SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Accofil®, 30 MU/0,5 ml, rastvor za injekciju/infuziju u napunjenom injekcionom špricu
Accofil®, 48 MU/0,5 ml, rastvor za injekciju/infuziju u napunjenom injekcionom špricu

INN: filgrastim

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Accofil 30 MU / 0,5 ml, rastvor za injekciju/infuziju u napunjenom injekcionom špricu.

Jedan napunjen injekcioni špric sadrži 30 miliona jedinica (MU) (što odgovara 300 mikrograma) filgrastima u 0,5 ml (0,6 mg/ml) rastvora za injekciju ili infuziju.

Accofil 48 MU / 0,5 ml, rastvor za injekciju/infuziju u napunjenom injekcionom špricu,

Jedan napunjen injekcioni špric sadrži 48 miliona jedinica (MU) (što odgovara 480 mikrograma) filgrastima u 0,5 ml (0.96 mg/ml) rastvora za injekciju ili infuziju.

Filgrastim je rekombinantni ljudski metionilni faktor stimulacije rasta kolonije granulocita (G-CSF) proizveden u bakteriji *E.coli* (BL21) rekombinantnom DNK tehnologijom.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:
Jedan mililitar rastvora sadrži 50 mg sorbitola (E420).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu.

Koncentrat za rastvor za infuziju u napunjenom injekcionom špricu.

Izgled: Bistar, bezbojan rastvor

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Accofil je indikovan za smanjenje dužine trajanja neutropenije i incidence febrilne neutropenije kod pacijenata lečenih utvrđenom citotoksičnom hemioterapijom zbog maligniteta (sa izuzetkom hronične mijeloidne leukemije i mjelodisplastičnog sindroma), kao i za smanjenje trajanja neutropenije kod pacijenata koji se podvrgavaju mijeloablativnoj terapiji posle koje se radi transplantacija koštane srži i za koje se smatra da su izloženi povećanom riziku od produžene teške neutropenije. Bezbednost i efikasnost leka Accofil je slična kod odraslih i kod dece koji primaju citotoksičnu hemioterapiju.
Lek Accofil je indikovan za mobilizaciju progenitorskih ćelija periferne krvi (engl. *peripheral blood progenitor cells,* PBPC).
Dugotrajna primena leka Accofil je indikovana kod dece i odraslih, sa teškom urođenom, cikličnom ili idiopatskom neutropenijom i sa apsolutnim brojem neutrofila (ABN) $\leq 0,5 \times 10^9$/l i istorijom teških ili

rekurentnih infekcija, da se poveća broj neutrofila i smanji incidenca i trajanje događaja povezanih sa infekcijama.

Lek Accofil je indikovan za terapiju perzistentne neutropenije (ABN ≤1,0 x 10^9/l) kod pacijenata sa uznapredovalom HIV infekcijom, da bi se smanjio rizik od bakterijskih infekcija, kada druge mogućnosti terapije neutropenije nisu odgovarajuće.

4.2. Doziranje i način primene

Lek Accofil se sme primenjivati samo u saradnji sa onkološkim i hematološkim centrima koji imaju iskustva u primeni i lečenju sa faktorom stimulacije rasta granulocitnih kolonija (engl. *granulocyte-colony stimulating factor*, G-CSF) i koji imaju neophodnu dijagnostičku opremu. Procedure mobilizacije i afereze treba sprovoditi u saradnji sa onkološko-hematološkim centrom sa dovoljnim iskustvom iz ovog područja gde se na pravilan način može vršiti praćenje hematopoetskih progenitornih ćelija.

Doziranje
Standardna citotoksična terapija

Preporučena doza filgrastima je 0,5 MU (5 mikrograma)/kg/dan. Prva doza filgrastima primenjuje se najmanje 24 sata nakon citotoksične hemioterapije. U randomizovanim kliničkim studijama, bile su primenjene supkutane doze od 230 mikrograma/ m²/dan) (4,0- 8,4 mikrograma/kg/dan).
Dnevnu primenu filgrastima treba nastaviti dok se broj neutrofila, nakon što dostigne najmanju očekivanu vrednost, ne vrati u normalni opseg. Nakon primenjene standardne hemioterapije solidnih tumora, limfoma i limfoidne leukemije očekuje se da je za potpuno postizanje ovih zahteva potrebno do 14 dana.
Nakon indukcione i konsolidacione terapije za akutnu mijeloidnu leukemiju, trajanje terapije može biti znatno duže (do 38 dana) u zavisnosti od vrste, doze i protokola primenjene citotoksične hemioterapije.

Kod pacijenata koji su na citotoksičnoj hemioterapiji, prolazno povećanje broja neutrofila se obično viđa 1-2 dana nakon započinjanja terapije filgrastimom. Međutim, radi održavanja terapijskog odgovora, terapiju filgrastimom ne treba prekidati pre očekivanog smanjenja broja neutrofila i njihovog vraćanja u normalni opseg. Ne preporučuje se prerano obustavljanje terapije filgrastimom, tj. pre očekivanog smanjenja broja neutrofila na najmanju očekivanu vrednosti.

Kod pacijenata na mijeloablativnoj terapiji koja prethodi transplantaciji koštane srži
Preporučena početna doza filgrastima je 1,0 MU (10 mikrograma)/kg/dan. Prva doza filgrastima primenjuje se najmanje 24 sata nakon citotoksične hemioterapije i u roku od 24 sata od infuzije koštane srži.

Kada prođe period smanjenja neutrofila na najmanju očekivanu vrednosti, dnevnu dozu filgrastima treba titrirati u odnosu na odgovor neutrofila na sledeći način:

Broj neutrofila	**Prilagođavanje doze filgrastima**
> 1.0 x 10^9/l tokom 3 uzastopna dana	Smanjiti doze na 0,5 MU (5 mikrograma) /kg/dan
Zatim, ako ABN ostane > 1,0 x 10^9/l tokom naredna 3 uzastopna dana	Obustaviti primenu filgrastima
Ako se ABN smanji < 1,0 x 10^9/l tokom terapije, dozu filgrastima treba povećati u skladu sa gore navedenim uputstvom.	

ABN= apsolutni broj neutrofila

Za mobilizaciju progenitorskih ćelija periferne krvi (PBPC) kod pacijenata koji se podvrgavaju mijelosupresivnoj ili mijeloablativnoj terapiji koja prethodi autologoj PBPC transplantaciji

Preporučena doza filgrastima za mobilizaciju progenitorskih ćelija iz periferne krvi (PBPC) kada se primenjuje kao monoterapija iznosi 1,0 MU/kg/dan (10 mikrograma/kg/dan) tokom 5-7 uzastopnih dana.
Vreme leukofereze: najčešće su dovoljne 1 ili 2 leukofereze 5. i 6. dana. U drugim situacijama mogu biti potrebne dodatne leukofereze. Filgrastim je potrebno primenjivati sve do poslednje leukofereze.

Preporučena doza filgrastima za mobilizaciju PBPC nakon mijelosupresivne hemioterapije je 0,5 MU/kg/dan (5 mikrograma/kg/dan) svakoga dana. Lečenje treba započeti od prvog dana nakon završetka hemioterapije i nastaviti dok se broj neutrofila nakon očekivanog smanjenja na minimalne vrednosti, ne vrati u normalan opseg. Leukoferezu treba sprovoditi tokom perioda povećanja ABN od < 0,5 x 10^9/l do > 5,0 x 10^9/l. Kod pacijenata koji nisu bili na intenzivnoj hemioterapiji, najčešće je dovoljna jedna leukofereza. U ostalim situacijama, preporučuju se dodatne leukofereze.

Za mobilizaciju progenitorskih ćelija periferne krvi (PBPCs) kod zdravih donora pre alogene transplantacije progenitorskih ćelija periferne krvi (PBPC)
Za mobilizaciju PBPC-ova kod zdravih donora, filgrastim treba primenjivati u dozi od 1,0 MU/kg/dan (10 mikrograma/kg/dan) tokom 4-5 uzastopnih dana. Leukoferezu treba započeti 5. dana i nastaviti do 6. dana ako je potrebno, radi sakupljanja 4 x 10^6 $CD34^+$ ćelija/kg telesne mase primaoca.

