

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

### 1. IME LEKA

Accofil<sup>®</sup> 30 Mj./0,5 mL, rastvor za injekciju/infuziju u napunjenom injekcionom špricu  
Accofil<sup>®</sup> 48 Mj./0,5 mL, rastvor za injekciju/infuziju u napunjenom injekcionom špricu

INN: filgrastim

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Accofil 30 Mj. / 0,5 mL, rastvor za injekciju/infuziju u napunjenom injekcionom špricu.

Jedan mililitar rastvora sadrži 60 Mj. (miliona jedinica) [što odgovara 600 mikrograma] filgrastima.

Jedan napunjen injekcioni špric sadrži 30 miliona jedinica (Mj.) (što odgovara 300 mikrograma) filgrastima u 0,5 mL.

Accofil 48 Mj. / 0,5 mL, rastvor za injekciju/infuziju u napunjenom injekcionom špricu.

Jedan mililitar rastvora sadrži 96 Mj. (miliona jedinica) [što odgovara 960 mikrograma] filgrastima.

Jedan napunjen injekcioni špric sadrži 48 miliona jedinica (Mj.) (što odgovara 480 mikrograma) filgrastima u 0,5 mL.

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 ili infuziju

Izgled: Bistar, bezbojan rastvor

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lek Accofil je indikovano 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 i njenih kliničkih posledica 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 indikovano za mobilizaciju progenitorskih ćelija periferne krvi (PBPCs, engl. *peripheral blood progenitor cells*).

Dugotrajna primena leka Accofil je indicovana 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 indicovan za terapiju perzistentne neutropenije (ABN  $\leq 1,0 \times 10^9/L$ ) kod pacijenata u uznapredovalom stadijumu infekcije HIV virusom, da bi se smanjio rizik od bakterijske infekcije, kada druge mogućnosti terapije neutropenije nisu odgovarajuće.

#### 4.2. Doziranje i način primene

Terapiju filgrastimom treba primenjivati samo pod nadzorom stručnog osoblja koje ima iskustva u onkološkoj i hematološkoj praksi i lečenju faktorom stimulacije rasta granulocitnih kolonija (G-CSF) uz 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 Mj./kg/dan (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/ m<sup>2</sup>/dan (4,0- 8,4 mikrograma/kg/dan).

Svakodnevnu primenu filgrastima treba nastaviti dok se broj neutrofila nakon očekivanog smanjenja na najnižu vrednost ne poraste do normalnog raspona vrednosti. Nakon primenjene standardne hemioterapije solidnih tumora, limfoma i limfoidne leukemije očekuje se da će trajanje lečenja da bi došlo do potpunog postizanje ovih kriterijuma biti najviše 14 dana.

Nakon indukcije i uspostavljanja terapije akutne mijeloidne leukemije, terapija može biti značajnije produžena (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 nego što se broj neutrofila nakon očekivanog smanjenja na najmanje vrednosti ne poveća do normalnog raspona vrednosti.

Ne preporučuje se prerano obustavljanje terapije filgrastimom, tj. pre očekivanog pada broja neutrofila na najmanje vrednosti.

##### Pacijenti na mijeloablativnoj terapiji koja prethodi transplantaciji koštane srži

Preporučena početna doza filgrastima je 1,0 Mj./kg/dan (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 najmanje vrednosti, dnevnu dozu filgrastima treba titrirati u odnosu na odgovor neutrofila na sledeći način:

<b>Broj neutrofila</b>	<b>Prilagodavanje doze filgrastima</b>
> $1,0 \times 10^9/L$ tokom 3 uzastopna dana	Smanjiti doze za 0,5 Mj (5 mikrograma) /kg/dan
Zatim, ako ABN ostane > $1,0 \times 10^9/L$ tokom naredna 3 uzastopna dana	Obustava primene filgrastima
Ako se ABN smanji < $1,0 \times 10^9/L$ tokom terapije, dozu filgrastima treba povećati u skladu sa gore navedenim uputstvom.	

ABN= apsolutni broj neutrofila

Mobilizacija 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 Mj./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 Mj./kg/dan (5 mikrograma/kg/dan) svakoga dana, počevši od prvog dana nakon završetka hemioterapije, pa sve dok se broj neutrofila nakon očekivanog smanjenja na minimalne vrednosti, ne oporavi do normalnog raspona vrednosti. Leukoferezu treba sprovesti tokom perioda porasta ABN od  $< 0,5 \times 10^9/L$  do  $> 5,0 \times 10^9/L$ . Kod pacijenata koji nisu bili na dugotrajnoj intenzivnoj hemioterapiji, najčešće je dovoljna jedna leukofereza. U ostalim situacijama, preporučuju se dodatne leukofereze.

