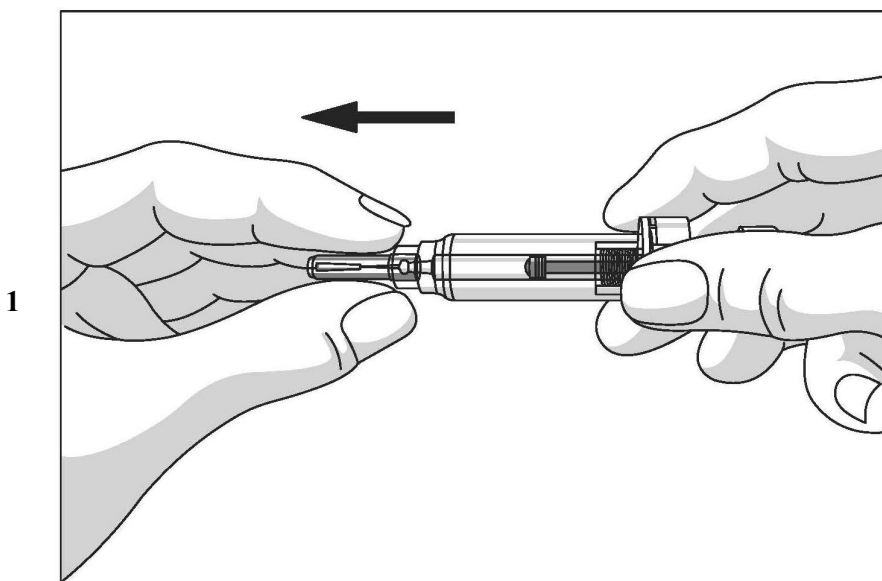
Asigurați-vă că dopul acului rămâne pe seringă până când sunteți gata de injectare.

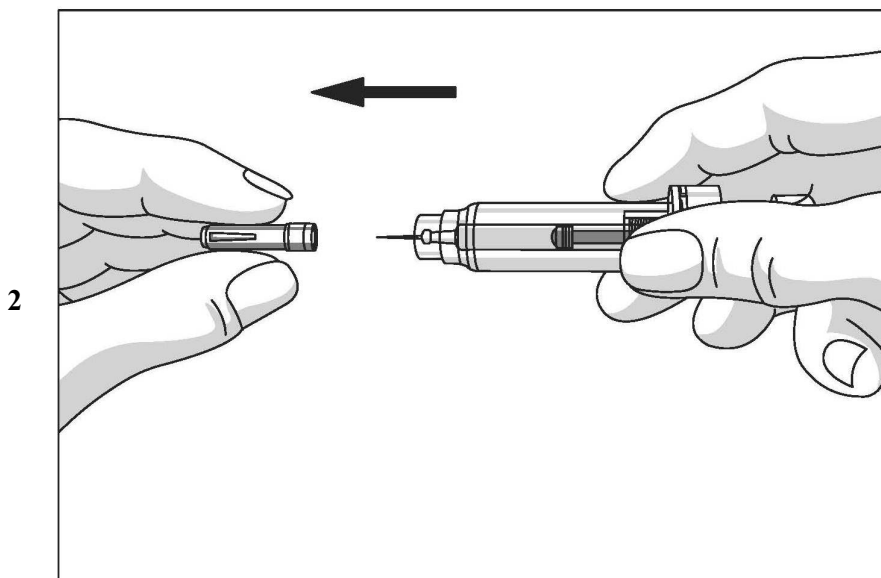
- a. Luați seringă preumplută cu Accofil din frigider.
- b. Verificați data de expirare de pe eticheta seringii preumplute (EXP). Nu utilizați dacă data a depășit ultima zi a lunii menționate sau dacă seringă a fost ținută afară din frigider timp de peste 15 zile sau dacă a expirat.
- c. Verificați aspectul Accofil. Trebuie să fie un lichid limpede și incolor. Dacă observați particule în el, nu trebuie să îl folosiți.
- d. Pentru o injecție confortabilă, lăsați seringă preumplută 30 minute la temperatura camerei sau țineți-o ușor în mână câteva minute. Nu încălziți Accofil în alt mod (de exemplu **nu** îl încălziți la microunde sau în apă fierbinte).
- e. **Spălați-vă bine pe mâini.**
- f. Găsiți un loc confortabil, bine luminat și puneți toate cele necesare la îndemână (seringa preumplută cu Accofil și tamponarele impregnate cu alcool).