Kod pacijenata sa teškom hroničnom neutropenijom (engl.severe chronic neutropenia, SCN)
Kongenitalna neutropenija:
Preporučena početna doza je 1,2 MU (12 mikrograma)/kg/dan u jednoj dozi ili u podeljenim dozama.

Idiopatska ili ciklična neutropenija:
Preporučena početna doza je 0,5 MU(5 mikrograma)/kg/dan) u jednoj dozi ili u podeljenim dozama.

Prilagođavanje doze:
Filgrastim treba primenjivati svakodnevno supkutanom injekcijom sve dok se ne postigne i ne održi broj neutrofila iznad vrednosti od 1,5 x 10^9/l. Kada se postigne odgovor na terapiju, potrebno je utvrditi minimalnu efektivnu dozu neophodnu za održavanje ovog nvoa. Radi održavanja odgovarajućeg broja neutrofila, potrebna je dugotrajna svakodnevna primena. Nakon 1-2 nedelje terapije, početna doza se može udvostručiti ili prepoloviti u zavisnosti od odgovora pacijenta. Nakon toga, doza se može individualno prilagođavati svake 1 do 2 nedelje radi održavanja prosečnog broja neutrofila između 1,5 x 10^9/l. i 10 x 10^9/l. Šema sa bržim povećanjem doze može se uzeti u obzir kod pacijenata sa ozbiljnim infekcijama. U kliničkim studijama, 97% pacijenata koji su odgovorili na terapiju, imalo je potpun odgovor postignut dozama ≤ 24 mikrograma/kg/dan. Kod pacijenata sa teškom hroničnom neutropenijom nije utvrđena bezbednost dugotrajne primene filgrastima u dozama većim od 24 mikrograma/kg/dan.

Kod pacijenata sa HIV infekcijom
Za reverziju neutropenije
Preporučena početna doza filgrastima je 0,1 MU /kg/dan (1 mikrograma/kg/dan) svakoga dana sa titracijom do maksimalno 0,4 MU/ kg/ dan (4 mikrograma/kg/dan), do postizanja normalnog broja neutrofila koji se može održavati (ABN > 2,0 x 10^9/l). U kliničkim studijama, pri primeni ovih doza kod više od 90% pacijenata se javio odgovor i korekcija neutropenije je postignuta sa medijanom vremena od 2 dana.

Kod malog broja pacijenata (<10%), bile su potrebne doze do 1,0 MU (10 mikrograma)/kg/dan da bi se postigla reverzija neutropenije.

Za održavanje normalnog broja neutrofila:
Kada se postigne reverzija neutropenije, potrebno je utvrditi minimalnu efikasnu dozu za održavanje normalnog broja neutrofila. Preporučuje se prilagođavanje početne doze na 30 MU/dan (300 mikrograma/dan), svaki drugi dan. Može biti potrebno i kasnije prilagođavanje doze, što se određuje u zavisnosti od ABN pacijenta, radi održavanja broja neutrofila na vrednosti >2,0 x 10^9/l. U kliničkim studijama, bilo je potrebno primenjivati dozu od 30 MU/dan (300 mikrograma/dan) tokom jednog do sedam dana nedeljno, kako bi se apsolutni broj neutrofila održao na > 2,0 x, 10^9/l sa medijanom učestalosti primene doza od 3 dana nedeljno. Može biti potrebna dugotrajna primena radi održavanja ABN> 2,0 x 10^9/l.

Posebne populacije pacijenata
Stariji pacijenti
U kliničkim ispitivanjima sa filgrastimom bio je uključen mali broj starijih pacijenata. Nisu sprovedena posebna ispitivanja kod ove grupe pacijenata. Zbog toga se ne mogu dati posebne preporuke doziranja za ove pacijente.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega ili jetre
Studije primene filgrastima kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre pokazale su da filgrastim pokazuje sličan farmakokinetički i farmakodinamski profil kao onaj koji je zabeležen kod zdravih ispitanika. U ovim situacijama nije potrebno prilagođavanje doze.

Pedijatrijski pacijenti sa teškom hroničnom neutropenijom i malignom bolešću
Šezdesetpet procenata (65%) pacijenata ispitivanih u studiji teške hronične neutropenije (SCN) bili su mlađi od 18 godina. Kod ove starosne grupe, koju uglavnom čine pacijenti sa urođenom neutropenijom, efikasnost filgrastima je bila jasna. Nije bilo razlika u bezbednosnom profilu i između pedijatrijskih pacijenata koji su lečeni od teške hronične neutropenije (SCN).

Podaci iz kliničkih studija kod pedijatrijskih pacijenata ukazuju da je bezbednost i efikasnost filgrastima slična kod odraslih i dece koji su dobijali citotoksičnu hemioterapiju.

Preporuke za doziranje kod pedijatrijskih pacijenata su iste kao i preporuke za odrasle koji primaju mijelosupresivnu citotoksičnu hemioterapiju.

Način primene

Standadna citotoksična terapija
Filgrastim se može primenjivati svakog dana kao supkutana injekcija ili kao intravenska infuzija razblažena u 50 mg/ml (5%) glukoze tokom 30 minuta. Za dodatna uputstva o razblaženju pre infuzije videti odeljak 6.6. U većini slučajeva prednost se daje supkutanoj primeni. Postoje dokazi iz studije primene jednokratne doze da trajanje efekta može biti kraće pri intravenskoj primeni doze. Klinički značaj ovih nalaza kod višestrukog doziranja nije jasan. Način primene treba odabrati prema individualnim kliničkim okolnostima.

Kod pacijenata lečenih mijeloablativnom terapijom koja prethodi transplataciji koštane srži
Filgrastim se može primenjivati u obliku intravenske infuzije u trajanju od 30 minuta ili 24 sata ili kao kontinuirana supkutana infuziju u trajanju od 24 sata.
Filgastrim treba da se razblaži u 20 ml 50 mg/ml (5%) rastvora glukoze (videti odeljak 6.6.).

Za mobilizaciju progenitorskih ćelija periferne krvi (PBPC) kod pacijenata koji se podvrgavaju mijelosupresivnoj ili nijeloablativnoj terapiji koja prethodi autologoj PBPC transplantaciji
Filgrastim za mobilizaciju PBPC kada se koristi sam:
Filgrastim se može primenjivati kao kontinuirana 24 satna supkutana infuzija ili supkutana injekcija. Za infuziju, filgrastim treba razblažiti u 20 ml 5% rastvora glukoze (videti odeljak 6.6).

Filgrastim za mobilizaciju PBPC nakon mijelosupresivne hemioterapije:
Filgrastim treba primeniti kao supkutanu injekciju.

Za mobilizacija progenitorskih ćelija periferne krvi (PBPC) kod zdravih donora pre alogene transplantacije progenitorskih ćelija periferne krvi (PBPC)
Filgrastim treba primeniti kao supkutanu injekciju.

Kod pacijenata sa teškom hroničnom neutropenijom (SCN)
Kongenitalna, idiopatska ili ciklična neutropenija; filgrastim treba primenjivati kao supkutanu injekciju.

Kod pacijenata sa HIV infekcijom
Za korekciju neutropenije i održavanje normalnog broja neutrofila filgrastim treba primenti kao supkutanu injekciju.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Sledljivost
Kako bi se poboljšala sledljivost bioloških lekova, potrebno je jasno zabeležiti naziv i broj serije promenjenog leka.

Posebna upozorenja i mere opreza za sve indikacije

Preosetljivost
Kod pacijenata lečenih filgrastimom prijavljene su reakcije preosetljivosti, uključujući anafilaktičke reakcije, koje se javljaju na početku ili tokom naknadne primene leka. Kod pacijenata sa klinički značajnom preosetljivošću treba trajno prekinuti primenu filgrastima. Ne treba primenjivati filgrastim kod pacijenata kod kojih u anamnezi postoji reakcija preosetljivosti na filgrastim ili pegfilgrastim.