#### Mobilizacija progenitorskih ćelija periferne krvi (PBPCs) kod normalnih davalaca pre alogene (PBC) transplantacije progenitorskih ćelija periferne krvi

Za mobilizaciju PBPC-ova kod zdravih donatora, filgrastim treba primenjivati u dozi od 1,0 Mj./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  $4 \times 10^6 CD34^+$  ćelija/kg telesne mase primaoca.

#### Kod pacijenata sa teškom hroničnom neutropenijom (SCN)

##### *Kongenitalna neutropenija:*

Preporučena početna doza je 1,2 Mj./kg/dan (12 mikrograma/kg/dan) u jednoj dozi ili u podeljenim dozama.

##### *Idiopatska ili ciklična neutropenija:*

Preporučena početna doza je 0,5 Mj./kg/dan (5 mikrograma/kg/dan) u jednoj dozi ili u podeljenim dozama.

#### Prilagođavanje doze:

Filgrastim treba primenjivati svakodnevno supkutanom injekcijom sve dok se ne postigne broj neutrofila veći od  $1,5 \times 10^9/L$ . i dok se on održava na toj vrednosti. Kada se postigne odgovor, potrebno je utvrditi minimalnu efektivnu dozu neophodnu za održavanje ove vrednosti. 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 1-2 nedelje radi održavanja prosečnog broja neutrofila između  $1,5 \times 10^9/L$ . i  $10 \times 10^9/L$ . Shema 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  $\leq 24$  mikrograma/kg/dan. Kod pacijenata sa teškom hroničnom neutropenijom nije utvrđena bezbednost dugotrajne primene filgrastima u dozama većim od 24 mikrograma/kg/dan.

#### Pacijenti sa HIV infekcijom

##### Za reverziju neutropenije

Preporučena početna doza filgrastima je 0,1 Mj./kg/dan (1 mikrograma/kg/dan) svakoga dana sa titracijom do maksimalno 0,4 Mj./kg/dan (4 mikrograma/kg/dan), do postizanja normalnog broja neutrofila koji se može održavati ( $ABN > 2,0 \times 10^9/L$ ). U kliničkim studijama, pri primeni ovih doza 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 Mj./kg/dan (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 sa 30 Mj./dan (300 mikrograma/dan), svaki drugi dan. Može biti potrebno i kasnije prilagođavanje doze, što se određuje u zavisnosti od ABN vrednosti pacijenta, radi održavanja broja neutrofila na vrednosti  $> 2,0 \times 10^9/L$ . U kliničkim studijama, bilo je potrebno primenjivati dozu od 30 Mj./dan (300 mikrograma/dan) tokom jednog

do sedam dana nedeljno, kako bi se apsolutni broj neutrofila održao na  $> 2,0 \times 10^9/L$  sa medijanom učestalosti primene doza od 3 dana nedeljno. Može biti potrebna dugotrajna primena radi održavanja  $ABN > 2,0 \times 10^9/L$ .

## **Posebne grupe pacijenata**

### Stariji pacijenti

U kliničkim ispitivanjima sa filgrastimom bio je uključen mali broj starijih pacijenata. Nisu sprovedene posebne studije kod ove grupe pacijenata. Zbog toga se ne mogu dati posebne preporuke doziranja za ove pacijente.

### Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

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 sa teškom hroničnom neutropenijom (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.

### Standardna 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 razređivanju pre infuzije pogledati odeljak 6.6. U većini slučajeva poželjna je supkutana primena. 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. Izbor načina primene leka trebalo bi da zavisi od individualnih kliničkih okolnosti.

### Pacijenti tretirani mijeloablativnom terapijom koja prethodi transplataciji koštane srži

Filgrastim se daje u obliku kratkotrajne intravenske infuzije ili kao supkutana ili intravenska infuziju u kontinuitetu 24 sata, nakon razblaživanja u 20 mL 50 mg/mL (5%) rastvora glukoze. Za dodatna uputstva o razblaživanju 50 mg/mL (5%) rastvora glukoze, pogledati odeljak 6.6.

