Accofil (filgrastym) 30 mln j./0,5 ml, Accofil 48 mln j./0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w ampułko-strzykawce. Każdy ml roztworu zawiera odpowiednio: 60 milionów jednostek (mln j.) (co odpowiada 600 mikrogramom [µg]) filgrastymu / 96 milionów jednostek (mln j.) (co odpowiada 960 mikrogramom [µg]) filgrastymu. Każda ampułko-strzykawka zawiera odpowiednio: 30 mln j. (co odpowiada 300 mikrogramom filgrastymu w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań lub infuzji) / 48 mln j. (co odpowiada 480 mikrogramom filgrastymu w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań lub infuzji). Substancja pomocnicza o znanym działaniu. Każdy ml roztworu zawiera 50 mg sorbitolu (E420). **Wskazania do stosowania.** Accofil jest wskazany w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania neutropenii z gorączką u pacjentów otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi z powodu stwierdzonego nowotworu złośliwego (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych) oraz w celu skrócenia czasu trwania neutropenii u pacjentów poddanych leczeniu mieloablacyjnemu przed przeszczepieniem szpiku, u których występuje zwiększone ryzyko przedłużonej ciężkiej neutropenii. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Accofil są podobne u dorosłych i dzieci otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi. Accofil jest wskazany do stosowania w celu mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej (ang. peripheral blood progenitor cells, PBPC). U dzieci lub dorosłych pacjentów z ciężką wrodzoną, cykliczną lub idiopatyczną neutropenią z bezwzględną liczbą neutrofili (ANC) ≤0,5 x 109/l oraz ciężkimi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, długotrwałe podawanie produktu leczniczego Accofil jest wskazane w celu zwiększenia liczby neutrofili i zmniejszenia częstości i czasu trwania objawów związanych z zakażeniem. Accofil jest wskazany w leczeniu przewlekłej neutropenii (ANC ≤1,0 x 109l) u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem wirusem HIV, w celu zmniejszenia ryzyka zakażeń bakteryjnych, gdy nie można zastosować innych metod leczenia neutropenii. **Dawkowanie i sposób podawania.** Leczenie produktem leczniczym Accofil należy stosować wyłącznie we współpracy ze specjalistycznym ośrodkiem onkologicznym, posiadającym doświadczenie w leczeniu czynnikiem wzrostu kolonii granulocytów (ang. granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF) oraz w leczeniu zaburzeń hematologicznych i wyposażonym w odpowiedni sprzęt diagnostyczny. Zabiegi mobilizacji i aferezy należy przeprowadzać we współpracy z ośrodkiem onkologiczno-hematologicznym, posiadającym odpowiednie doświadczenie w tej dziedzinie oraz wyposażonym w sprzęt do prawidłowego monitorowania krwiotwórczych komórek progenitorowych. Dawkowanie. Chemioterapia lekami cytotoksycznymi. Zalecana dawka filgrastymu wynosi 0,5 mln j./kg mc./dobę (5 mikrogramów/kg mc./dobę). Pierwszej dawki produktu leczniczego Accofil nie należy podawać przed upływem 24 godzin od chemioterapii cytotoksycznej. W randomizowanych badaniach klinicznych substancję stosowano podskórnie w dawce 230 mikrogramów/m2/dobę (4,0 do 8,4 mikrograma/kg/dobę). Filgrastym należy podawać codziennie, aż do ustąpienia przewidywanego nadiru neutrofili oraz powrotu ich liczby do wartości prawidłowych. Po chemioterapii stosowanej w leczeniu guzów litych, chłoniaków i białaczek limfatycznych przewiduje się, że czas trwania leczenia spełniający wymienione wyżej kryteria wyniesie do 14 dni. Po indukcji i konsolidacji leczenia ostrej białaczki szpikowej czas trwania leczenia może być znacznie dłuższy (do 38 dni) w zależności od rodzaju, dawki i schematu chemioterapii cytotoksycznej. U pacjentów otrzymujących chemioterapię cytotoksyczną, zazwyczaj 1 do 2 dni po rozpoczęciu leczenia filgrastymem występuje przemijające zwiększenie liczby neutrofili. Jednak aby uzyskać trwałą reakcję kliniczną, nie należy przerywać podawania filgrastymu przed ustąpieniem przewidywanego nadiru i powrotem liczby neutrofili do wartości prawidłowych. Przedwczesne przerwanie leczenia filgrastymem przed osiągnięciem spodziewanego nadiru neutrofili nie jest zalecane. Pacjenci otrzymujący leczenie mieloablacyjne poprzedzające przeszczepienie szpiku. Zalecana dawka początkowa filgrastymu wynosi 1,0 mln j./kg mc./dobę (10 mikrogramów/kg mc./dobę). Pierwszą dawkę filgrastymu należy podawać co najmniej 24 godziny po chemioterapii cytotoksycznej i co najmniej 24 godziny po infuzji szpiku kostnego. Po ustąpieniu nadiru neutrofili dobową dawkę filgrastymu należy dostosować w zależności od zmian liczby neutrofili według następującego schematu: Liczba neutrofili: >1,0 x 109/L przez 3 kolejne dni, należy: zmniejszyć do 0,5 mln j. /kg mc./dobę (5 µg/kg mc./dobę), następnie, jeśli ANC pozostaje >1,0 x 109/L przez następne 3 kolejne dni należy przerwać podawanie filgrastymu; jeśli ANC zmniejszy się do <1,0 x 109/L w okresie leczenia, dawkę filgrastymu należy ponownie zwiększyć