Neželjena dejstva na nivou pluća

Slučajevi neželjenih reakcija na plućima, naročito intersticijalna bolest pluća, prijavljeni su posle primene G-CSF. Pacijenti sa anamnestičkim podacima o skorašnjoj plućnoj infiltraciji ili pneumoniji mogu imati povećan rizik. Pojava znakova na plućima, kao što su kašalj, povećana telesna temperatura i dispneja udruženi sa radiološkim znacima plućne infiltracije i pogoršanja funkcije pluća mogu biti znaci koji prethode akutnom respiratornom distres sindromu (engl. *acute respiratory distress syndrome*, ARDS). U ovim slučajevima treba prekinuti primenu filgrastima i primeniti odgovarajuću terapiju.

Glomerulonefritis
Kod pacijenata koji su primali filgrastim ili pegfilgrastim prijavljen je glomerulonefritis. Generalno, simptomi glomerulonefritisa se povlače nakon smanjenja doze ili prekida primene filgrastima ili pegfilgrasima. Savetuje se laboratorijsko praćenje analize urina.

Sindrom povećane propustljivosti kapilara
Sindrom povećane propustljivosti kapilara, koji može biti i životno ugrožavajući ako se zakasni sa lečenjem, prijavljen je nakon primene faktora stimulacije granulocitne kolonije i karakteriše ga hipotenzija, hipoalbuminemija, edem i hemokoncentracija. Pacijente kod kojih se jave simptomi sindroma povećane propustljivosti kapilara treba pažljivo pratiti i treba im primeniti standardnu simptomatsku terapiju, koja može uključiti i potrebu za intenzivnim lečenjem (videti odeljak 4.8).

Splenomegalija i ruptura slezine
Obično asimptomatski slučajevi splenomegalije i rupture slezine, zabeleženi su kod pacijenata i zdravih donora nakon primene filgrastima. Pojedini slučajevi rupture slezine su bili sa smrtnim ishodom. Zbog toga veličinu slezine treba pažljivo pratiti (npr. kliničkim pregledima, ultrazvukom). Moguću dijagnozu rupture slezine treba uzeti u obzir kod donora i/ili pacijenata koji se žale na bol u gornjem levom delu abdomena ili vrha ramena. Zabeleženo je da smanjenje doze usporava ili zaustavlja dalji rast slezine kod pacijenata sa teškom hroničnom neutropenijom, ali kod 3% pacijenata bila je neophodna splenektomija.

Rast malignih ćelija
G-CSF može podstaći rast mijeloidnih ćelija *in vitro*, a slični efekti se mogu primetiti i na nekim nemijeloidnim ćelijama *in vitro*.

Mijelodisplastični sindrom ili hronična mijeloidna leukemija
Nije utvrđena bezbednost i efikasnost primene filgrastima kod pacijenata sa mijelodisplastičnim sindromom ili hroničnom mijeloidnom leukemijom. Zbog toga filgrastim nije indikovan za upotrebu u ovim uslovima. Neophodan je poseban oprez u razlikovanju dijagnoza blastne transformacije hronične mijeloidne leukemije i akutne mijeloidne leukemije.

Akutna mijeloidna leukemija
Usled ograničenih podataka o bezbednosti i efikasnosti primene kod pacijenata sa sekundarnom akutnom mijeloidnom leukemijom (AML), filgrastim treba primenjivati sa oprezom. Nije utvrđena bezbednost i efikasnost primene filgrastima kod pacijenata mlađih od 55 godina sa *de novo* akutnom mijeloidnom leukemijom i dobrim citogenetskim nalazom [t (8;21), t (15;17) i inv (16)].

Trombocitopenija
Trobocitopenija je prijavljena kod pacijenata koji primaju filgrastim. Zbog toga treba pažljivo pratiti broj trombocita, posebno prvih nekoliko nedelja terapije filgrastimom. Razmotriti provremeni prekid terapije ili smanjenje doze filgrastima kod pacijenata sa teškom hroničnom neutropenijom kod kojih se razvila trombocitopenija (broj trombocita <100 x 10^9/l).

Leukocitoza
Broj leukocita od 100 x 10^9/l ili veći uočen je kod manje od 5% pacijenata sa kancerom koji su dobijali filgrastim u dozama većim od 0,3 MU/kg/dan (3 mikrograma/kg/dan). Nisu prijavljeni neželjeni efekti koji su mogli direktno da doprinesu ovom stepenu leukocitoze. Međutim, s obzirom na potencijalne rizike povezane sa teškom leukocitozom, tokom terapije filgrastimom, neophodno je redovno određivati broj leukocita. Ako broj leukocita pređe 50 x 10^9/l nakon očekivanog pada na najmanju vrednost, treba odmah prekinuti primenu filgrastima. Međutim, ako se tokom perioda primene filgrastima radi mobilizacije PBPC broj leukocita poveća na >70 x 10^9/l, terapiju filgrastimom treba prekinuti ili smanjiti dozu.

Imunogenost
Kao i kod svih proteina koji se primenjuju u terapiji, postoji mogućnost pojave imunogenosti. Stopa stvaranja antitela protiv filgrastima je generalno mala. Vezujuća antitela se javljaju, što se i očekuje kod svih bioloških lekova; međutim, za sada ona nisu povezana sa neutrališućom aktivnošću.

Aortitis
Prijavljeni su slučajevi aortitisa kod zdravih ispitanika i pacijenta obolelih od kancera, nakon primanja stimulirajućeg faktora granulocitnih kolonija (G-CSF). Simptomi su povišena telesna temperatura, bolovi u stomaku, neprijanost, bolovi u leđima, povećanje inflamatornih markera (C-reaktovni protein i broj belih krvnih zrnaca). U većini slučajeva aortitis je dijagnostikovan korišćenjem CT skenera i uglavnom se povlači nakon prestanka primene G-CSF. Takođe, videti odeljak 4.8.

Posebna upozorenja i mere opreza u vezi sa pridruženim bolestima (komorbiditetima)

Posebne mere opreza kod naslednog obeležja srpastih ćelija i oboljenja srpastih ćelija
Kod pacijenata sa naslednim obeležjem srpastih ćelija ili oboljenjem srpastih ćelija koji su bili na terapiji filgastimom, prijavljeni su slučajevi pojave krize srpastih ćelija, koje su u nekim slučajevima bile sa smrtnim ishodom. Potrebno je da lekari budu oprezni pri primeni figastima kod pacijenata sa naslednim obeležjem srpastih ćelija ili oboljenjem srpastih ćelija.

Osteoporoza
Kod pacijenata sa postojećim osteoporotičnim oboljenjem kostiju koji podležu kontinuiranoj terapiji filgrastimom tokom više od 6 meseci, može biti potrebno praćenje gustine koštane mase.

Poseban oprez kod pacijenata s malignom bolešću
Filgrastim ne treba koristiti za povećanje doze citotoksične hemioterapije preko utvrđenih režima doziranja.

Rizik udružen sa povećanim dozama hemioterapije
Potreban je poseban oprez kod primene filgrastima kod pacijenata na hemioterapiji velikim dozama s obzirom da nema dokaza o boljem efektu ishoda lečenja maligniteta, a veće doze hemioterapeutskih lekova mogu dovesti do povećanja toksičnosti uključujući srčane, plućne, neurološke i dermatološke efekte (molimo da pogledate Sažetak karakteristika leka primenjenog hemioterapeutskog leka).

Efekat hemioterapije na eritrocite i trombocite
Monoterapija filgrastimom ne isključuje trombocitopeniju i anemiju nastalu zbog mijelosupresivne hemioterapije. Zbog moguće primene većih doza hemioterapije (npr. pune doze prema shemi doziranja) pacijent može biti pod većim rizikom od trombocitopenije i anemije. Preporučuje se redovno praćenje broja trombocita i hematokrita. Potreban je poseban oprez kada se, sami ili u kombinaciji primenjuju hemioterapeutski lekovi za koje se zna da uzrokuju tešku trombocitopeniju.