### Kod pacijenata za PBPC mobilizaciju

Filgrastim se koristi sam za mobilizaciju PBPC:

Filgrastim se može primenjivati kao kontinuirana 24 satna intravenska infuzija ili supkutana injekcija. Za infuziju, filgrastim treba razblažiti u 20 mL 5% rastvora glukoze (videti odeljak 6.6).

### Filgrastim za PBPC mobilizaciju nakon mijelosupresivne hemoterapije:

Filgrastim treba primeniti kao supkutanu injekciju.

### Mobilizacija progenitorskih ćelija periferne krvi (PBPC) kod zdravih donatora pre alogene transplantacije progenitorskih ćelija periferne krvi

Filgrastim treba primeniti kao supkutanu injekciju.

### Kod pacijenata sa SCN (teškom hroničnom neutropenijom)

Kongenitalna, idiopatska ili ciklična neutropenija; filgrastim treba primenjivati kao supkutanu injekciju.

### Kod pacijenata sa infekcijom HIV virusom:

Kod korekcije neutropenije i održavanje normalnog broja neutrofila kod pacijenata sa infekcijom HIV virusom, filgrastim treba primeniti 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**

#### Posebna upozorenja i mere opreza za sve indikacije

Filgrastim se ne sme koristiti za povećanje doze kod citotoksične hemioterapije koja je veća od utvrđenog režima doziranja.

Filgrastim se ne sme primenjivati kod pacijenata sa ozbiljnom urođenom neutropenijom koja dovodi do razvoja leukemije ili ukoliko ima dokaza o leukemijskoj evoluciji.

#### 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 leka filgrastimom. Ne treba primenjivati filgrastim kod pacijenata kod kojih u anamnezi postoji reakcija preosetljivosti na filgrastim ili pegfilgrastim.

#### 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.

#### Posebne mere predostrožnosti kod pacijenata sa akutnom mijeloidnom leukemijom (AML)

##### 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 indikovano za upotrebu u ovim uslovima. Neophodan je poseban oprez u razlikovanju dijagnoza blastne transformacije hronične mijeloidne leukemije i akutne mijeloidne leukemije (AML).

##### 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)].

##### Ostale posebne mere opreza

##### 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.

##### Neželjena dejstva na nivou pluća

Slučajevi neželjenih reakcija na plućima, naročito intersticijalna pneumonija, 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 sa radiološkim znacima plućne infiltracije i pogoršanja funkcije pluća mogu biti znaci koji prethode respiratornom distress sindromu kod odraslih (engl. *acute respiratory distress syndrome*, ARDS). U ovim slučajevima treba prekinuti primenu filgrastima i primeniti odgovarajuću terapiju.

### Sindrom povećane propustljivosti kapilara

Sindrom povećane propustljivosti kapilara, prijavljen je nakon primene faktora stimulacije granulocitne kolonije i karakteriše ga hipotenzija, hipoalbuminemija, edem i hemokonzracija.

Pacijente kod kojih se javljaju 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)

### 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 pegfilgrastima. Savetuje se laboratorijsko praćenje analize urina.

### Poseban oprez kod pacijenata s malignom bolešću

#### Splenomegalija i ruptura slezine

Obično asimptomatski slučajevi splenomegalije i ruptur slezine, zabeleženi su kod pacijenata i zdravih donatora nakon primene filgrastima. Pojedini slučajevi ruptur slezine imali su fatalan ishod. Zbog toga veličinu slezine treba pažljivo pratiti (npr. kliničkim pregledima, ultrazvukom). Moguću dijagnozu ruptur slezine treba uzeti u obzir kod donatora 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.

### Leukocitoza

Broj leukocita od  $100 \times 10^9/L$  ili veći uočen je kod manje od 5% pacijenata koji su dobijali filgrastim u dozama većim od 0,3 Mj./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  $50 \times 10^9/L$  nakon očekivanih minimalnih vrednosti neutrofila, treba odmah prekinuti primenu filgrastima. Međutim, ako tokom perioda primene filgrastima radi mobilizacije PBPC broj leukocita poraste na  $>70 \times 10^9/L$ , terapiju filgrastima treba prekinuti ili smanjiti dozu.

### 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 hemioterapeutske lekovi za koje se zna da uzrokuju tešku trombocitopeniju.

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

### 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 bolesti odbacivanja presađenog organa (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.