Cum îmi pregătesc injecția cu Accofil?

Înainte să injectați Accofil, trebuie să faceți următoarele:

1. Țineți seringă și scoateți ușor capacul de pe ac fără să-l răsuciți. Trageți drept, după cum vedeți în figurile 1 și 2. Nu atingeți acul sau nu împingeți pistonul.



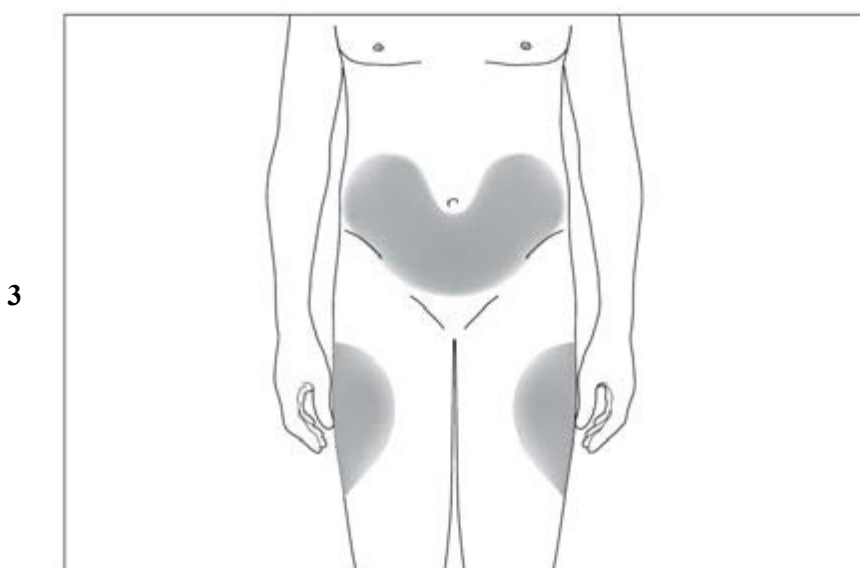


2. Este posibil să observați o mică bulă de aer în seringă preumplută. Nu este nevoie să scoateți bula de aer înainte de injectare. Injectarea soluției cu bula de aer nu este dăunătoare.
3. Ținând seringă îndreptată în sus, scoateți tot aerul din seringă împingând pistonul în sus.
4. Este posibil ca seringă să conțină mai mult lichid decât aveți dvs. nevoie. Utilizați scala de pe rezervorul seringii după cum urmează pentru a stabili doza corectă de Accofil pe care v-a prescris-o medicul. Eliminați lichidul în plus, apăsând pe piston până la numărul (ml) de pe seringă care corespunde dozei prescrise.
5. Verificați din nou pentru a vă asigura că în seringă aveți doza corectă de Accofil.
6. Puteți utiliza acum seringă preumplută.

Unde trebuie să mă injectez?

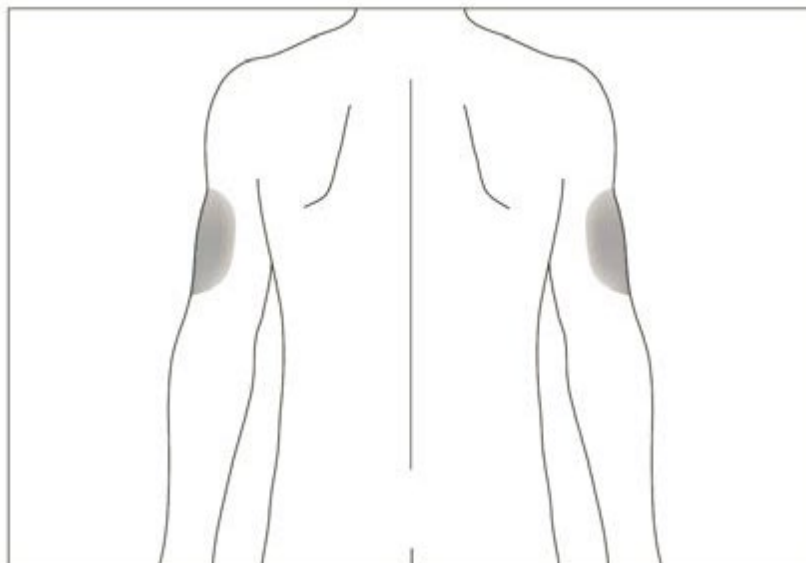
Cele mai potrivite locuri pentru a vă injecta sunt:

- partea superioară a coapselor; și
- abdomen, cu excepția suprafeței din jurul buricului (vezi figura 3).