Pokazano je da primena filgrastim-mobilisanih PBPC smanjuje težinu i trajanje trombocitopenije nakon mijelosupresivne i mijeloablativne hemioterapije.

Mijelodisplastični sindrom i akutna mijeloidna leukemija kod pacijenata sa karcinomom dojke i karcinomom pluća
U postmarketinškim opservacionim studijama, zabeležena je povezanost primene pegfilgrastima-alternativnog leka iž grupe G-CSF – sa pojavom mijelodisplastičnog sindroma (MDS) i akutne mijeloidne leukemije (AML), u kombinaciji sa henioterapijom i /ili radioterapijom kod pacijenata obolelih od karcinoma dojke i pluća. Takva povezanost između filgrastima i MDS/AML nije uočena. Ipak, pacijente sa karcinomom dojke i karcinomom pluća treba pažljivo pratiti na prisustvo znakova i simptoma MDS-a i AML-a.

Ostale posebne mere opreza
Nisu ispitani efekti filgrastima kod pacijenata sa značajnim smanjenjem broja mijeloidnih progenitorskih ćelija. Filgrastim primarno deluje na prekursore neutrofila i tako utiče na povećanje broja neutrofila. Zbog toga, kod pacijenata sa smanjenim brojem prekursora, odgovor neutrofila na terapiju može biti smanjen (kao kod pacijenata sa opsežnom radioterapijom ili hemioterapijom ili onih sa tumorskom infiltracijom koštane srži).
Vaskularna oboljenja, uključujući venookluzivna oboljenja i poremećaje volumena tečnosti, povremeno su prijavljivana kod pacijenata koji su podvrgnuti velikim dozama hemioterapijskih lekova, nakon koje je sledila transplantacija.
Prijavljeni su slučajevi reakcije presađenog organa protiv primaoca (engl. *Graft versus Host Disease* GvHD) i smrtnih ishoda kod pacijenata koji su primali G-CSF nakon alogene transplantacije koštane srži (videti odeljke 4.8 i 5.1).
Pojačana hematopoetska aktivnost koštane srži kao odgovor na terapiju faktorom rasta povezana je sa prolaznim pozitivnim nalazima na snimcima kostiju. Ovo treba uzeti u obzir kada se interpretiraju ovi nalazi.

<u>Posebne mere opreza kod pacijenata koji se podvrgavaju PBPC mobilizaciji</u>

Mobilizacija ćelija
Ne postoje prospektivna randomizovana poređenja dve preporučene metode mobilizacije (samo filgrastimom ili u kombinaciji sa mijelosupresivnom hemioterapijom) u okviru iste populacije pacijenata. Stepen variranja između pojedinih pacijenata i između rezultata laboratorijskog određivanja broja CD34+ ćelija, je znak da je teško moguće napraviti poređenje različitih studija. Zbog toga je teško preporučiti najpovoljniju optimalnu metodu. Izbor metode mobilizacije treba razmotriti uzimajući u obzir sveobuhvatan cilj terapije kod svakog pacijenta pojedinačno.

Prethodno izlaganje citotoksičnim agensima
Pacijenti koji su nekada bili podvrgnuti opsežnoj mijelosupresivnoj terapiji, možda neće pokazati dovoljnu mobilizaciju PBPC koja je potrebna za postizanje preporučene minimalne vrednosti ($\geq 2{,}0 \times 10^6$ CD34+ ćelija/kg) ili ubrzanje oporavka trombocita u istoj meri.
Neki citotoksični lekovi ispoljavaju posebnu toksičnost prema progenitorskim ćelijama hematopoeze i mogu negativno uticati na njihovu mobilizaciju. Kada se lekovi kao što su melfalan, karmustin (BCNU) i karboplatin primenjuju tokom dužeg vremenskog perioda pre pokušaja mobilizacije progenitorskih ćelija, može doći do smanjenja broja dobijenih progenitorskih ćelija koje je moguće mobilisati. Međutim, pokazano je da je primena melfalana, karboplatina (BCNU) zajedno sa filgrastimom efikasna u mobilizaciji progenitorskih ćelija. Kada se planira transplantacija PBPC savetuje se planiranje procedure mobilizacije matičnih ćelija tokom rane terapijske faze. Kod ovih pacijenata je pre primene hemioterapije velikim dozama

potrebno obratiti posebnu pažnju na broj mobilisanih progenitorskih ćelija. Ako broj dobijenih ćelija nije dovoljan, mereno prema gore navedenim kriterijumima, treba uzeti u obzir alternativne forme terapije koje ne zahtevaju potporu progenitorskih ćelija.

Procena prinosa dobijenih progenitorskih ćelija
U proceni broja progenitorskih ćelija dobijenih kod pacijenata lečenih filgrastimom, posebnu pažnju treba obratiti na metode kvantifikacije. Rezultati analize broja CD34+ ćelija protočnom citometrijom varirali su u zavisnosti od preciznosti metodologije koja je korišćena, pa je potrebno sa oprezom interpretirati preporučene brojeve koji se baziraju na studijama drugih laboratorija.
Statistička analiza odnosa broja ponovno unetih CD34+ ćelija i brzine oporavka trombocita nakon hemioterapije velikim dozama ukazuju na složen ali stabilan kontinuirani odnos.
Preporuka o minimalnom broju dobijenih ćelija od $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34+ ćelija/kg bazira se na objavljenim iskustvima koja su dovela do odgovarajućeg hematološkog oporavka. Rezultati koji su veći od ovog, izgleda da se mogu dovesti u vezu sa bržim oporavkom, a rezultati koji su manji, dovode se u vezu sa sporijim oporavkom.

Posebne mere opreza kod zdravih donora koji se podvrgavaju mobilizaciji PBPC
Mobilizacija PBPC (progenitorskih ćelija iz periferne krvi) ne dovodi do direktne kliničke koristi kod zdravih donora i treba je uzeti u obzir samo u cilju alogene transplantacije matičnih ćelija.

Mobilizaciju PBPC treba uzeti u obzir samo kod donora koji zadovoljavaju uobičajene kliničke i laboratorijske kriterijume za donaciju matičnih ćelija, vodeći računa o posebnoj predostrožnosti hematoloških vrednosti i infektivnim bolestima.
Bezbednost i efikasnost filgrastima nije procenjena kod zdravih donora mlađih od 16 i starijih od 60 godina.

Prolazna trombocitopenija (broj trombocita $<100 \times 10^9$/l) nakon primene filgrastima i leukofereze zapažena je kod 35% ispitanika. Pored toga, prijavljena su dva slučaja kada je broj trombocita bio $<50 \times 10^9$/l što se smatra posledicom procedure leukofereze.

Ako je potrebna više od jedne leukofereze, posebnu pažnju treba obratiti na donore čiji je broj trombocita $<100 \times 10^9$/l pre leukofereze; generalno, afereza se ne sme sprovoditi ako je broj trombocita $<75 \times 10^9$/l.

Leukoferezu ne treba sprovoditi kod donora koji dobijaju antikoagulantnu terapiju ili imaju dokazani poremećaj hemostaze. Donore koji primaju G-CSF zbog mobilizacije PBPC treba pratiti sve dok se hematološki parametri ne vrate na normalne vrednosti.

Posebne mere opreza kod primaoca alogenih progenitorskih ćelija iz periferne krvi mobilisanih filgrastimom
Sadašnji podaci ukazuju na to da imunske interakcije između presađenih alogenih PBPC i primaoca mogu biti povezane sa povećanim rizikom od akutne i hronične reakcije presađenog organa protiv primaoca GvHD, u poređenju sa onim nakon transplantacije koštane srži.

Posebne mere opreza kod pacijenata sa teškom hroničnom neutropenijom
Filgrastim ne treba primenjivati kod pacijenata sa teškom kongenitalnom neutropenijom kod kojih se razvije leukemija ili kod kojih postoji dokaz razvoja leukemije.

Broj krvnih ćelija
Javljaju se i druge promene broja drugih krvnih ćelija, uključujući anemiju i prolazno povećanje mijeloidnih progenitornih ćelija, što zahteva pažljivo praćenje broja ćelija krvi.