#### Posebne mere opreza kod pacijenata koji se podvrgavaju PBPC mobilizaciji

##### Mobilizacija ćelija koje su prethodile koštanoj srži

Ne postoje ranije randomizovana poređenja dve preporučene metode mobilizacije (samo filgrastimom ili u kombinaciji sa mijelosupresivnom hemioterapijom) u okviru iste populacije pacijenata. Step en 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 ili 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 visokim 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 dobijenih progenitorskih ćelija

U proceni broja progenitorskih ćelija dobijenih kod pacijenata lečenih filgrastimom, posebnu pažnju obratiti na metode kvantifikacije. Rezultati analize protočne citometrije broj CD34+ ćelija varirao je u zavisnosti od preciznosti metodologije koja je korišćena, i zbog toga je potrebno sa oprezom interpretirati preporuke koje 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 minimalnog, 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 donatora koji se podvrgavaju mobilizaciji progenitorskih ćelija iz periferne krvi

Mobilizacija PBPC (progenitorskih ćelija iz periferne krvi) ne dovodi do direktne kliničke koristi kod zdravih donatora i treba je uzeti u obzir samo u cilju alogene transplantacije matičnih ćelija.

Mobilizaciju PBPC treba uzeti u obzir samo kod donatora 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 donatora mlađih od 16 i starijih od 60 godina.

#### Trombocitopenija

Trombocitopenija je veoma česta kod pacijenata koji primaju filgrastim. Zbog toga treba pažljivo pratiti broj trombocita.

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 donatore čiji broj trombocita ne sme biti  $<100 \times 10^9/L$  pre leukofereze; generalno, afereza se ne sme sprovoditi ako je broj trombocita  $<75 \times 10^9/L$ .

Leukoferezu ne treba sprovoditi kod donatora koji dobijaju antikoagulantnu terapiju ili imaju dokazani poremećaj hemostaze. Ako vrednosti leukocita porastu na  $>70 \times 10^9/L$ , primenu filgrastima treba prekinuti ili smanjiti dozu leka koja se primenjuje. Donatore koji primaju G-CSF zbog mobilizacije PBPC treba pratiti sve dok se hematološki parametri ne vrate na normalu.

Kod zdravih donatora nakon primene G-CSF uočene su prolazne citogenetske abnormalnosti. Nije poznat značaj ovih promena. Ipak, ne može se isključiti rizik od nastajanja malignog mijeloidnog klona. Preporučuje se da centri za aferezu sprovedu sistemsku notifikaciju i praćenje donatora matičnih ćelija tokom najmanje 10 godina, kako bi se osiguralo dugoročno praćenje bezbednosti.

Zabeleženi su uobičajeni slučajevi splenomegalije i ruptуре slezine kod zdravih donatora i pacijenata koji su primali G-CSFs. Neki slučajevi ruptуре slezine su bili fatalni. Zbog toga veličinu slezine treba pažljivo pratiti (npr. kliničkim pregledima, ultrazvukom). Moguću dijagnozu ruptуре slezine treba uzeti u obzir kod donatora i/ili pacijenata koji se žale na bol u gornjem levom delu abdomena ili vrha ramena.

Kod zdravih donatora, dispneja je zabeležena često, a drugi neželjeni događaji na plućima (hemoptiza, plućna krvarenja, plućni infiltrati i hipoksija) su zabeleženi retko. U slučaju sumnje ili potvrđenih neželjenih reakcija na plućima, treba razmotriti prekid lečenja filgrastimom i pružiti odgovarajuću medicinsku negu.

#### Posebne mere opreza kod primaoca alogenih progenitorskih ćelija (PBPC) 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 (SCN)

##### Broj krvnih ćelija

Trombocitopenija je često prijavljena kod pacijenata koji su primali filgrastim. Broj trombocita je neophodno pažljivo pratiti, posebno u toku prvih nedelja primene terapije filgrastima. Neophodno je razmotriti smanjenje doze ili prekid primene filgrastima kod pacijenata kod kojih se razvija trombocitopenija, tj kod kojih je broj trombocita trajno  $< 100,000/mm^3$ .

Javlja se i promene broja drugih krvnih ćelija, uključujući anemiju i prolazni porast 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 (u proseku 3%). Ovo zapažanje se odnosi samo na pacijente sa kongenitalnom, urođenom 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 (u proseku 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.



Slučajevi splenomegalije prijavljeni su vrlo često, a slučajevi rupture slezine često su prijavljeni nakon primene filgrastima. Kod osoba, koje primaju filgrastim i prijavljuju bolove u levom delu trbuha i / ili vrhu ramena, treba uraditi procenu pojave uvećane slezine ili rupturu slezine.