zgodnie z podanymi wyżej wskazówkami (ANC – bezwzględna liczba neurofili). Stosowanie w celu mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej (ang. peripheral blood progenitor cells, PBPC) u pacjentów poddawanych leczeniu mielosupresyjnemu lub mieloablacyjnemu przed przeszczepem autologicznych komórek PBPC. Zalecana dawka filgrastymu w celu mobilizacji PBPC, gdy lek stosowany jest w monoterapii, wynosi 1,0 mln j./kg mc./dobę (10 µg/kg mc./dobę) przez 5-7 kolejnych dni. Czas wykonania leukaferez: 1 lub 2 zabiegi leukaferezy w 5. i 6. dniu, są często wystarczające. W innych sytuacjach konieczne może być wykonanie dodatkowych zabiegów leukaferezy. Podawanie filgrastymu należy kontynuować aż do ostatniej leukaferezy. Zalecana dawka filgrastymu w mobilizacji PBPC po chemioterapii mielosupresyjnej wynosi 0,5 mln j./kg mc./dobę (5 µg/kg mc./dobę), podawana codziennie począwszy od pierwszego dnia po zakończeniu chemioterapii, aż do ustąpienia przewidywanego nadiru neutrofili oraz powrotu ich liczby do wartości prawidłowych. Leukaferezę należy przeprowadzić w okresie, gdy ANC zwiększa się z <0,5 x 109/L do >5,0 x 109/L. U pacjentów, którzy nie byli w przeszłości poddani intensywnej chemioterapii, jednorazowa leukafereza jest często wystarczająca. W innych sytuacjach zaleca się wykonanie dodatkowych zabiegów leukaferezy. Stosowanie w mobilizacji PBPCs u zdrowych dawców przed allogenicznym przeszczepem PBPC. W celu mobilizacji PBPC u zdrowych dawców filgrastym należy podawać w dawce 1,0 mln j./ kg mc./dobę (10 µg/kg mc./dobę) przez 4-5 kolejnych dni. Leukaferezę należy rozpocząć w 5. dniu i kontynuować do 6. dnia, jeśli jest to konieczne, tak aby możliwe było pobranie 4 x 106 komórek CD34+/kg masy ciała biorcy. Pacjenci z ciężką przewlekłą neutropenią (ang. severe chronic neutropenia, SCN). Neutropenia wrodzona: zalecana dawka początkowa wynosi 1,2 mln j./kg mc./dobę (12 µg/kg mc./dobę) jako dawka pojedyncza lub dawki podzielone. Neutropenia idiopatyczna lub cykliczna: zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mln j./kg mc./dobę (5 µg/kg mc./dobę) jako dawka pojedyncza lub dawki podzielone. Dostosowanie dawki: Filgrastym należy podawać codziennie w postaci wstrzyknięć podskórnych, aż liczba neutrofili zwiększy się i będzie się utrzymywać na poziomie większym niż 1,5 x 109/L. Po uzyskaniu reakcji na leczenie należy ustalić minimalną skuteczną dawkę leku, zapewniającą utrzymanie tego poziomu. Aby utrzymać odpowiednią liczbę neutrofili konieczne jest długotrwałe, codzienne podawanie leku. Po 1-2 tygodniach leczenia dawkę początkową można podwoić lub zmniejszyć o połowę w zależności od reakcji danego pacjenta na leczenie. Następnie dawkę można indywidualnie dostosowywać co 1-2 tygodnie tak, aby średnia liczba neutrofili utrzymywała się pomiędzy 1,5 x 109/L a 10 x 109/L. U pacjentów z ciężkimi zakażeniami można rozważyć szybsze zwiększanie dawki. W badaniach klinicznych u 97% pacjentów z reakcją na leczenie pełna odpowiedź wystąpiła po zastosowaniu dawek ≤ 24 µg/kg mc./dobę. Nie określono bezpieczeństwa długotrwałego podawania filgrastymu w dawkach większych niż 24 µg/kg mc./dobę u pacjentów z SCN. Pacjenci zakażeni wirusem HIV. Odwrócenie neutropenii: Zalecana dawka początkowa filgrastymu to 0,1 mln j./kg mc./dobę (1 µg/kg mc./dobę) i może być zwiększona maksymalnie do 0,4 mln j./kg mc./dobę (4 µg/kg mc./dobę), gdy liczba neutrofili osiągnie wartości prawidłowe i może być utrzymana na tym poziomie (ANC>2,0 x 109/L). W badaniach klinicznych u ponad 90% pacjentów uzyskano odpowiedź na leczenie tymi dawkami, a odwrócenie neutropenii nastąpiło średnio po 2 dniach. U niewielkiej liczby pacjentów (<10%) w celu odwrócenia neutropenii konieczne było podanie dawek do 1,0 mln j./kg mc./dobę (10 µg/kg mc./dobę). Utrzymanie prawidłowej liczby neutrofili: Po odwróceniu neutropenii należy ustalić minimalną skuteczną dawkę pozwalającą na utrzymanie prawidłowej liczby neutrofili. Zaleca się dostosowanie dawki początkowej i podawanie co drugą dobę 30 mln j./dobę (300 µg/dobę). Może być konieczne dalsze dostosowanie dawki w zależności od bezwzględnej liczby neutrofili w celu utrzymania liczby neutrofili na poziomie >2,0 x 109/L. W badaniach klinicznych konieczne było podawanie dawki 30 mln j./dobę (300 µg/dobę) przez 1-7 dni w tygodniu w celu utrzymania wartości ANC >2,0 x 109/L, przy medianie częstości podawania leku wynoszącej 3 dni w tygodniu. W celu utrzymania wartości ANC >2,0 x 109/L może być konieczne długotrwałe podawanie leku. Osoby w podeszłym wieku. W badaniach klinicznych z filgrastymem uczestniczyła niewielka liczba pacjentów w podeszłym wieku, jednak nie przeprowadzono specjalnych badań z udziałem tej grupy pacjentów i dlatego nie można podać specyficznych zaleceń dotyczących dawkowania u tych pacjentów. Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek. Badania z zastosowaniem filgrastymu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby wykazują, że profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny jest podobny jak u pacjentów z prawidłową czynnością tych narządów. W tej sytuacji nie ma konieczności dostosowywania dawki. Stosowanie u dzieci i młodzieży z SCN i nowotworem złośliwym. Sześćdziesiąt pięć procent pacjentów biorących udział w badaniu SCN było w wieku poniżej 18 lat. Skuteczność leczenia była wyraźna w tej grupie wiekowej, która obejmowała większość pacjentów z wrodzoną neutropenią. Brak było różnic w profilach bezpieczeństwa u pacjentów pediatrycznych wieku dziecięcym leczonych na SCN. Zalecenia dotyczące dawkowania leku u dzieci i młodzieży są takie same jak u dorosłych otrzymujących mielosupresyjną chemioterapię cytotoksyczną. Sposób podawania. Chemioterapia lekami cytotoksycznymi. Filgrastym można podawać codziennie we wstrzyknięciu podskórnym lub alternatywnie codziennie w 30-minutowej infuzji dożylnej po uprzednim rozcieńczeniu roztworem glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%). Dalsze instrukcje dotyczące rozcieńczania przed infuzją, patrz punkt 6.6. W większości przypadków preferowaną drogą podania jest wstrzyknięcie podskórne. Istnieją pewne dowody pochodzące z badania z zastosowaniem dawki pojedynczej, że podanie dożylne może skracać czas działania leku. Znaczenie kliniczne tej obserwacji w przypadku podawania dawek wielokrotnych jest niejasne. Wybór drogi podania produktu powinien zależeć od indywidualnej sytuacji klinicznej. Pacjenci otrzymujący leczenie mieloablacyjne poprzedzające przeszczepienie szpiku. Filgrastym jest podawany w krótkotrwałej infuzji dożylnej przez 30 minut lub w ciągłej infuzji podskórnej lub dożylnej przez 24 godziny, w każdym przypadku po rozcieńczeniu w 20 ml roztworu glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%). Instrukcja rozcieńczenia roztworem glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) przed infuzją, patrz punkt 6.6. Pacjenci poddawani mobilizacji PBPC. Stosowanie filgrastymu w celu mobilizacji PBPC, gdy lek podawany jest w monoterapii: Filgrastym może być podawany w postaci ciągłego, 24-godzinnego wlewu lub wstrzyknięcia podskórnego. W przypadku wstrzyknięć filgrastym należy rozcieńczyć w 20 ml 5% roztworu glukozy (patrz punkt 6.6). Stosowanie filgrastymu w mobilizacji PBPC po chemioterapii mielosupresyjnej: Filgrastym należy podawać w postaci wstrzyknięć podskórnych. W celu mobilizacji PBPC u zdrowych dawców przed allogenicznym przeszczepem PBPC. Filgrastym należy podawać w postaci wstrzyknięć podskórnych. Pacjenci z SCN. Neutropenia wrodzona, idiopatyczna lub cykliczna: filgrastym należy podawać w postaci wstrzyknięć podskórnych. Pacjenci z zakażeniem wirusem HIV. W celu odwrócenia neutropenii i utrzymania prawidłowej liczby neutrofili u pacjentów z zakażeniem HIV, filgrastym podaje się podskórnie. **Przeciwwskazania.** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.** Identyfikowalność. W celu poprawy identyfikacji czynników wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF), w dokumentacji pacjenta należy wyraźnie zapisać nazwę handlową podawanego produktu leczniczego. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności w poszczególnych wskazaniach. Filgrastymu nie należy stosować w celu zwiększenia dawki chemioterapii lekami cytotoksycznymi poza ustalone schematy dawkowania. Filgrastymu nie należy podawać pacjentom z ciężką wrodzoną neutropenią, u których rozwinie się białaczka lub występują dowody na ewolucję cytogenetyczną białaczki. Nadwrażliwość. U pacjentów leczonych filgrastymem obserwowano nadwrażliwość, łacznie z reakcjami anafilaktycznymi na wczesnych lub późniejszych etapach leczenia. U pacjentów z klinicznie istotnymi reakcjami anafilaktycznymi należy trwale zaprzestać leczenia filgrastymem. Filgrastymu nie należy podawać pacjentom z nadwrażliwością na filgrastym lub pegfilgrastym . Immunogenność. Tak jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, istnieje możliwość działania immunogennego. Szybkość wytwarzania przeciwciał przeciwko filgrastymowi jest na ogół mała. Występują przeciwciała wiążące czego należy oczekiwać dla wszystkich substancji biologicznych; obecnie nie kojarzy się ich jednak z aktywnością neutralizującą. Specjalne środki ostrożności u pacjentów z ostrą białaczką szpikową (ang. acute myeloid leukaemia, AML). Wzrost komórek nowotworowych. G-CSF może pobudzać wzrost komórek szpikowych in vitro i podobne działania obserwuje się in vitro w przypadku niektórych komórek pozaszpikowych. Zespół mielodysplastyczny lub przewlekła białaczka szpikowa. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności filgrastymu u pacjentów z zespołem mielodysplastycznym lub przewlekłą białaczką szpikową. Dlatego filgrastym nie jest wskazany do stosowania w leczeniu tych chorób. Należy zwrócić szczególną uwagę na zróżnicowanie przemiany blastycznej w przewlekłej białaczce szpikowej od przemiany blastycznej w ostrej białaczce szpikowej. Ostra białaczka szpikowa. Ze względu na ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku u pacjentów z wtórną AML, podczas podawania filgrastymu należy zachować ostrożność. Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności filgrastymu u pacjentów w wieku <55 lat z ostrą białaczką szpikową de novo i dobrze rokującymi zmianami cytogenetycznymi [t (8; 21), t (15; 17), i inv (16)]. Inne specjalne środki ostrożności. Osteoporoza. U pacjentów ze współistniejącymi chorobami kości o typie osteoporozy otrzymujących ciągłe leczenie filgrastymem przez ponad 6 miesięcy może być wskazane kontrolowanie gęstości kości. Działania niepożądane dotyczące płuc. Po podawaniu G-CSF zgłaszano występowanie działań niepożądanych dotyczących płuc, zwłaszcza śródmiąższowego zapalenia płuc. Pacjenci z naciekami w płucach lub zapaleniem płuc w niedalekiej przeszłości mogą być w grupie większego ryzyka. Wystąpienie takich objawów płucnych, jak kaszel, gorączka i duszność wraz z objawami radiologicznymi świadczącymi o naciekach w płucach i pogorszeniem czynności płuc mogą świadczyć o rozwijającym się zespole ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (ang. Adult Respiratory Distress Syndrome, ARDS). W takich przypadkach należy przerwać podawanie filgrastymu i zastosować odpowiednie leczenie. Zespół nieszczelności naczyń włosowatych. Wystąpienie zespołu nieszczelności naczyń włosowatych zostało zaobserwowane po podaniu czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i charakteryzuje się on hipoalbuminemią, obrzękiem i hemokoncentracją (zwiększeniem liczby erytrocytów). Pacjenci, u których wystąpiły objawy zespołu nieszczelności naczyń włosowatych, powinni być poddani uważnej obserwacji i standardowemu leczeniu objawowemu, które może się wiązać również z koniecznością intensywnej terapii (patrz punkt 4.8). Kłębuszkowe zapalenie nerek. U pacjentów otrzymujących filgrastym i pegfilgrastym zgłaszano występowanie kłębuszkowego zapalenia nerek. Na ogół kłębuszkowe zapalenie nerek ustępowało po zmniejszeniu dawki filgrastymu i pegfilgrastymu lub po zaprzestaniu ich podawania. Zaleca się monitorowanie wyników badania moczu. Szczególne środki ostrożności u pacjentów z nowotworami złośliwymi. Splenomegalia i pęknięcie śledziony. Rzadko obserwowano przypadki splenomegalii oraz pęknięcia śledziony po podaniu filgrastymu. Niektóre przypadki pęknięcia śledziony były śmiertelne. Osoby przyjmujące filgrastym, które zgłaszają ból w górnym obszarze lewej strony jamy brzusznej i/lub nadbrzusza należy poddać ocenie w poszukiwaniu powiększenia lub pęknięcia śledziony. Zaobserwowano, że zmniejszenie dawki filgrastymu spowalnia lub zatrzymuje powiększanie się śledziony u pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią , a u 3% pacjentów konieczna jest splenektomia. Leukocytoza. U mniej niż 5% pacjentów otrzymujących filgrastym w dawkach większych niż 0,3 mln j./kg mc./dobę (3 µg/kg mc./dobę) obserwowano liczbę białych krwinek wynoszącą 100 x 109/L lub więcej. Nie zgłaszano działań niepożądanych związanych bezpośrednio z leukocytozą tego stopnia. Biorąc jednak pod uwagę ryzyko związane z ciężką leukocytozą, podczas leczenia filgrastymem należy regularnie oznaczać liczbę białych krwinek. Jeśli liczba leukocytów będzie większa niż 50 x 109/L po wystąpieniu przewidywanego nadiru, należy natychmiast przerwać podawanie filgrastymu. Jednak w okresie podawania filgrastymu w celu mobilizacji PBPC, należy przerwać podawanie filgrastymu lub zmniejszyć jego dawkę, jeśli liczba leukocytów będzie większa niż > 70 x 109/L. Ryzyko związane ze zwiększeniem dawki chemioterapii. Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów otrzymujących chemioterapię w dużych dawkach, ponieważ nie wykazano, by takie postępowanie dało lepsze wyniki leczenia nowotworu, a zwiększenie dawki chemioterapeutyków może prowadzić do nasilenia działań toksycznych, w tym dotyczących serca, płuc, układu nerwowego i skóry (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego poszczególnych chemioterapeutyków). Wpływ chemioterapii na erytrocyty i trombocyty. Leczenie filgrastymem w monoterapii nie wyklucza wystąpienia małopłytkowości i niedokrwistości wywołanych stosowaniem chemioterapii substancjami o działaniu mielosupresyjnym. Ze względu na możliwość zwiększenia dawki chemioterapii (np. otrzymywania pełnych dawek zgodnie z zaleconym schematem dawkowania) u pacjenta może zwiększać się ryzyko trombocytopenii i niedokrwistości. Zaleca się regularne kontrolowanie liczby płytek krwi i hematokrytu. Należy zachować szczególną ostrożność podczas monoterapii lub leczenia skojarzonego lekami chemioterapeutycznymi, o których wiadomo, że wywołują ciężką małopłytkowość. Wykazano, że zastosowanie komórek progenitorowych krwi obwodowej zmobilizowanych filgrastymem zmniejsza nasilenie i czas trwania trombocytopenii po chemioterapii mielosupresyjnej lub mieloablacyjnej. Inne specjalne środki ostrożności. Nie zbadano działania filgrastymu u pacjentów ze znacznie zmniejszoną liczbą mieloidalnych komórek progenitorowych. Filgrastym działa głównie na prekursory neutrofili, powodując zwiększenie liczby neutrofili. Dlatego