Transformacija do leukemije ili mijelodisplastičnog sindroma
Potreban je poseban oprez u dijagnozi teške hronične neutropenije da bi se uočile razlike u odnosu na ostale hematološke poremećaje kao što su aplastična anemija, mijelodisplazija i mijeloidna leukemija. Pre započinjanja terapije potrebno je uraditi kompletnu i diferencijalnu analizu krvne slike sa određivanjem broja trombocita i procenom morfologije koštane srži i kariotipa.
U kliničkim studijama kod pacijenata sa teškom hroničnom neutropenijom lečenih filgrastimom učestalost mijelodisplastičnog sindroma (MDS) ili leukemije bila je mala (približno 3%). Ovo zapažanje se odnosi

samo na pacijente sa kongenitalnom, neutropenijom. MDS i leukemija su prirodne komplikacije bolesti i njihova povezanost sa primenom filgrastima nije sigurna. U podskupu od oko 12% pacijenata koji su na početku terapije imali normalni citogenetski nalaz, kasnije su pri ponovljenim rutinskim analizama otkriveni poremećaji, uključujući monozomiju 7. Trenutno nije jasno da li će dugotrajna terapija kod pacijenata sa teškom hroničnom neutropenijom povećati sklonost ka citogenetskim nepravilnostima, mijelodisplastičnom sindromu (MDS) ili leukemijskoj transformaciji. Preporučuje se da se kod pacijenata redovno (približno na svakih 12 meseci) vrše ispitivanja morfologije i citogenetike koštane srži.

Ostale posebne mere opreza
Potrebno je isključiti uzročnike prolazne neutropenije, kao što je virusna infekcija.

Hematurija je bila česta, a proteinurija je nastupila kod malog broja pacijenata. Potrebno je redovno vršiti analize urina radi praćenja ovih pojava.

Nije utvrđena bezbednost i efikasnost primene filgrastima kod novorođenčadi i pacijenata sa autoimunskom neutropenijom.

Posebne mere opreza kod pacijenata sa HIV infekcijom

Broj krvnih ćelija
Apsolutni broj neutrofila (ABN) treba pažljivo pratiti, naročito tokom prvih nekoliko nedelja terapije filgrastimom. Neki pacijenti mogu odgovoriti na početnu dozu filgrastima veoma brzo i sa značajnim povećanjem broja neutrofila. Preporučuje se da se ABN određuje svakodnevno tokom prva 2-3 dana primene filgrastima. Zatim, preporučuje se da se ABN određuje najmanje dva puta nedeljno tokom prve dve nedelje i kasnije jednom nedeljno ili jednom svake druge nedelje tokom održavanja terapije. Tokom povremenog doziranja sa 30 MU/dan (300 µg/dan) filgrastima, vremenom može doći do značajnih odstupanja ABN kod pacijenata. U cilju određivanja najmanjeg apsolutnog broja neutrofila kod pacijenata, preporučuje se uzimanje uzoraka krvi za određivanje apsolutnog broja neutrofila neposredno pre svakog planiranog doziranja filgrastimom.

Rizik povezan sa povećanim dozama mijelosupresivnih lekova
Monoterapija filgrastimom ne isključuje trombocitopeniju i anemiju nastalu usled mijelosupresivne terapije lekovima. Zbog mogućnosti dobijanja većih doza ili većeg broja ovih lekova sa filgrastimom, pacijenti mogu biti izloženi većem riziku od nastanka trombocitopenije i anemije. Preporučuje se redovno praćenje broja krvnih ćelija laboratorijskim analizama krvi (videti u tekstu iznad).

Infekcije i maligniteti uzrokovani mijelosupresijom
Neutropenija može nastati usled oportunističkih infekcija koje infiltriraju koštanu srž kao što je *Mycobacterium avium* kompleks ili maligniteti kao što je limfom. Kod pacijenata sa poznatim infekcijama koje infiltriraju koštanu srž ili malignitetom, treba uzeti u obzir primenu adekvatne terapije za lečenje osnovne bolesti istovremeno sa primenom filgrastima u terapiji neutropenije. Nisu dovoljno ispitani efekti filgrastima na neutropeniju nastalu kao posledica infekcije koja infiltrira koštanu srž ili maligniteta.

Svi pacijenti
Lek Accofil sadrži sorbitol (E420). Pacijenti sa naslednim oboljenjem intolerancije fruktoze ne smeju primiti ovaj lek osim ukoliko je to zaista neophodno.

Odojčad i mala deca (mlađa od 2 godine) možda još nemaju dijagnostifikovano nasledo oboljenje intolerancije fruktoze. Lekovi (koji sadrže sorbitol/fruktozu) koji se daju intravenski mogu biti životno ugrožavajući i moraju biti kontraindikovani u ovoj populaciji osim ukoliko postoji velika klinička potreba i nema dostupnih zamenljivih lekova.
Pre primene ovog leka potrebno je od svakog pacijenta uzeti detaljnu anamnezu s obzirom na simptome naslednog oboljenja intolerancije fruktoze.

Lek Accofil sadri manje od 1mmol (23 mg) natrijuma po dozi, odnosno suštinski je „bez natrijuma”.

Poklopac igle na napunjenom špricu sadrži suvu prirodnu gumu (derivat lateksa),koja može izazvati alergijske reakcije.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nije do kraja procenjena bezbednost i efikasnost primene filgrastima istog dana kao i mijelosupresivna citotoksična hemioterapija. S obzirom na to da postoji osetljivost mijeloidnih ćelija koje se brzo dele, prema mijelosupresivnoj citotoksičnoj hemioterapiji, primena filgrastima se ne preporučuje u periodu od 24 sata pre do 24 sata nakon hemioterapije. Preliminarni dokazi dobijeni od malog broja pacijenata koji su istovremeno lečeni filgrastimom i 5-fluorouracilom ukazuju na to da se neutropenija može pogoršati.
U kliničkim studima nisu još uvek ispitane moguće interakcije sa drugim hematopoetskim faktorima rasta i citokinima.
S obzirom da litijum stimuliše oslobađanje neutrofila, verovatno će potencirati efekat filgrastima. Iako ova interakcija nije formalno ispitana, nema dokaza da je ona štetna.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Podataka o primeni filgrastima kod trudnica nema ili su oni ograničeni. U ispitivanjima na životinjama pokazana je reproduktivna toksičnost. Kod kunića je uočena povećana incidenca gubitka ploda pri velikom višestrukom kliničkom izlaganju i kada postoji toksičnost kod majke (videti odeljak 5.3).
Postoje izveštaji u literaturi koji pokazuju da filgrastim kod trudnica prolazi kroz placentu.
Ne preporučuje se primena leka Filgrastima za vreme trudnoće.

Dojenje
Nije poznato da li se filgrastim ili njegovi metaboliti izlučuju u majčino mleko. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/odojčad. Prilikom donošenja odluke o prekidu dojenja ili prekidu/obustavi terapije lekom Accofil treba uzeti u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije za ženu.

Plodnost
Filgrastim nije imao uticaj na reproduktivne sposobnosti ili plodnost kod mužjaka ili ženki pacova (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Accofil može imati manji uticaj na sposobnost upravljanja vozilom ili rukovanja mašinama. Nakon primene leka Accofil može da dođe do pojave vrtoglavice (videti odeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

a. Sažetak bezbednosnog profila

Najozbiljnija neželjena dejstva koja se mogu javiiti tokom terapije filgrastimom obuhvataju: anafilaktičku reakciju, ozbiljne neželjene događaje na plućima (uključujući intersticijalnu bolest pluća i sindrom akutnog respiratornog distresa), sindrom povećane propustljivosti kapilara, splenomegaliju/rupturu slezine, prelaz u mijelodisplastični sindrom ili leukemiju kod pacijenata sa teškom hroničnom neutropenijom, reakcije presađenog organa protiv primaoca (GvHD) kod pacijenata koji primaju alogenu transplantaciju koštane srži ili transplantaciju progenitorskih ćelija iz periferne krvi, kao i krizu srpastih ćelija kod pacijenata sa oboljenjem srpastih ćelija.
Najčešće prijavljivana neželjena dejstva su pireksija, muskuloskeletni bol (što uključuje bol u kostima, bol u leđima, artralgiju, mijalgiju, bol u ekstremitetima, mišićno-koštani bol, mišićno-koštani bol u grudima, bol u vratu), anemiju, povraćanje i mučninu. U kliničkim studijama kod pacijenata sa kancerom najčešća neželjena reakcija bio je muskuloskeletni bol koji je bio blag do umeren kod 10% pacijenata i težak kod 3% pacijenata.

b. Objedinjeni tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U tabelama ispod su navedene neželjene reakcije prijavljene u kliničkim studijama i tokom spontanog prijavljivanja. U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su prikazane prema opadajućem stepenu ozbiljnosti.