Splenomegalija ili ruptura slezine je direktno očekivani efekat lečenja filgrastimom. U dokumentovanim istraživanjima 31% pacijenata je imalo palpatorno osetljivu splenomegaliju. Merenjem radiografijom uočeno je da je povećan je volumen slezine na početku terapije filgrastima. Primećeno je da se sa smanjenjem doze usporava ili zaustavlja rast slezine, dok je kod 3% pacijenata neophodna splektomija. Veličinu slezine treba redovno pratiti. Palpacija stomaka trebalo bi da bude dovoljna da bi se dijagnostikovalo abnormalno uvećanje slezine. 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

Zabeleženi su najčešće slučajevi splenomegalije nakon primene filgrastima. Kod osoba koje primaju filgrastim i prijavljuju bol u gornjem delu stomaka i/ili ramena neophodno je uraditi procenu pojave uvećane slezine ili rupturu slezine.

#### Broj krvnih ćelija

Apsolutni broj neutrofila (ABN) treba pažljivo pratiti, naročito tokom prvih nedelja terapije filgrastimom. Neki pacijenti mogu odgovoriti na početnu dozu filgrastima veoma brzo i sa značajnim porastom 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 Mj./dan (300 mikrograma/dan) filgrastima, vremenom može doći do značajnih odstupanja ABN kod pacijenata. U cilju određivanja najnižeg 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. 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.

#### Posebne mere opreza kod naslednog obeležja srpastih ćelija i oboljenja srpastih ćelija

Kod pacijenata sa naslednim oboljenjima srpastih ćelija ili oboljenjem srpastih ćelija koji su bili na terapiji filgrastimom, prijavljeni su slučajevi pojave krize srpastih ćelija, koje su u nekim slučajevima bile fatalne. Potrebno je da lekari budu oprezni pri primeni filgrastima kod pacijenata sa naslednim oboljenjem srpastih ćelija ili oboljenjem srpastih ćelija.

#### Svi pacijenti

Accofil sadrži sorbitol (E420) kao pomoćnu spstancu u koncentraciji od 50 mg/mL. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu ne smeju koristiti ovaj lek.

Zatvarač za iglu ovog napunjenog šprica, sadrži derivat prirodne lateks gume koji može izazvati alergijske reakcije.

U cilju unapređenja praćenja stimulirajućih faktora granulocitnih kolonija (G-CSF), zaštićeni naziv primenjenog leka treba jasno navesti u medicinskoj dokumentaciji (kartonu) pacijenta.

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

#### *Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom*

Ovaj lek sadrži sorbitol. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu ne smeju koristiti ovaj lek.

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, odnosno suštinski je bez natrijuma.

#### **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 kod malog broja pacijenata koji su istovremeno lečeni filgrastimom i 5-fluorouracilom ukazuju na to da se neutropenija može pogoršati.

U kliničkim studijama nisu još uvek ispitane moguće interakcije sa ostalim 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 maternalna toksičnost (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. Prilikom donošenja odluke o prekidu dojenja ili prekidu terapije lekom Accofil treba uzeti u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije za ženu.

##### Fertilitet

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**

Filgrastim 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**

##### Sažetak bezbednosnog profila

Najozbiljnija neželjena dejstva do kojih može doći 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 leukemiju ili mijelodisplastični sindrom 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.

### 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 klasa sistema organa	Neželjena dejstva					
	Veoma često (≥1/10)	Često (≥1/100 do <1/10)	Povremeno (≥1/1000 do <1/100)	Retko (≥1/10000 do <1/1000)	Veoma retko (<1/10000)	Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)
<b>Infekcije i infestacije</b>		Sepsa Bronhitis Infekcija gornjih disajniih puteva Infekcija urinarnog trakta				
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>	Thrombocitopenija Anemija <sup>c</sup>	Splenomegalija Smanjene vrednosti hemoglobina <sup>a</sup>	Leukocitoza <sup>a</sup>	Ruptura slezine <sup>a</sup> Anemija srpastih ćelija sa krizom		
<b>Poremećaji imunskog sistema</b>			Preosjetljivost Preosjetljivost na leka Reakcija odbacivanja presađenog organa ( <i>Graft versus host disease GvHD</i> ) <sup>b</sup>	Anafilaktička reakcija		
<b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>		Smanjen apetit <sup>e</sup> Povećane vrednosti laktat dehidrogenaze u krvi	Hiperurikemija Povećana koncentracija mokraćne kiseline u krvi	Smanjene vrednost glukoze u krvi Pseudogicht <sup>a</sup> ( <i>Chondrocalcinosis</i> <i>Pyrophosphate</i> ) Poremećaji volumena tečnosti		
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	Glavobolja <sup>a</sup>	Vrtoglavica Hipoestezija Parestezija				
<b>Vaskularni poremećaji</b>		Hipertenzija Hipotenzija	Venookluzivna bolest <sup>d</sup>	Aortitis Sindrom povećane propustljivosti		