Dacă vă face altcineva injecția, acea persoană poate face injecția în spatele brațului (vezi figura 4).

4

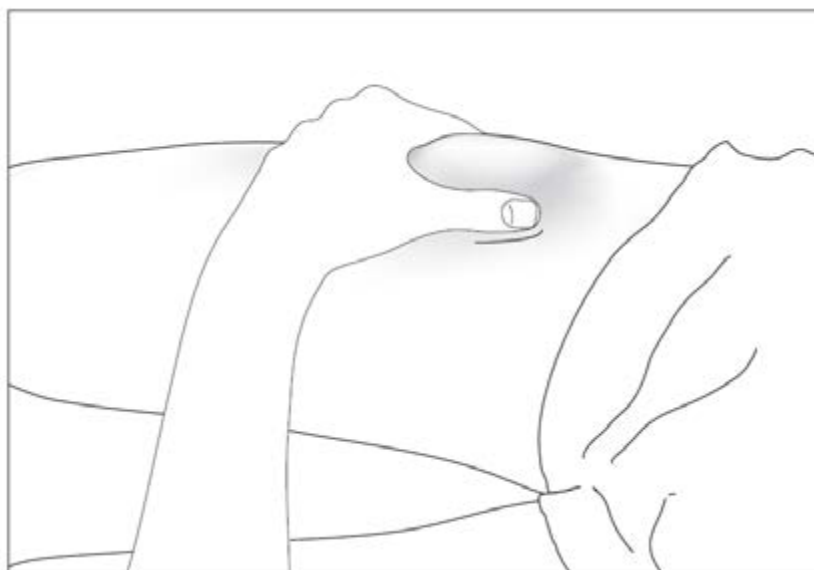


Este recomandat să schimbați locul de injectare în fiecare zi pentru a evita riscul apariției durerii în unul dintre aceste locuri.

Cum să îmi fac injecția?

- a. Dezinfecțați locul de administrare a injecției folosind un tampon impregnat cu alcool și prindeți pielea între degetul mare și cel arătător, fără să strângeți (vezi figura 5).

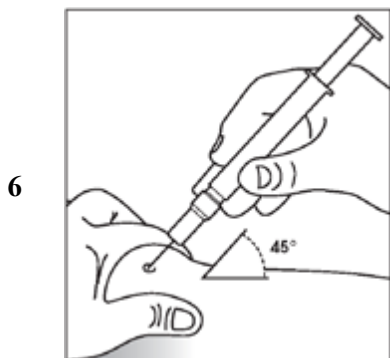
5



Seringă preumplută fără apărătoare de siguranță pentru ac

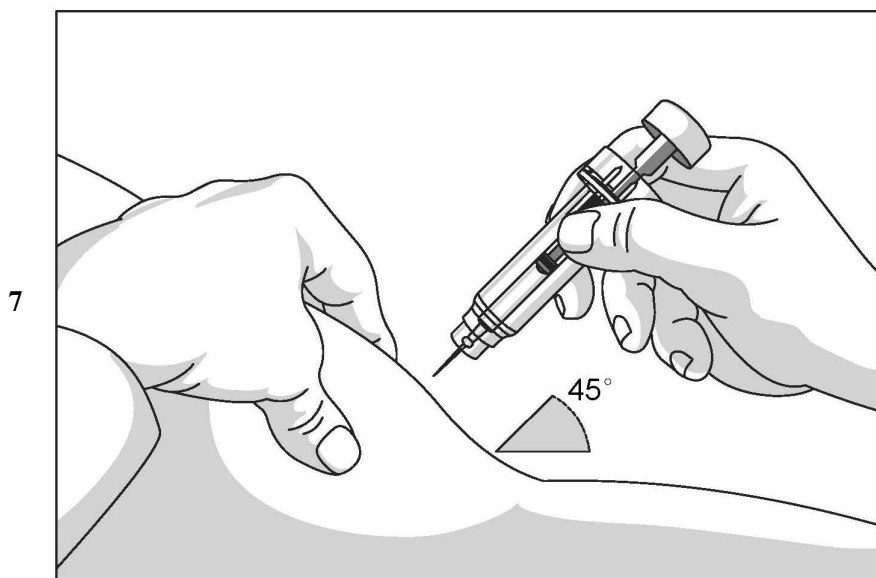
- b. Introduceți complet acul în piele, așa cum v-a arătat medicul sau asistenta medicală (vezi figura 6).
- c. Trageți ușor de piston, pentru a verifica dacă nu ați înțepat un vas de sânge. Dacă vedeți sânge în seringă, scoateți acul și introduceți-l în alt loc.
- d. Ținând mereu pielea între degete, împingeți pistonul lent, cu presiune constantă, până când întreaga doză a fost administrată și pistonul nu mai poate fi împins. Apăsați în continuare pe piston!
- e. Injecțați numai doza pe care v-a spus-o medicul.