u pacjentów ze zmniejszoną liczbą prekursorów neutrofili reakcja na leczenie może być słabsza (np. u osób otrzymujących intensywną radioterapię lub chemioterapię, lub u pacjentów z naciekami nowotworowymi szpiku). U pacjentów otrzymujących chemioterapię w dużych dawkach przed przeszczepem zgłaszano niekiedy zaburzenia naczyń, w tym chorobę zarostową żył i zaburzenia objętości płynów. Zgłaszano przypadki wystąpienia choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (ang. Graft versus Host Disease, GvHD) i zgonów u pacjentów otrzymujących G-CSF po allogenicznym przeszczepie szpiku kostnego (patrz punkt 4.8 i 5.1). Zwiększenie aktywności krwiotwórczej szpiku w odpowiedzi na leczenie czynnikiem wzrostu było związane z przemijającymi nieprawidłowymi wynikami obrazowania kości. Należy brać to pod uwagę podczas interpretowania wyników badań obrazowych kości. Specjalne środki ostrożności u pacjentów poddawanych mobilizacji PBPC. Mobilizacja PBPC. Brak prospektywnych, randomizowanych badań porównujących dwie zalecane metody mobilizacji (filgrastym w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią lekami mielosupresyjnymi) w tej samej populacji pacjentów. Stopień zróżnicowania pomiędzy poszczególnymi pacjentami oraz pomiędzy wynikami badań laboratoryjnych komórek CD34+ utrudnia bezpośrednie porównanie wyników różnych badań. Z tego względu trudno jest zalecić optymalną metodę. Wybór metody mobilizacji należy rozważyć w kontekście ogólnych celów leczenia dla danego pacjenta. Wcześniejsze leczenie produktami cytotoksycznymi. U pacjentów, którzy wcześniej przebyli bardzo intensywne leczenie mielosupresyjne, może nie występować wystarczająca mobilizacja komórek PBPC, umożliwiająca uzyskanie zalecanej minimalnej liczby komórek (2,0 x 106 komórek CD34+/kg) lub przyspieszenia regeneracji płytek krwi w tym samym stopniu. Niektóre leki cytotoksyczne wykazują szczególne działanie toksyczne na pulę krwiotwórczych komórek progenitorowych i mogą negatywnie wpływać na mobilizacje komórek progenitorowych. Leki, takie jak melfalan, karmustyna (BCNU) i karboplatyna, podawane przez dłuższy czas przed próbami mobilizacji komórek progenitorowych, mogą zmniejszać liczbę tych komórek. Wykazano jednak, że podawanie melfalanu, karboplatyny lub karmustyny (BCNU) razem z filgrastymem powoduje skuteczną mobilizację komórek progenitorowych. Jeśli przewiduje się przeszczep komórek progenitorowych krwi obwodowej zaleca się, by zabieg mobilizacji komórek macierzystych planować na wczesnym etapie leczenia pacjenta. U tych pacjentów należy zwrócić szczególną uwagę na liczbę mobilizowanych komórek progenitorowych przed zastosowaniem chemioterapii w dużych dawkach. Jeśli liczba komórek progenitorowych jest niewystarczająca, zgodnie z podanymi wyżej kryteriami, należy rozważyć alternatywne metody leczenia bez udziału komórek progenitorowych. Ocena liczby komórek progenitorowych. Podczas oceny liczby pobranych komórek progenitorowych u pacjentów leczonych filgrastymem należy zwrócić szczególną uwagę na metodę oceny ilościowej. Wyniki analizy liczby komórek CD34+ metodą cytometrii przepływowej różnią się w zależności od dokładności zastosowanej metody liczenia komórek i dlatego zalecenia dotyczące liczby komórek ustalone na podstawie wyników badań. Analiza statystyczna związku pomiędzy liczbą przeszczepionych komórek CD34+ a szybkością regeneracji płytek krwi po chemioterapii w dużych dawkach wskazuje na istnienie złożonej, lecz ciągłej zależności. Zalecenie minimalnej liczby ≥ 2,0 x 106 komórek CD34+/kg zostało sformułowane na podstawie opublikowanych wyników doświadczeń opisujących zadowalającą odnowę hematologiczną. Uzyskanie większej liczby komórek niż to minimum wydaje się korelować z szybszą regeneracją, a mniejszej liczby - z wolniejszą regeneracją. Specjalne środki ostrożności u zdrowych dawców poddanych mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej Mobilizacja PBPC nie zapewnia bezpośrednich korzyści klinicznych dla zdrowych dawców i należy ją rozważyć wyłącznie w przypadku allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych. Mobilizację PBPC należy rozważyć wyłącznie u dawców, którzy spełniają prawidłowe kliniczne i laboratoryjne kryteria dla dawców komórek macierzystych. Należy zwrócić szczególną uwagę na wyniki badań hematologicznych i choroby zakaźne. Nie oceniono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności filgrastymu u zdrowych dawców w wieku poniżej 16 lat lub powyżej 60 lat. Małopłytkowość. U pacjentów przyjmujących filgrastym bardzo często obserwowano małopłytkowość. W związku z tym należy bardzo dokładnie monitorować ilość płytek krwi. U 35% badanych pacjentów obserwowano przemijającą małopłytkowość (płytki krwi < 100 x 109/L) po podaniu filgrastymu i wykonaniu leukaferezy. Wśród tych pacjentów zgłoszono dwa przypadki, w których liczba płytek krwi wyniosła < 50 x 109/L, co przypisywano zabiegowi leukaferezy. Jeśli konieczne jest wykonanie więcej niż jednego zabiegu leukaferezy, należy zwrócić