MedDRA klase sistema organa	**Neželjene reakcije**			
	Veoma često (≥1/10)	**Često** (≥1/100 do <1/10)	**Povremeno** (≥1/1000 do <1/100)	**Retko** (≥1/10000 do <1/1000)
Infekcije i infestacije		Sepsa Bronhitis Infekcija gornjih disajniih puteva Infekcija urinarnog trakta		
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Thrombocitopenija Anemija[e]	Splenomegalija Smanjene vrednosti hemoglobina [a]	Leukocitoza[a]	Ruptura slezine[a] Anemija srpastih ćelija sa krizom ekstramedularna hematopoeza
Poremećaji imunskog sistema			Preosetljivost Preosetljivost na lek[a] Reakcije presađenog organa protiv primaoca (engl. *Graft versus host disease, GvHD*)[b]	Anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i ishrane		Smanjen apetit[e] Povećane vrednosti laktat dehidrogenaze u krvi	Hiperurikemija Povećana koncentracija mokraćne kiseline u krvi	Smanjene vrednost glukoze u krvi Pseudogiht [a] (*Chondrocalci nosis Pyrophosphate*) Poremećaji volumena tečnosti
Psihijatrijski poremećaji		Nesanica		
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja[a]	Vrtoglavica Hipoestezija Parestezija		
Vaskularni poremećaji		Hipertenzija Hipotenzija	Venookluzivna bolest[d]	Sindrom povećane propustljivosti kapilara[a] Aortitis
Respiratorni,		Hemoptiza	Sindrom	

MedDRA klase sistema organa	**Neželjene reakcije**			
	Veoma često (≥1/10)	**Često** (≥1/100 do <1/10)	**Povremeno** (≥1/1000 do <1/100)	**Retko** (≥1/10000 do <1/1000)
torakalni i medijastinalni poremećaji		Dispneja Kašalj[a] Orofaringealni bol[a,e] Epistaksa	akutnog respiratornog distresa[a] Respiratorna insuficijencija[a] Plućni edem[a] Intersticijalna bolest pluća[a] Plućna infiltracija[a] Plućna hemoragija Hipoksija	
Gastrointestina-lni poremećaji	Dijareja[a, e] Povraćanje[a, e] Mučnina[a]	Konstipacija[e] Bol u ustima		
Hepatobilijarni poremećaji		Povećane vrednosti alkalne fosfataze u krvi Hepatomegalija	Povećane vrednosti gama-glutamil transferaze Povećane vrednosti aspartat aminotransferaza	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Alopecija[a]	Osip[a] Eritem	Makulopapularni osip	*Sweets syndrome* (akutna febrilna neutrofilna dermatoza) Kožni Vaskulitis[a]
Poremećaji mišićnokoštanog sistema i vezivnog tkiva	Muskuloskeletni bol[c]	Mišićni spazmi	Osteoporoza	Smanjenje gustine kostiju Pogoršanje reumatoidnog artritisa
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		Dizurija Hematurija	Proteinurija	Abnormalnosti u urinu Glomerulonef ritis
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Zamor[a] Zapaljenje sluzokože[a] Pireksija	Bol u grudnom košu[a] Astenija[a] Bol[a] Malaksalost[e] Periferni edemi[e]	Reakcija na mestu primene injekcije	

MedDRA klase sistema organa	**Neželjene reakcije**			
	Veoma često (≥1/10)	**Često** (≥1/100 do <1/10)	**Povremeno** (≥1/1000 do <1/100)	**Retko** (≥1/10000 do <1/1000)
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije		Transfuziona reakcija[e]		

[a] Videti deo c (Opis odabranih neželjenih reakcija)
[b] Prijavljeni su slučajevi reakcije presađenog organa protiv primaoca (GvHD) i smrtni ishodi pacijenata nakon alogene transplantacije koštane srži (videti deo c)
[c] Uključuje bol u kostima, bol u leđima, artralgiju, mijalgiju, bol u ekstremitetima, muskuloskeletni bol, muskuloskeletni bol u grudima, bol u vratu
[d] Slučajevi su zabeleženi u post-marketinškom praćenju kod pacijenata koji su podvrgnuti transplantaciji koštane srži ili mobilizaciji progenitorskih ćelija iz periferne krvi (PBPC)
[e] Neželjeni događaji sa povećanom učestalošću kod pacijenata koji primaju filgrastim u poređenju sa placebom i povezani s posledicama osnovne maligne bolesti ili citotoksične hemoterapije.

c. Opis odabranih neželjenih reakcija

Reakcije presađenog organa protiv primaoca (GvHD)
Prijavljeni su slučajevi reakcija presađenog organa protiv primaoca (GvHD) i slučajevi sa smrtnim ishodom kod pacijenata koji su dobijali G-CSF nakon alogene transplantacije koštane srži (videti odeljake 4.4 i 5.1).

Sindrom povećane propustljivosti kapilara
Prijavljeni su slučajevi sindroma povećane propustljivosti kapilara prilikom primene faktora stimulacije granulocitne kolonije. Ovo se generalno javljalo kod pacijenata sa uznapredovalom malignom bolešću, sepsom, kod pacijenata koji su na hemoterapiji većim brojem lekova ili onih koji su podvrgnuti aferezi (videti odeljak 4.4).

Sweet-ov sindrom
Prijavljeni su slučajevi Sweet-ovog sindroma (akutna febrilna neutrofilna dermatoza) kod pacijenata koji su lečeni filgrastimom.

Neželjena dejstva na plućima
U kliničkim studijama i tokom post-marketinškog praćenja prijavljene su neželjene reakcije na plućima uključujući intersticijalnu bolest pluća, edem pluća i plućnu infiltraciju, u nekim slučajevima sa ishodom u vidu respiratorne insuficijencije ili akutnog respiratornog distresa sindroma (ARDS), koji mogu biti sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.4).

Splenomegalija i ruptura slezine
Tokom primene filgrastima povremeno su prijavljeni slučajevi splenomegalje i rupture slezine. Pojedini slučajevi rupture slezine imali su smrtni ishod (videti odeljak 4.4).

Preosetljivost
U kliničkim studijama i tokom post-marketinškog praćenja na početku terapije ili u naknadnim terapijama prijavljene su reakcije preosetljivosti koje uključuju anafilaksu, osip, urtikariju, angioedem, dispneju i hipotenziju. Sve u svemu, izveštaji su bili češći nakon intravenske primene. U nekim slučajevima, simptomi se javljaju nakon ponovne primene leka (*rechallenge-a*), što ukazuje na uzročno-posledičnu povezanost. Filgrastim treba trajno isključiti kod pacijenata kod kojih se jave ozbiljne alergijske reakcije.

Kožni vaskulitis
Zabeležen je kožni vaskulitis kod pacijenata lečenih filgrastimom. Mehanizam vaskulitisa kod pacijenata koji primaju filgrastim nije poznat. Tokom dugotrajne primene kožni vasukulitis je zabeležen kod 2% pacijenata sa teškom hroničnom neutropenijom (SCN).

Pseudogiht (hondrokalcinoza pirofosfat)
Pseudogiht (hondrokalcinoza pirofosfat) je prijavljen kod pacijenata sa kancerom koji primaju filgrastrim.