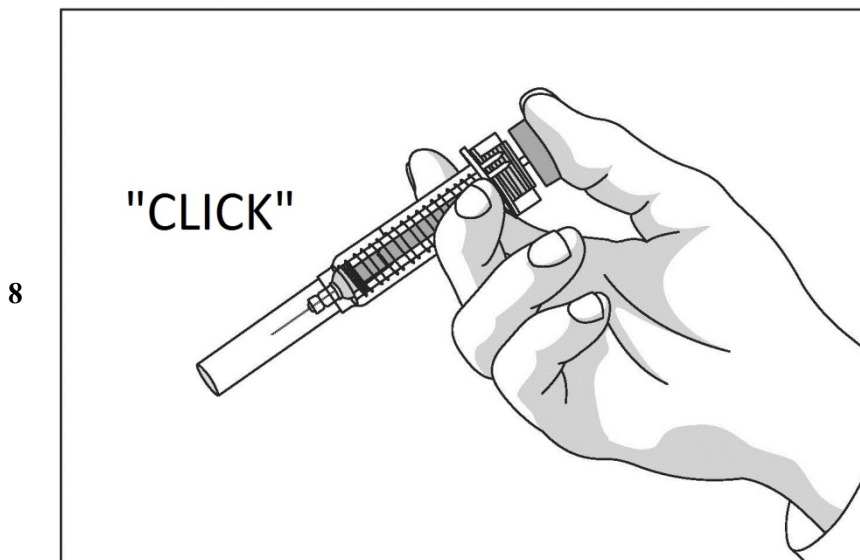
- f. După injectarea lichidului, scoateți seringă în timp ce țineți pistonul apăsat, apoi dați drumul la piele.
- g. Puneți seringă utilizată în containerul special pentru eliminare. Folosiți fiecare seringă pentru o singură injecție.



Seringă preumplută cu apărătoare de siguranță pentru ac

- h. Introduceți acul complet în piele, așa cum v-a arătat medicul sau asistenta medicală (vezi figura 7).
- i. Trageți ușor de piston pentru a verifica dacă un vas de sânge nu a fost spart. Dacă vedeți sânge în seringă, scoateți acul și reintroduceți-l în alt loc.
- j. Injecțati numai doza pe care v-a spus-o medicul, urmând instrucțiunile de mai jos.
- k. Împingeți pistonul lent, cu presiune constantă, în timp ce țineți de clema pentru deget, ținând mereu pielea între degete, până când întreaga doză a fost administrată și pistonul nu mai poate fi împins. Apăsăți în continuare pe piston!
- l. După ce ați injectat lichidul, scoateți acul în timp ce mențineți seringă la același unghi și țineți pistonul apăsat, apoi dați drumul pielii. Manșonul de protecție va acoperi automat acul și se va auzi un „clic” care confirmă activarea scutului de protecție (vezi figura 8). Apărătoarea de siguranță pentru ac nu se va activa decât dacă a fost administrată întreaga doză.





Nu uitați

Dacă aveți probleme, nu ezitați să cereți ajutorul și sfatul medicului sau al asistentei dumneavoastră.

Aruncarea seringilor folosite

- Nu puneți capacul înapoi pe acele folosite.
- Puneți seringile folosite într-un recipient care nu se poate sparge și nu lăsați acest recipient la vederea și îndemâna copiilor.
- Aruncați recipientul care nu se poate sparge conform indicațiilor medicului, asistentei sau farmacistului dumneavoastră.
- Nu aruncați niciodată seringile folosite într-un coș de reziduuri menajere.