MedDRA klasa sistema organa	Neželjena dejstva					
	Veoma često (≥1/10)	Često (≥1/100 do <1/10)	Povremeno (≥1/1000 do <1/100)	Retko (≥1/10000 do <1/1000)	Veoma retko (<1/10000)	Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)
				kapilara a		
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>		Nesanica				
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>		Hemoptiza Dispneja Kašalj <sup>a</sup> Orofaringealni bol <sup>a,e</sup> Epistaksa	Sindrom akutnog respiratornog distresa <sup>a</sup> Respiratorna insuficijencija <sup>a</sup> Plućni edem <sup>a</sup> Plućna hemoragija Intersticijalna bolest pluća <sup>a</sup> Plućna infiltracija <sup>a</sup> Hipoksija			
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	Dijareja <sup>a, e</sup> Povraćanje <sup>a, e</sup> Mučnina <sup>a</sup>	Bol u ustima Konstipacija <sup>e</sup>				
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>		Hepatomegalija Povećane vrednosti alkalne fosfataze u krvi	Povećane vrednosti aspartat aminotransferaza			
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	Alopecija <sup>a</sup>	Osip <sup>a</sup> Eritem	Makulopapularni osip	Kožni Vaskulitis <sup>a</sup> <i>Sweets syndrome</i> (akutna febrilna neutrofilna dermatoza)		
<b>Poremećaji mišićnokoštanog sistema i vezivnog tkiva</b>	Muskuloskeletni bol <sup>c</sup>	Mišićni spazmi	Osteoporoza	Smanjenje gustine kostiju Pogoršanje reumatoidnog artritisa		
<b>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</b>		Dizurija Hematurija	Proteinurija	Glomerulonefritis Abnormalnost i u urinu		
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>	Zamora <sup>a</sup> Zapaljenje sluzokože <sup>a</sup>	Bol u grudnom košu <sup>a</sup> Boła <sup>a</sup> Astenija <sup>a</sup>	Reakcija na mestu primene injekcije			

MedDRA klasa sistema organa	Neželjena dejstva					
	Veoma često (≥1/10)	Često (≥1/100 do <1/10)	Povremeno (≥1/1000 do <1/100)	Retko (≥1/10000 do <1/1000)	Veoma retko (<1/10000)	Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)
	Pireksija	Malaksalost Periferni edem				
<b>Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije</b>		Transfuziona reakcija				

a Videti deo c (Opis odabranih neželjenih dejstava)

b Prijavljeni su slučajevi bolesti odbacivanja transplantiranog organa (GvHD) i smrtni ishodi kod pacijenata nakon alogene transplantacije koštane srži

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-marketingškom praćenju kod pacijenata koji su podvrgnuti transplantaciji koštane srži ili mobilizaciji progenitorskih ćelija iz periferne krvi (PBPC)

e Neželjena dejstva sa povećanom učestalošću kod pacijenata koji primaju filgrastim u poređenju sa placebom i povezane s posledicama osnovne maligne bolesti ili citotoksične hemoterapije.

#### Opis odabranih neželjenih reakcija

##### Reakcije odbacivanja presađenog organa (GvHD)

Prijavljeni su slučajevi odbacivanja presađenog organa (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

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

U randomiziranim kontrolisanim kliničkim studijama, filgrastim nije povećao učestalost neželjenih dejstva povezanih sa citotoksičnom hemioterapijom. U tim kliničkim ispitivanjima, neželjena dejstva su prijavljena sa istom učestalošću kod pacijenata koji su oboleli od kancera lečenih sa filgrastimom/hemioterapijom i placebo/ hemioterapijom uključujući mučninu i povraćanje, alopeciju, dijareju, umor, anoreksiju, mukozitis, glavobolju, kašalj, osip na koži, bol u grudima, opštu slabost, bol u grlu, opstipaciju i bol.