szczególną uwagę na dawców z liczbą płytek krwi < 100 x 109/L przed wykonaniem leukaferezy; w zasadzie leukaferezy nie należy przeprowadzać, jeśli liczba płytek krwi wynosi < 75 x 109/L. Leukaferezy nie należy wykonywać u dawców, którzy przyjmują leki przeciwzakrzepowe ani u osób, u których stwierdzono zaburzenia hemostazy. Podawanie filgrastymu należy przerwać lub zmniejszyć jego dawkę, jeśli liczba białych krwinek zwiększy się do wartości > 70 x 109/L. Dawców otrzymujących czynniki wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) w celu mobilizacji PBPC należy kontrolować do czasu powrotu do normy parametrów hematologicznych. U zdrowych dawców po zastosowaniu G-CSF obserwowano przemijające zmiany cytogenetyczne. Znaczenie tych zmian nie jest znane. Nie można jednak wykluczyć ryzyka pobudzenia złośliwego klonu mieloidalnego. Zaleca się, by ośrodek wykonujący aferezę prowadził systematyczną rejestrację i monitorowanie dawców komórek macierzystych przynajmniej przez 10 lat, kontrolując w ten sposób długoterminowe bezpieczeństwo stosowania. Po podaniu G-CSF u zdrowych dawców i pacjentów obserwowano często, chociaż na ogół przebiegające bezobjawowo powiększenie śledziony i rzadko pęknięcie śledziony. Niektóre przypadki pęknięć śledziony kończyły się zgonem. Dlatego należy starannie monitorować wielkość śledziony (np. podczas badania klinicznego, badaniem ultrasonograficznym). Należy wziąć pod uwagę możliwość pęknięcia śledziony u dawców i (lub) pacjentów zgłaszających ból w lewej górnej części brzucha lub w górnej części ramienia. U zdrowych dawców często obserwowano duszność, a także inne działania niepożądane dotyczące płuc (krwioplucie, krwotok płucny, nacieki w płucach oraz niedotlenienie krwi), które obserwowano niezbyt często. W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia działań niepożądanych dotyczących płuc należy rozważyć przerwanie leczenia filgrastymem oraz udzielić odpowiedniej pomocy medycznej. Specjalne środki ostrożności u biorców allogenicznych PBPC zmobilizowanych filgrastymem. Obecnie dostępne dane wskazują, że interakcje immunologiczne pomiędzy allogenicznym przeszczepem PBPC a biorcą mogą mieć związek ze zwiększonym – w porównaniu do przeszczepu szpiku kostnego – ryzykiem ostrej i przewlekłej choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” GvHD. Specjalne środki ostrożności u pacjentów z SCN. Morfologia krwi. U pacjentów przyjmujących filgrastym często obserwowano małopłytkowość. Należy ściśle kontrolować liczbę płytek krwi, zwłaszcza w pierwszych kilku tygodniach leczenia filgrastymem. Jeśli u pacjenta wystąpi małopłytkowość, tzn. utrzymujące się zmniejszenie liczby płytek krwi do wartości < 100 000/mm3, należy rozważyć czasowe przerwanie podawania filgrastymu lub zmniejszenie jego dawki. Występują również inne zmiany dotyczące komórek krwi, w tym niedokrwistość i przemijające zwiększenie liczby komórek progenitorowych mieloidalnych, co powoduje konieczność ścisłej kontroli liczby komórek. Przekształcenie w białaczkę lub zespół mielodysplastyczny. Należy zachować szczególną ostrożność podczas diagnozowania ciężkich przewlekłych neutropenii, różnicując je od innych zaburzeń układu krwiotwórczego, takich jak niedokrwistość aplastyczna, mielodysplazja i białaczka szpikowa. Przed leczeniem należy wykonać pełną morfologię krwi z rozmazem i określeniem liczby płytek oraz mielogram i badanie kariotypu. W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z SCN leczonych filgrastymem odnotowano niewielką częstość występowania (około 3%) zespołów mielodysplastycznych (ang. myelodysplastic syndromes, MDS) lub białaczki. Obserwacja ta dotyczyła wyłącznie pacjentów z wrodzoną neutropenią. MDS i białaczki są naturalnym powikłaniem choroby podstawowej, a ich związek z leczeniem filgrastymem jest niepewny. W podgrupie około 12% pacjentów z prawidłowym wynikiem badań cytogenetycznych przed rozpoczęciem leczenia, powtórne rutynowe badanie wykazało nieprawidłowości, w tym monosomię 7. Jeśli u pacjentów z SCN badania wykażą nieprawidłowości cytogenetyczne, należy dokonać uważnej oceny ryzyka względem korzyści związanych z kontynuowaniem leczenia filgrastymem; podawanie filgrastymu należy przerwać, jeśli wystąpi MDS lub białaczka. Obecnie nie jest jasne, czy długotrwałe leczenie pacjentów z SCN predysponuje do wystąpienia nieprawidłowości cytogenetycznych, przejścia w MDS lub białaczkę. Zaleca się regularne morfologiczne i cytogenetyczne badania szpiku kostnego (co około 12 miesięcy). Inne specjalne środki ostrożności. Należy wykluczyć takie przyczyny przemijającej neutropenii, jak zakażenia wirusowe. Po podaniu filgrastymu bardzo często obserwowano przypadki splenomegalii, a przypadki pęknięcia śledziony obserwowano często. Osoby przyjmujące filgrastym, które zgłaszają ból w górnym obszarze lewej strony jamy brzusznej i/lub nadbrzusza należy poddać ocenie w poszukiwaniu powiększenia lub pęknięcia śledziony. Splenomegalia jest bezpośrednim następstwem leczenia filgrastymem. Udokumentowano palpacyjnie wyczuwalne powiększenie śledziony u trzydziestu jeden procent (31%) pacjentów biorących udział w badaniach. Zwiększenie objętości, mierzonej w badaniach radiograficznych, występowało na wczesnym etapie leczenia filgrastymem, a podczas późniejszego okresu leczenia osiągało plateau. Zmniejszenie dawki powodowało spowolnienie lub zatrzymanie dalszego powiększania śledziony, a u 3% pacjentów konieczne było wykonanie splenektomii. Należy regularnie oceniać wielkość śledziony. Badanie palpacyjne jamy brzusznej powinno być wystarczające dla wykrycia nieprawidłowego powiększenia śledziony. U pacjentów często występował krwiomocz, a u niewielkiej liczby pacjentów – białkomocz. Z tego względu należy regularnie wykonywać badanie moczu. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u noworodków i pacjentów z neutropenią autoimmunologiczną. Specjalne środki ostrożności u pacjentów zakażonych wirusem HIV Po podaniu filgrastymu często obserwowano przypadki splenomegalii. Osoby przyjmujące filgrastym, które zgłaszają ból w górnym obszarze lewej strony jamy brzusznej i/lub nadbrzusza należy poddać ocenie w poszukiwaniu powiększenia lub pęknięcia śledziony. Morfologia krwi. Należy ściśle kontrolować ANC, zwłaszcza podczas kilku pierwszych tygodni leczenia filgrastymem. U niektórych pacjentów następuje bardzo szybka reakcja na leczenie, ze znacznym zwiększeniem liczby neutrofili po podaniu początkowej dawki filgrastymu. Zaleca się, by przez pierwsze 2 3 dni podawania filgrastymu codziennie oznaczać ANC. W późniejszym okresie zaleca się, by ANC było oznaczane co najmniej dwa razy w tygodniu przez pierwsze dwa tygodnie, a następnie raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie w okresie leczenia podtrzymującego. Podczas stosowania przerywanych dawek wynoszących 30 mln j. (300 mikrogramów) filgrastymu na dobę mogą z czasem wystąpić znaczne wahania ANC. Aby stwierdzić wartości minimalne lub nadir ANC u danego pacjenta, zaleca się pobieranie krwi do badań bezpośrednio przed podaniem zaplanowanej dawki filgrastymu. Ryzyko związane ze zwiększeniem dawki leków mielosupresyjnych. Leczenie filgrastymem w monoterapii nie wyklucza wystąpienia trombocytopenii i niedokrwistości wywołanych przyjmowaniem leków mielosupresyjnych. Ze względu na możliwość podawania większych dawek lub większej liczby tych produktów leczniczych podczas leczenia filgrastymem u pacjenta może zwiększać się ryzyko małopłytkowości i niedokrwistości. Zaleca się regularne kontrolowanie morfologii krwi (patrz wyżej). Zakażenia i nowotwory złośliwe powodujące mielosupresję. Neutropenia może być spowodowana naciekaniem szpiku przez zakażenia oportunistyczne, takie jak zakażenia wywołane przez Mycobacterium avium complex lub przez nowotwory złośliwe, takie jak chłoniaki. U pacjentów z zakażeniami lub nowotworami złośliwymi naciekającymi szpik kostny, oprócz podawania filgrastymu w leczeniu neutropenii należy rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia choroby podstawowej. Nie określono w dobrym stopniu wpływu filgrastymu na neutropenię wywołaną zakażeniami lub nowotworami złośliwymi naciekającymi szpik kostny. Specjalne środki ostrożności u pacjentów z cechą sierpowatokrwinkowości i niedokrwistością sierpowatokrwinkową. U pacjentów z cechą sierpowatokrwinkowości lub niedokrwistością sierpowatokrwinkową zgłaszano występowanie przełomów sierpowatokrwinkowych, prowadzących w niektórych przypadkach do zgonu. Lekarze powinni starannie rozważyć zastosowanie filgrastymu u pacjentów z cechą sierpowatokrwinkowości lub niedokrwistością sierpowatokrwinkową, a decyzję podjąć po dokonaniu uważnej oceny potencjalnego ryzyka względem korzyści. Wszyscy pacjenci. Produkt leczniczy Accofil zawiera sorbitol (E420) jako substancję pomocniczą w stężeniu wynoszącym 50 mg/ml. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy (HFI, ang. Hereditary fructose intolerance) nie mogą przyjmować tego produktu, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Niemowlęta i małe dzieci (poniżej 2. roku życia) mogą jeszcze nie mieć zdiagnozowanej dziedzicznej nietolerancji fruktozy (HFI). Leki (zawierające sorbitol/fruktozę) podawane dożylnie mogą zagrażać życiu i powinny być przeciwwskazane w tej populacji, chyba że istnieje wyjątkowa potrzeba kliniczna lub brak jest dostępnej alternatywy leczenia. Przed podaniem tego produktu leczniczego od każdego pacjenta powinna być zebrana szczegółowa historia dotycząca symptomów HFI. Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, tzn. lek uznaje się za „wolny od sodu”. Osłonka na igłę w ampułko strzykawce zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu), która może powodować reakcje alergiczne. Zgłaszano zapalenie aorty po podaniu czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G CSF) zdrowym ochotnikom i pacjentom z nowotworami złośliwymi. Zaobserwowane objawy obejmują gorączkę, ból brzucha, złe samopoczucie, ból pleców i zwiększenie wartości markerów zapalenia (np. białko C-reaktywne i liczba białych krwinek). W większości przypadków zapalenie aorty zdiagnozowano za pomocą tomografii komputerowej i zwykle ustępowało ono po odstawieniu G-CSF. Patrz także punkt 4.8. **Działania niepożądane.