Dacă utilizați mai mult Accofil decât trebuie

Dacă utilizați mai mult Accofil decât trebuie, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului cât mai curând posibil.

Dacă uitați să utilizați Accofil

Nu luați o doză dublă pentru a compensa injecția uitată. Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a discuta despre injectarea următoarei doze.

Dacă încetați să utilizați Accofil

Medicul dumneavoastră vă va spune când să încetați să utilizați Accofil. Este relativ normal să urmați un anumit număr de cicluri de tratament cu Accofil.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră, în timpul tratamentului:

- dacă aveți o reacție alergică, incluzând slăbiciune, scăderea tensiunii arteriale, dificultăți de

respirație, umflarea feței (anafilaxie), erupție trecătoare pe piele, erupție însoțită de mâncărimi (urticarie), umflarea feței, a buzelor, a gurii, a limbii sau a gâtului (angioedem) și scurtarea respirației (dispnee). Hipersensibilitatea este frecventă în cazul pacienților cu cancer;

- dacă prezentați tuse, febră și dificultăți respiratorii (dispnee), deoarece acestea pot reprezenta semne ale sindromului de detresă respiratorie acută (SDRA). SDRA este mai puțin frecvent în cazul pacienților cu cancer;
- dacă prezentați dureri în partea superioară stângă a burții (abdomenului), durere la nivelul coastelor în partea stângă sau durere la nivelul vârfului umărului, deoarece acestea ar putea fi legate de o problemă la nivelul splinei (mărirea splinei [splenomegalie] sau ruptură a splinei).
- dacă sunteți tratat pentru neutropenie cronică severă și prezentați sânge în urină (hematurie). Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă testeze periodic urina dacă manifestați această reacție adversă sau dacă se constată prezența de proteine în urină (proteinurie).
- În cazul în care prezentați una sau mai multe dintre următoarele reacții adverse: umflare, ce poate fi asociată cu insuficienta eliminare a apei din organism, dificultăți de respirație, abdomen umflat și senzație de preaplin, precum și senzație de oboseală. Aceste simptome evoluează, în general, cu rapiditate.

Ele pot indica prezența unei afecțiuni mai puțin frecvente (care poate afecta între 1 și 100 de persoane), numite sindrom de extravazare capilară, care produce scurgerea sângelui prin vasele capilare în întregul organism, necesitând îngrijire medicală de urgență.

- Dacă aveți o asociere a oricăroră dintre următoarele simptome:
 - febră, sau tremurături, sau senzația intensă de frig, bătaii rapide ale inimii, confuzie sau dezorientare, dificultăți la respirație, durere extremă sau disconfort și piele transpirată sau umedă și rece.

Acestea pot fi simptomele unei boli numite „sepsis” (sau „septicemie”), o infecție severă cu răspuns inflamator al întregului organism, care poate pune viața în pericol și necesită asistență medicală de urgență.

- dacă prezentați leziuni ale rinichilor (glomerulonefrită). Leziunea rinichilor a fost observată în cazul pacienților care au primit Accofil. Contactați imediat medicul dacă prezentați un aspect pufos al feței sau gleznelor, sânge în urină sau urină de culoare maro sau dacă observați că urinați mai puțin decât de obicei

O reacție adversă foarte frecventă la Accofil este durerea la nivelul mușchilor sau oaselor (durere musculo-scheletică), care poate fi ameliorată cu ajutorul medicamentelor standard pentru calmarea durerii (analgice). La pacienții la care se efectuează transplant de celule stem sau de măduvă osoasă, poate apărea boala greftă contra gazdă (BGcG) - aceasta este o reacție a celulelor donatorului împotriva pacientului care primește transplantul; semnele și simptomele includ erupție la nivelul palmelor și tălpile, ulcerații și inflamații la nivelul gurii, intestinului, ficatului, pielii sau al ochilor, plămânilor, vaginului și articulațiilor. La donatorii normali de celule stem apare foarte frecvent creșterea numărului de globule albe din sânge (leucocitoză) și scăderea numărului de plachete, care determină capacitatea sângelui de a se coagula (trombocitopenie), acestea vor fi monitorizate de medicul dumneavoastră.