Tokom post-marketingškog praćenja kutani vaskulitis je prijavljen kod pacijenata lečenih filgrastimom.

Mehanizam vaskulitisa kod pacijenata koji primaju filgrastim nije poznat. Učestalost se procenjuje kao nepoznata iz podataka kliničkih ispitivanja.

##### Sweet-ov sindrom

Tokom post-marketingškog praćenja prijavljeni su slučajevi Sweet-ovog sindroma (akutna febrilna dermatiza). Učestalost se procenjuje kao nepoznata iz podataka kliničkih ispitivanja.

##### Neželjena dejstva na plućima

U kliničkim studijama i tokom post-marketingškog 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 fatalni (videti odeljak 4.4).

##### Splenomegalija i ruptura slezine

Tokom primene filgrastima povremeno su prijavljeni slučajevi splenomegalije i rupture slezine. Pojedini slučajevi ruptore slezine imali su fatalan 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 (*rechallenga*), što ukazuje na uzročno-posledičnu povezanost. Filgrastim treba trajno isključiti kod pacijenata kod kojih se jave ozbiljne alergijske reakcije.

Tokom post-marketinškog praćenja, zabeleženi su izolovani slučajevi krize srpastih ćelija kod pacijenata koji boluju od srpaste anemije (videti odeljak 4.4). Učestalost se prema podacima iz kliničkih ispitivanja ocenjuje kao nepoznata.

#### Kožni vaskulitis

Zabeležen je kožni vaskulitis kod pacijenata lečenih filgrastimom.

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

#### Pseudogiht (hondrokalcinoza pirofosfat)

Pseudogiht (hondrokalcinoza pirofosfat) je prijavljen kod pacijenata sa kancerom koji primaju filgrastim, a učestalost iz podataka kliničkih ispitivanja se procenjuje kao nepoznata.

#### Leukocitoza

Leukocitoza (broj leukocita  $> 50 \times 10^9/L$ ) je zabeležena kod 41% zdravih donatora, a prolazna trombocitopenija (broj trombocita  $< 100 \times 10^9/L$ ) nakon primene filgrastima, dok je leukofereza uočena kod 35% donatora.

#### 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 hemioterapiju, što ukazuje na to da ne postoje razlike u farmakokinetici filgrastima koje su vezane za starosnu dob. Jedina potvrđena 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.

#### 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 citotoksičnu hemioterapiju a kliničko iskustvo nije pokazalo razlike u odgovoru na terapiju između starijih i mlađih odraslih pacijenata. Nema dovoljno podataka za procenu primene filgrastima 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](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto: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:** citokini

**ATC šifra:** L03AA02

Lek Accofil je biološki sličan lek. Detaljnije informacije su dostupne na internet stranici Evropske agencije za lekove <http://www.ema.europa.eu>

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 porastom 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. Porast broja neutrofila je dozno zavistan pri primeni preporučenih doza. Neutrofilni stvoreni kao odgovor na filgrastim pokazuju normalnu ili pojačanu funkciju kako je pokazano u testovima hemotoksične i fagocitne funkcije. Nakon završetka terapije filgrastimom, broj cirkulišućih neutrofila se smanjuje za 50% u roku od 1-2 dana i vraća na normalne vrednosti u roku od 1-7 dana.

Primena filgrastima kod pacijenata na citotoksičnoj hemioterapiji dovodi do značajnog smanjenja incidence, težine i dužine trajanja neutropenije i febrilne neutropenije. Terapija filgrastimom značajno smanjuje dužinu trajanja 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. Dužina trajanja povišene telesne temperature nije bila smanjena kod pacijenata koji su primali mijeloablativnu terapiju pre presađivanja koštane srži.

Primena samog filgrastima ili nakon hemioterapije, mobilise hematopoetske progenitorske ćelije u perifernu krv. Ove autologne progenitorske ćelije (PBPCs) iz periferne krvi mogu se sakupiti i dati infuzijom nakon visokih doza citotoksične terapije bilo umesto presađivanja koštane srži ili uz presađivanje koštane srži. Infuzija progenitorskih ćelija (PBPCs) iz periferne krvi 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 nepodržanih trombocita, u poređenju sa alogenom transplantacijom koštane srži.

Jedna retrospektivna Evropska studija koja je procenjivala primenu G-CSF 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.