Leukocitoza
Leukocitoza (broj leukocita > 50 x 10^9/l) je zabeležena kod 41% zdravih donora, a prolazna trombocitopenija (broj trombocita< 100 x 10^9/l) nakon primene filgrastima, dok je leukofereza uočena kod 35% donora (videti odeljak 4.4).

d. Pedijatrijska populacija

Podaci iz kliničkih studija kod pedijatrijskih pacijenata ukazuju da je bezbednost i efikasnost filgrastima slična kod odraslih i dece koji su dobijali citotoksičnu hemoterapiju, što ukazuje na to da ne postoje razlike u farmakokinetici filgrastima koje su vezane za životnu dob. Jedina stalno prijavljivana neželjena reakcija bila je muskulokoštani bol, što se nije razlikovalo od iskustva koje postoji kod odrasle populacije.
Nema dovoljno podataka za dalju procenu upotrebe filgrastima kod pedijatrijske populacije.

e. Ostale posebne grupe populacije

Stariji pacijenti
Nisu uočene razlike u bezbednosti i efikasnosti između ispitanika starijih od 65 godina i mlađih odraslih osoba (>18 godina) koji su primali citotksičnu hemioterapiju a kliničko iskustvo nije pokazalo razlike u odgovoru na terapiju između starijih i mlađih odraslih pacijenata. Nema dovoljno podataka za procenu primene leka Accofil kod starijih osoba u drugim odobrenim indikacijama za ovaj lek.

Pedijatrijski pacijenti s teškom hroničnom neutropenijom
Slučajevi smanjene gustine kostiju i osteoporoze zabeleženi su kod pedijatrijskih pacijenata s teškom hroničnom neutropenijom a koji su i na hroničnoj terapiji filgrastimom.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nisu utvrđeni efekti predoziranja filgrastimom. Prekid terapije filgrastimom obično dovodi do smanjenja cirkulišućih neutrofila za 50% u roku od 1 do 2 dana, koji se vraćaju na normalne vrednosti tokom 1 do 7 dana.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Imunostimulansi, faktori stimulisanja kolonije (citokini)

ATC šifra: L03AA02

Lek Accofil je biološki sličan lek (tzv. biosimilar). Detaljnije informacije su dostupne na internet stranici Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije https://www.alims.gov.rs

Humani G-CSF je glikoprotein koji reguliše stvaranje i oslobađanje funkcionalnih neutrofila iz koštane srži. Lek Accofil sadrži r-metHuG-CSF (filgrastim) koji uzrokuje značajno povećanje broja neutrofila u perifernoj krvi tokom 24 sata, sa malim povećanjem broja monocita. Kod nekih pacijenata sa teškom hroničnom neutropenijom filgrastim može takođe izazvati malo povećanje broja cirkulišućih eozinofila i bazofila u odnosu na njihove početne vrednosti; kod nekih od ovih pacijenata eozinofilija i bazofilija mogu postojati i pre terapije. Povećanje broja neutrofila je dozno zavisno pri primeni preporučenih doza. Neutrofili stvoreni kao odgovor na filgrastim pokazuju normalnu ili pojačanu funkciju kako je pokazano u testovima hemotaksične i fagocitne funkcije. Nakon završetka terapije filgrastimom, broj cirkulišućih neutrofila se smanjuje za 50% u roku od 1-2 dana i vraća na uobičajene vrednosti u roku od 1-7 dana.
Primena filgrastima kod pacijenata na citotoksičnoj hemioterapiji dovodi do značajnog smanjenja incidence, težine i trajanja neutropenije i febrilne neutropenije. Terapija filgrastimom značajno smanjuje trajanje febrilne neutropenije, primenu antibiotika i hospitalizaciju nakon indukcije hemioterapije akutne mijeloidne leukemije ili mijeloablativne terapije praćene transplantacijom koštane srži. Incidenca povišene telesne temperature i dokumentovane infekcije nije bila smanjena ni u jednom od tih slučajeva. Trajanje povišene telesne temperature nije bila smanjeno kod pacijenata koji su primali mijeloablativnu terapiju pre presađivanja koštane srži.

Primena samog filgrastima ili nakon hemioterapije, mobiliše hematopoetske progenitorske ćelije u perifernu krv. Ove autologne progenitorske ćelije periferne krvi (PBPCs) mogu se sakupiti i dati infuzijom nakon velikih doza citotoksične terapije bilo umesto presađivanja koštane srži ili uz presađivanje koštane srži. Infuzija progenitorskih ćelija iz periferne krvi (PBPCs) ubrzava hematopoetski oporavak, smanjujući trajanje rizika od hemoragijskih komplikacija i potrebu za transfuzijom trombocita.
Kada se kod pacijenata koji su primili alogeno mobilisane PBPCs primeni filgrastim dolazi do mnogo bržeg hematološkog oporavka, što dovodi do značajnog skraćenja vremena potrebnog za oporavak nepodržavanih trombocita, u poređenju sa alogenom transplantacijom koštane srži.

Jedna retrospektivna Evropska studija koja je procenjivala primenu G-SCF nakon alogene transplantacije koštane srži kod pacijenata sa akutnom leukemijom ukazala je na povećani rizik od GvHD, smrtnosti povezane sa terapijom (TRM) i smrtnosti kada je primenjen G-CSF. U odvojenoj retrospektivnoj internacionalnoj studiji kod pacijenata sa akutnom i hroničnom mijeloidnom leukemijom, nije uočen efekat na rizik od GvHD, TRM i mortalitet. Metaanalize studija alogene transplantacije, koje su uključivale rezultate 9 prospektivnih randomizovanih ispitivanja, 8 retrospektivnih studija i 1 studiju kontrolisanog slučaja, nisu zabeležile efekat na rizike od akutnog GvHD, hroničnog GvHD ili rane smrtnosti povezane sa terapijom.

Relativni rizik (95% CI) od reakcije presađenog organa protiv primaoca (GvHD) i smrtnosti povezane s terapijom (TRM) nakon čega sledi terapija sa G-CSF posle transplantacije koštane srži (BM)

Publikacije	**Period ispitivanja**	**N**	**Stepen akutne GvHD II-IV**	**Hronični GvHD**	**TRM**
Metaanaliza (2003)	1986 - 2001[a]	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Evropska retrospektivna studija (2004)	1992 - 2002[b]	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Internacionalna retrospektivna studija (2006)	1995 - 2000[b]	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1.39)	1,26 (0,95; 1,67)

[a] Analizu čine studije koje uključuju transplantacije koštane srži (BM) tokom ovog perioda; u nekim studijama je korišćen GM-CSF
[b] Analizu čine pacijenti sa transplantacijom koštane srži tokom ovog perioda

Primena filgrastima za mobilizaciju progenitorskih ćelija periferne krvi (PBPC) kod zdravih donora pre alogene transplantacije progenitorskih ćelija periferne krvi (PBPC)
Kod zdravih donora, primena 10 mikrograma/kg/dan primljena supkutano tokom 4-5 uzastopnih dana omogućava prikupljanje ≥4 x 10^6 $CD34^+$ ćelija/kg telesne mase primaoca kod većine donora, nakon dve leukofereze.

Primena filgrastima kod pedijatrijskih ili odraslih pacijenata sa teškom hroničnom neutropenijom (SCN) (teška kongenitalna, ciklična i idiopatska neutropenija) dovodi do stabilno povećanog apsolutnog broja neutrofila (ANCs) u perifernoj krvi i smanjenja infekcija i s tim u vezi povezanih događaja.

Primena filgrastima kod pacijenata sa HIV infekcijom održava normalan broj neutrofila i omogućava doziranje antivirusnih i/ili drugih mijelosupresivnih lekova prema prema utvrđenom protokolu. Ne postoje dokazi da kod pacijenata sa infekcijom HIVvirusom, lečenih filgrastimom dolazi do povećanja replikacije HIV virusa.
Kao i drugi hematopoetskih faktori rasta, G-CSF je pokazao *in vitro* stimulišuće delovanje na humane endotelne ćelije.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija
Nakon supkutane primene preporučenih doza, koncetracije u serumu se održavaju iznad 10 nanograma/ml u toku 8-16 sati.