Reacții adverse foarte frecvente (observate la mai mult de 1 din 10 persoane care iau Accofil):

- vărsături
- constipație
- greață
- cădere sau subțiere neobișnuită a părului (alopecie)
- oboseală (fatigabilitate)
- inflamație și umflare a mucoasei tractului digestiv, de la nivelul gurii până la nivelul anusului (mucozită)
- scăderea numărului de plachete, ceea ce determină scăderea capacității de coagulare a sângelui (trombocitopenie)

- număr scăzut al globulelor roșii din sânge (anemie)
- febră (pirexie)
- dureri de cap
- diaree

Reacții adverse frecvente (observate la mai mult de 1 din 100 persoane care iau Accofil):

- inflamația plămânilor (bronșită)
- infecție a tractului respirator superior
- infecție a tractului urinar
- scăderea poftei de mâncare
- dificultăți de somn (insomnie)
- amețală
- sensibilitate scăzută, în special la nivelul pielii (hipoestezie)
- furnicături sau amorțeală la nivelul mâinilor sau picioarelor (parestezie)
- tensiune arterială mică (hipotensiune arterială)
- tensiune arterială mare (hipertensiune arterială)
- tuse
- tuse cu sânge (hemoptizie)
- durere la nivelul gurii și al gâtului (durere orofaringiană)
- sângerare nazală (epistaxis)
- constipație
- durere orală
- mărirea în volum a ficatului (hepatomegalie)
- erupție trecătoare pe piele
- înroșirea pielii (eritem)
- spasme musculare
- durere la urinare (disurie)
- dureri în piept
- durere
- slăbiciune generalizată (astenie)
- stare generală de rău
- umflare a mâinilor și picioarelor (edeme periferice)
- creșteri ale valorilor anumitor enzime din sânge
- modificări ale biochimiei sangvine
- reacție la transfuzie

Reacții adverse mai puțin frecvente (observate la mai mult de 1 din 1000 persoane care iau Accofil):

- creșterea numărului de globule albe din sânge (leucocitoză)
- reacție alergică (hipersensibilitate)
- respingerea transplantului de măduvă osoasă (boala greșă-contra-gazdă)
- valori crescute ale acidului uric în sânge, care pot cauza gută (hiperuricemie) (valori crescute ale acidului uric în sânge)
- deteriorări ale ficatului provocate de blocarea vaselor mici de sânge din ficat (boală veno-ocluzivă)
- funcționare anormală a plămânilor, care cauzează lipsa de aer (insuficiență respiratorie)
- umflarea plămânilor și/sau lichid în plămâni (edem pulmonar)
- inflamație a plămânilor (boală pulmonară interstițială)
- anomalii la radiografia plămânilor (infiltrate pulmonare)
- sângerare la nivelul plămânilor (hemoragie pulmonară)
- lipsa absorbției oxigenului în plămâni (hipoxie)
- erupție cu umflături pe piele (erupție maculo-papulară)
- boală care cauzează scăderea densității oaselor, care devin mai slabe, mai friabile și mai predispuse la fracturi (osteoporoză)
- reacție la locul de injectare

Reacții adverse rare (observate la mai mult de 1 din 10 000 persoane care iau Accofil):

- Inflamare a aortei (vasul mare de sânge care transportă sângele de la inimă în tot corpul), vezi pct. 2.
 - durere severă la nivelul oaselor, pieptului, intestinului sau al articulațiilor (criză de anemie cu celule în formă de seceră)
 - reacție alergică severă, care pune viața în pericol, cu debut brusc (reacție anafilactică)
 - durere și edem al articulațiilor, asemănător cu manifestările din gută (pseudogută)
 - modificare a modului în care organismul reglează fluidele, care poate cauza umflare (perturbări ale volumului de lichide)
 - inflamarea vaselor de sânge din piele (vasculită cutanată)
 - zone inflamate dureroase, de culoarea prunei, în relief, pe membre și uneori pe față și gât, însoțite de febră (Sindrom Sweet)
 - înrăutățirea artritei reumatoide
 - modificări neobișnuite ale urinei
- scăderea densității osoase

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Accofil

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe seringă preumplută, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C-8 °C); a nu se congela.

Seringa poate fi scoasă din frigider și lăsată la temperatura camerei (dar nu peste 25°C), o singură dată pentru maxim 15 zile. La sfârșitul acestei perioade, medicamentul nu trebuie pus înapoi în frigider și trebuie eliminat.

A se păstra seringă preumplută în cutie, pentru a fi protejată de lumină.

Nu utilizați Accofil dacă observați că soluția este tulbure, prezintă modificări de culoare sau dacă există particule în ea.