** Bardzo często (≥1/10): małopłytkowość, niedokrwistość, ból głowy, kaszel, duszność, biegunka, wymioty, nudności, łysienie, ból mięśniowo-szkieletowy, zmęczenie, zapalenie błony śluzowej, gorączka; Często (≥ 1/100 do <1/10): sepsa, zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie układu moczowego, splenomegalia, zwiększenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie łaknienia, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, bezsenność, zawroty głowy, niedoczulica, parestezje, niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, krwioplucie, duszność, kaszel, ból jamy ustnej i gardła, krwotok z nosa, zaparcia, ból w jamie ustnej, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, hepatomegalia, wysypka, rumień, bolesne skurcze mięśni, ból podczas oddawania moczu, krwiomocz, ból w klatce piersiowej, osłabienie, złe samopoczucie, ból, obrzęki obwodowe, reakcja poprzetoczeniowa; Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100): leukocytoza, choroba „przeszczep przeciwko gospodarzowi”, nadwrażliwość na lek, nadwrażliwość, hiperurykemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi, choroba zarostowa żył, zespół ostrej niewydolności oddechowej, niewydolność oddechowa, obrzęk płuc, śródmiąższowa choroba płuc, nacieki w płucach, krwotok płucny, niedotlenienie, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, wysypka plamisto-grudkowa, osteoporoza, białkomocz, reakcja w miejscu wstrzyknięcia; Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000): pęknięcie śledziony, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa z przełomem, reakcja anafilaktyczna, zmniejszenie stężenia glukozy we krwi, dna rzekoma (chondrokalcynoza/osteopatia pirofosforanowa), zaburzenia wolemii, zespół nieszczelności naczyń włosowatych, zapalenie aorty, zespół Sweeta (ostra gorączkowa dermatoza neutrofilowa), zapalenie naczyń krwionośnych, skóry, zmniejszenie gęstości tkanki kostnej, nasilenie objawów reumatoidalnego zapalenia stawów, nieprawidłowe parametry moczu, kłębuszkowe zapalenie nerek. **Rodzaj i zawartość opakowania.** Ampułko-strzykawka z igłą iniekcyjną, z osłoną zabezpieczającą igłę lub bez osłony. Opakowania zawierają 1, 3, 5, 7 lub 10 ampułko-strzykawek z blistrem lub bez blistra, oraz waciki nasączone alkoholem. Opakowania bez blistra nie mają osłony zabezpieczającej igłę. Opakowania blistrowe przeznaczone są na pojedyncze strzykawki z zamocowaną osłoną zabezpieczającą igłę. Osłona zabezpieczająca igłę w ampułko-strzykawce zawiera suchą, naturalną gumę (patrz punkt 4.4). Każda ampułko-strzykawka zawiera 0,5 ml roztworu. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Accord Healthcare S.L.U.; World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6ª planta, 08039 Barcelona, Hiszpania; Numer pozwolenia (numery pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu: Accofil 30 mln j./0,5 ml: EU/1/14/946/001-2, EU/1/14/946/005-6, EU/1/14/946/007-8, EU/1/14/946/009-10, EU/1/14/946/017. Accofil 48 mln j./0,5 ml: EU/1/14/946/003-4, EU/1/14/946/011-16, EU/1/14/946/018 wydane przez Komisję Europejską. Organ wydający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Komisja Europejska. **Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia pozwolenia:** 18.09.2014/12.06.2019. **Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego:** 24.06.2022. Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu. Kategoria dostępności: Rpz. Odpłatność: ceny zgodne z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1.11.2022 r., www.mz.gov.pl.

Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml, 1 amp.-strz., urzędowa cena detaliczna: 66,68 zł, wysokość dopłaty świadczeniobiorcy: 37,33 zł; Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml, 5 amp.-strz., urzędowa cena detaliczna: 167,91 zł, wysokość dopłaty świadczeniobiorcy: 8,37 zł; Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 30 mln j./0,5 ml, 7 amp.-strz., urzędowa cena detaliczna: 235,92 zł, wysokość dopłaty świadczeniobiorcy: 11,29 zł; Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5 ml, 1 amp.-strz., urzędowa cena detaliczna: 109,81 zł, wysokość dopłaty świadczeniobiorcy: 60,93 zł; Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5 ml, 5 amp.-strz., urzędowa cena detaliczna: 271,55 zł, wysokość dopłaty świadczeniobiorcy: 14,37 zł; Accofil, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 48 mln j./0,5 ml, 7 amp.-strz., urzędowa cena detaliczna: 381,47 zł, wysokość dopłaty świadczeniobiorcy: 20,14 zł. Informacja medyczna: Accord Healthcare Polska Sp. z o.o., ul. Taśmowa 7, 02-672 Warszawa, tel.: +48 22 577 28 00. Na podstawie ChPL z 24.06.2022 r.

healthcare Polska Sp. z o.o.

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7, 02-677 Warszawa
tel.: +48 22 577 28 00
faks: +48 22 577 29 01

www.accord-healthcare.pl