Distribucija
Volumen distribucije u krvi je u proseku 150 mL/kg.

Eliminacija
Pokazano je da klirens filgrastima prati farmakokinetiku prvog reda nakon supkutane ili intravenske primene. Poluvreme eliminacije filgrastima iz seruma bilo je približno 3,5 sati sa klirensom približno 0,6 ml/min/kg. Kontinuirana infuzija filgrastima tokom perioda do 28 dana, kod pacijenata koji se oporavljaju od autologe transplantacije koštane srži, nije pružila nikakve dokaze o akumulaciji leka, a poluvremena eliminacije su bila uporediva.

Linearnost
Kod intravenske ili supkutane primene leka postoji pozitivna linearna korelacija između doze i koncetracije filgrastima u serumu.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Filgrastim je ispitivan u studijama toksičnosti ponovljene doze u trajanju do jedne godine koje su pokazale promene koje se mogu pripisati očekivanom farmakološkom delovanju uključujući povećanje broja leukocita, mijeloidnu hiperplaziju u koštanoj srži, ekstramedularnu granulopoezu i uvećanje slezine. Sve ove promene su se povukle nakon prekida terapije.
Efekti filgrastima na prenatalni razvoj ispitivani su kod pacova i kunića. Intravenska (80 mikrograma/kg/dan) primena filgrastima kod kunića tokom perioda organogeneze bila je toksična za majku i povećala je stopu spontanih abortusa, postimplantacioni gubitak ploda, smanjenje prosečne veličine živog okota i telesne mase fetusa.
Na osnovu prijavljenih podataka za drugi lek koji sadrži filgrastim koji je sličan referentnom leku koji sadrži filgastrim, uočeni su komparabilni nalazi uz povećanje broja fetalnih malformacija pri dozi od 100 mikrograma/kg/dan, odnosno dozi toksičnoj za majku, koja odgovara sistemskoj izloženosti koja je približno 50-90 puta veća od izloženosti uočene kod pacijenata lečenih kliničkom dozom od 5 mikrograma/kg/dan.
Doza pri kojoj su uočeni neželjeni efekti vezani za embrio-fetalnu toksičnost u ovoj studiji iznosila je 10 mikrograma/kg/dan, što odgovara sistemskoj izloženosti koja je 3-5 puta veća u odnosu na izloženost zabeleženu kod pacijenata koji su dobijali kliničku dozu.
Kod skotnih ženki pacova, nije uočena toksičnost za majku, kao ni za fetus pri dozama do 575 mikrograma/kg/dan. Mladunci pacova koji su dobijali filgrastim tokom perinatalnog i perioda laktacije,

pokazali su kašnjenje u spoljašnjoj diferencijaciji i zaostajanje u rastu (≥20 mikrograma/kg/dan) i blago smanjenje stope preživljavanja (100 mikrograma/kg/dan).
Nisu uočeni efekti filgrastima na plodnost mužjaka ili ženki pacova.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sirćetna kiselina, glacijalna;
Natrijum-hidroksid;
Sorbitol (E420);
Polisorbat 80;
Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Lek Accofil ne sme se razblaživati sa rastvorom natrijum-hlorida.
Razblaženi filgrastim može se adsorbovati na staklene i plastične materijale.
Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima osim onih koji su navedeni u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati u frižideru (na temperaturi od 2 ºC- do 8 ºC). Ne zamrzavati.

Jednokratna izloženost temperaturama zamrzavanja ne utiče negativno na stabilnost leka Accofil. Ako je izloženost leka trajala duže od 48 sati ili je lek bio zamrznut više od jedan put, lek Accofil se NE SME upotrebljavati.
U toku roka upotrebe i za potrebe ambulantne primene, pacijent može izvući lek iz frižidera i ostaviti ga na sobnoj temperaturi (najviše do 25 ºC), primeniti jednokratno u periodu do 15 dana, ne preko naznačenog roka upotrebe. Nakon ovog perioda, lek se ne sme vratiti u frižider, već preostale količine leka treba baciti.

Čuvati špric u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Hemijska i fizička stabilnost razblaženog rastvora za infuziju pri upotrebi dokazana je tokom 30 sati na 25 °C ± 2 °C. Sa mikrobiološkog stanovišta, proizvod treba odmah primeniti. Ako se ne primeni odmah, vreme i uslovi čuvanja tokom upotrebe pre primene su odgovornost korisnika i obično ne bi trebalo da budu duži od 30 sati na 25 °C ± 2 °C, osim ako je razblaživanje izvršeno u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Napunjeni injekcioni špric sa iglom, sa sigurnosnim štitnikom za iglu.
Unutrašnje pakovanje leka je špric od stakla tip I, sa trajno pričvršćenom iglom od nerđajućeg čelika sa 1/40 odštampanom oznakom za stepene od 0,1 ml do 1 ml zapremine na telu napunjenog injekcionog šprica. Poklopac igle napunjenog injekcionog šprica sadrži suvu prirodnu gumu. Svaki injekcioni špric sadrži 0,5 ml rastvora.
Intermedijerno pakovanje je blister u kome je spakovan pojedinačni stakleni napunjeni injekcioni špric.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi pet injekcionih špriceva, svaki spakovan u pojedinačnom blisteru (ukupno 5 injekcionih špriceva) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Ako je neophodno, lek Accofil se može razblažiti sa 5% glukozom. Nikako se ne preporučuje razblaživanje do konačne koncetracije koja je manja od 0,2 MU (2 mikrograma/ml).
Rastvor treba vizuelno ispitati pre upotrebe. Treba koristiti samo bistar rastvor bez čestica. Ne mućkati.
Kod pacijenata koji se leče filgrastimom, razblaženim do koncentracije <1,5 MU/ml (15 mikrograma/ml), neophodno je dodati humane serumske albumine (HSA) do konačne koncentracije od 2 mg/ml.
Primer: U konačnoj zapremini od 20 ml, ukupne doze filgrastima manje od 30 MU/ml (300 mikrograma/ml) treba primeniti sa 0,2 ml rastvora humanog serumskog albumina (HSA) 200 mg/ml (20%).
Lek Accofil ne sadrži konzervans. Zbog mogućeg rizika od mikrobiološke kontaminacije, napunjeni injekcioni špricevi leka Accofil su samo za jednokratnu upotrebu.
Kada se razblažuje rastvorom glukoze 50 mg/ml (5%), filgrastim je kompatibilan sa staklom i različitim plastičnim materijalima uključujući polivinilhlorid, poliolefin (kopolimer sastavljen od polipropilena i polietilena) i polipropilen.

Upotreba napunjenog injekcionog šprica sa zaštitnim delom za iglu
Zaštitni deo za iglu prekriva iglu nakon primene da bi se sprečila povreda od uboda igle. Ova činjenica je bez uticaja na uobičajeno rukovanje špricem. Pritisnite klip i snažno gurnite na kraju primene injekcije kako biste osigurali da je špric potpuno ispražnjen. Čvrsto držite kožu dok se injekcija ne završi. Držite špric mirno i polako podignite palac sa glave klipa. Šipka klipa će se pomeriti nagore za vašim palcem i opruga povlači iglu sa mesta primene u zaštitni deo za iglu.

Nemojte koristiti napunjeni injekcioni špric ako je pao na tvrdu površinu.

Odlaganje
Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima

7. NOSILAC DOZVOLE

EVROPA LEK PHARMA D.O.O. BEOGRAD.
Bore Stankovića br 2, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Accofil, 30 MU/0,5 ml, rastvor za injekciju/infuziju u napunjenom injekcionom špricu:
004256809 2025

Accofil, 48 MU/0,5 ml, rastvor za injekciju/infuziju u napunjenom injekcionom špricu:
004257703 2025

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 01.02.2021.
Datum poslednje obnove dozvole: 27.07.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2026.