Nu puneți la loc capacul seringii utilizate deoarece vă puteți înțepa accidental. Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Accofil

- Substanța activă este filgrastim. Fiecare seringă preumplută conține 48 MU (480 micrograme)

- filgrastim în 0,5 ml, echivalent cu 0,96 mg/ml.
- Celelalte componente sunt acid acetic, hidroxid de sodiu, sorbitol (E420), polisorbitat 80 și apă pentru preparate

Cum arată Accofil și conținutul ambalajului

Accofil este o soluție injectabilă sau perfuzabilă limpede, incoloră, într-o seringă preumplută, marcată pe rezervor cu diviziuni de 1/40, începând cu 0,1 ml, până la capacitatea de 1 ml, cu un ac pentru injectare. Fiecare seringă preumplută conține 0,5 ml de soluție.

Accofil este disponibil în ambalaje care conțin 1, 3, 5, 7 sau 10 seringi preumplute, cu apărătoare de siguranță pentru ac, gata fixată, și tampon impregnat cu alcool.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Accord Healthcare Limited
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow, Middlesex HA1 4HF
Marea Britanie

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polonia

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Olanda

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK /
EE / EL / FI / HR / HU / IS / LT /
LV / LX / MT / NL / NO / PT /
PL / RO / SE / SI / SK / UK / ES**
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

FR
Accord Healthcare France SAS
+33 3 20 40 17 70

IT
Accord Healthcare Limited
Tel: +39 02 94323700

Acest prospect a fost revizuit în:

Informații detaliate privind acest medicament pot fi găsite pe următorul site:
Agenția Europeană pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Accofil nu conține conservanți. Având în vedere riscul posibil de contaminare microbiană, seringile cu Accofil sunt de unică folosință.

Expunerea accidentală la temperaturi sub limita de îngheț nu afectează negativ stabilitatea Accofil. Dacă expunerea a depășit 24 de ore sau congelarea s-a repetat, Accofil NU trebuie utilizat.

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea factorilor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite, denumirea și seria medicamentului administrat (Accofil) trebuie înregistrate în mod clar în fișa pacientului.

Accofil nu trebuie diluat în soluție de clorură de sodiu. Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate mai jos. Filgrastimul diluat poate fi adsorbit de materiale din sticlă sau plastic, cu excepția cazului în care diluarea a fost efectuată după cum este menționat mai jos.

Dacă este necesar, Accofil poate fi diluat cu soluție de glucoză 5%. Nu se recomandă sub nicio formă diluarea la o concentrație finală mai mică de 0,2 MU (2 μg) pe ml.

Soluția trebuie inspectată vizual înainte de utilizare. Trebuie utilizate numai soluții limpezi, fără particule.

Pentru pacienții cărora li se administrează filgrastim diluat la concentrații mai mici de 1,5 MU (15 μg) pe ml trebuie adăugată albumină serică umană (ASU) până la o concentrație finală de 2 mg/ml. Exemplu: La un volum final de injectare de 20 ml, dozele totale de filgrastim mai mici de 30 MU (300 μg) trebuie administrate cu adăugarea a 0,2 ml de soluție 200 mg/ml (20%) de albumină umană.

Atunci când este diluat cu soluție de glucoză 5%, Accofil este compatibil cu sticla și cu o varietate de materiale plastice, incluzând PVC, poliolefină (un copolimer al polipropilenei și polietilenei) și polipropilenă.

După diluare:

Stabilitatea chimică și fizică a soluției în uz, diluată pentru perfuzie a fost demonstrată pentru 24 ore la 2 °C - 8 °C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie folosit imediat. Dacă nu este folosit imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 ore la 2 °C - 8 °C, cu excepția cazului în care diluarea a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate.

Utilizarea seringii preumplute cu apărătoare de siguranță pentru ac

Apărătoarea de siguranță pentru ac acoperă acul după injectare, pentru a evita producerea de leziuni prin înțepare. Acesta nu afectează funcționarea normală a seringii. Apăsăți pistonul încet și constant, până când a fost administrată întreaga doză și pistonul nu mai are spațiu de deplasare. Țineți pistonul apăsat și extrageți seringă din corpul pacientului. Apărătoarea de siguranță pentru ac va acoperi acul atunci când eliberați pistonul.

Utilizarea seringii preumplute fără apărătoare de siguranță pentru ac

Administrați doza conform protocolului standard

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.