<b>Relativni rizik (95% CI) od reakcije odbacivanja organa ( GvHD) i smrtnosti povezane s</b>
---

<b>terapijom (TRM)</b> <b>Nakon čega sledi terapija sa G-CSF posle transplantacije koštane srži (BM)</b>					
<b>Publikacije</b>	<b>Period ispitivanja</b>	<b>N</b>	<b>Stepen akutne GvHD II-IV</b>	<b>Hronični GvHD</b>	<b>TRM</b>
<b>Metaanaliza (2003)</b>	1986 - 2001 <sup>a</sup>	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
<b>Evropska retrospektivna studija (2004)</b>	1992 - 2002 <sup>b</sup>	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
<b>Internacionalna retrospektivna studija (2006)</b>	1995 - 2000 <sup>b</sup>	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

<sup>a</sup> Analizu čine studije koje uključuju transplantacije koštane srži (BM) tokom ovog perioda; u nekim studijama je korišćen GM-CSF

<sup>b</sup> Analizu čine pacijenti sa transplantacijom koštane srži tokom ovog perioda

*Primena filgrastima za mobilizaciju progenitorskih ćelija PBPCs iz periferne krvi kod zdravih donatora pre alogene transplantacije progenitorskih ćelija PBPC iz periferne krvi*

Kod zdravih donatora, primena 10 mikrograma/kg/dan primljena supkutano tokom 4-5 uzastopnih dana omogućava prikupljanje  $\geq 4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> ćelija/kg telesne mase primaoca kod većine donatora, nakon dve leukofereze.

*Primena filgrastima kod odraslih 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 HIV virusom, 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, koncentracije 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 koncentracije filgrastima u serumu. Nakon supkutane primene preporučenih doza, koncentracije u serumu se održavaju iznad 10 nanograma /mL u toku 8-16 sati. Volumen distribucije u krvi je u proseku 150 mL/kg.

## **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 spontanog 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 filgrastim, 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 ( $\geq 20$  mikrograma/kg/dan) i blago smanjenje stope preživljavanja (100 mikrograma/kg/dan).

Nisu uočeni efekti filgrastima na fertilitet 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**

Rok upotrebe neotvorenog leka: 36 meseci

Rok upotrebe nakon razblaženja: Hemijska i fizička stabilnost pri upotrebi je dokazana tokom 24 časa pri temperaturi od 2 °C- 8 °C. Sa mikrobiološkog stanovišta, lek treba odmah primeniti. Ako se ne primeni odmah, vreme i uslovi čuvanja pre primene su odgovornost onoga ko lek primenjuje i normalno ne bi trebalo da bude duže od 24 sata, na temperaturi 2 °C- 8 °C, osim ako se razblaživanje ne vrši u kontrolisanim i odgovarajućim aseptičnim uslovima.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

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

Jednokratna izloženost temperaturama zamrzavanja ne utiče negativno na stabilnost leka Accofil. Ako je izloženost leka bila duža od 24 sata 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 °C), 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.  
Za uslove čuvanja razblaženog leka videti odeljak 6.3.

## 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 suhu prirodnu gumu. Svaki injekcioni špric sadrži 0,5 mL rastvora.

Intermedijerno pakovanje je blister u kome je spakovana 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 koncentracije koja je manja od 0,2 Mj. (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 Mj./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 Mj./mL (300 mikrograma/mL) treba primeniti sa 0,2 mL rastvora humanog serumskog albumina (HSA) 200 mg/mL (20%).

Lek ne sadrži konzervans. Zbog mogućeg rizika od mikrobiološke kontaminacije, napunjeni injekcioni špricevi leka Accofil su samo za jednokratnu upotrebu.

Kada se razblažuje sa 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 injiciranja da bi se sprečila povreda od uboda igle. Ova činjenica je bez uticaja na uobičajeno rukovanje špricom. Ravnomerno i polako pritiskajte klip dok celokupna doza ne bude ubrizgana i klip se više ne može pritiskati. Dok još vršite pritisak na klip, izvadite špric. Zaštitni deo igle će se prevući preko igle kada se špric izvuče.

### 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 Mj./0,5 mL, rastvor za injekciju/infuziju u napunjenom injekcionom špricu  
515-01-04588-19-001

Accofil,48 Mj./0,5 mL, rastvor za injekciju/infuziju u napunjenom injekcionom špricu  
515-01-04591-19-001

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

01.02.2021.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Februar, 2021.

Napomena: Ovaj Sažetak karakteristika leka ispravljen je u skladu sa Rešenjem o ispravci br: 515-14-00035-2021-8-003 od 25.03.2021.