

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Accofil 30 mln j./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 60 milionów jednostek (mln j.) (co odpowiada 600 mikrogramom [μg]) filgrastymu.

Każda ampułko-strzykawka zawiera 30 mln j. (co odpowiada 300 mikrogramom filgrastymu w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań lub infuzji).

Filgrastym jest rekombinowanym metionylowanym ludzkim czynnikiem wzrostu kolonii granulocytów wytwarzanym przez *Escherichia coli* (BL21) techniką rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każdy ml roztworu zawiera 50 mg sorbitolu (E420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

Przejrzysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Accofil jest wskazany w celu skrócenia czasu trwania neutropenii i zmniejszenia częstości występowania neutropenii z gorączką u pacjentów otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi z powodu stwierdzonego nowotworu złośliwego (z wyjątkiem przewlekłej białaczki szpikowej i zespołów mielodysplastycznych) oraz w celu skrócenia czasu trwania neutropenii u pacjentów poddanych leczeniu mieloablacyjnemu przed przeszczepieniem szpiku, u których występuje zwiększone ryzyko przedłużonej ciężkiej neutropenii. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Accofil są podobne u dorosłych i dzieci otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi.

Accofil jest wskazany do stosowania w celu mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej (ang. *peripheral blood progenitor cells*, PBPC).

U dzieci lub dorosłych pacjentów z ciężką wrodzoną, cykliczną lub idiopatyczną neutropenią z bezwzględną liczbą neutrofilów (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ oraz ciężkimi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, długotrwałe podawanie produktu leczniczego Accofil jest wskazane w celu zwiększenia liczby neutrofilów i zmniejszenia częstości i czasu trwania objawów związanych z zakażeniem.

Accofil jest wskazany w leczeniu przewlekłej neutropenii (ANC $\leq 1,0 \times 10^9/l$) u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem wirusem HIV, w celu zmniejszenia ryzyka zakażeń bakteryjnych, gdy nie można zastosować innych metod leczenia neutropenii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Accofil należy stosować wyłącznie we współpracy ze specjalistycznym ośrodkiem onkologicznym, posiadającym doświadczenie w leczeniu czynnikiem wzrostu kolonii granulocytów (ang. *granulocyte-colony stimulating factor*, G-CSF) oraz w leczeniu zaburzeń hematologicznych i wyposażonym w odpowiedni sprzęt diagnostyczny. Zabiegi mobilizacji i aferezy należy przeprowadzać we współpracy z ośrodkiem onkologiczno-hematologicznym, posiadającym odpowiednie doświadczenie w tej dziedzinie oraz wyposażonym w sprzęt do prawidłowego monitorowania krwiotwórczych komórek progenitorowych.

Dawkowanie

Chemioterapia lekami cytotoksycznymi

Zalecana dawka filgrastymu wynosi 0,5 mln j./kg mc./dobę (5 mikrogramów/kg mc./dobę). Pierwszej dawki produktu leczniczego Accofil nie należy podawać przed upływem 24 godzin od chemioterapii cytotoksycznej. W randomizowanych badaniach klinicznych substancję stosowano podskórnie w dawce 230 mikrogramów/m²/dobę (4,0 do 8,4 mikrograma/kg/dobę).

Filgrastym należy podawać codziennie, aż do ustąpienia przewidywanego nadiru neutrofilii oraz powrotu ich liczby do wartości prawidłowych. Po chemioterapii stosowanej w leczeniu guzów litych, chłoniaków i białaczek limfatycznych przewiduje się, że czas trwania leczenia spełniający wymienione wyżej kryteria wyniesie do 14 dni. Po indukcji i konsolidacji leczenia ostrej białaczki szpikowej czas trwania leczenia może być znacznie dłuższy (do 38 dni) w zależności od rodzaju, dawki i schematu chemioterapii cytotoksycznej.

U pacjentów otrzymujących chemioterapię cytotoksyczną, zazwyczaj 1 do 2 dni po rozpoczęciu leczenia filgrastymem występuje przemijające zwiększenie liczby neutrofilii. Jednak aby uzyskać trwałą reakcję kliniczną, nie należy przerywać podawania filgrastymu przed ustąpieniem przewidywanego nadiru i powrotem liczby neutrofilii do wartości prawidłowych. Przedwczesne przerwanie leczenia filgrastymem przed osiągnięciem spodziewanego nadiru neutrofilii nie jest zalecane.

Pacjenci otrzymujący leczenie mieloablacyjne poprzedzające przeszczepienie szpiku

Zalecana dawka początkowa filgrastymu wynosi 1,0 mln j./kg mc./dobę (10 mikrogramów/kg mc./dobę). Pierwszą dawkę filgrastymu należy podawać co najmniej 24 godziny po chemioterapii cytotoksycznej i co najmniej 24 godziny po infuzji szpiku kostnego.

Po ustąpieniu nadiru neutrofilii dobową dawkę filgrastymu należy dostosować w zależności od zmian liczby neutrofilii według następującego schematu:

Liczba neutrofilii	Dostosowanie dawki filgrastymu
> 1,0 x 10 ⁹ /L przez 3 kolejne dni	Zmniejszyć do 0,5 mln j. (5 µg/kg mc./dobę
Następnie, jeśli ANC pozostaje > 1,0 x 10 ⁹ /L przez następne 3 kolejne dni	Przerwać podawanie filgrastymu
Jeśli ANC zmniejszy się do < 1,0 x 10 ⁹ /L w okresie leczenia, dawkę filgrastymu należy ponownie zwiększyć zgodnie z podanymi wyżej wskazówkami	

ANC – bezwzględna liczba neurofilii

Stosowanie w celu mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej (ang. *peripheral blood progenitor cells*, PBPC) u pacjentów poddawanych leczeniu mielosupresyjnemu lub mieloablacyjnemu przed przeszczepem autologicznych komórek PBPC

Zalecana dawka filgrastymu w celu mobilizacji PBPC, gdy lek stosowany jest w monoterapii, wynosi 1,0 mln j. (10 µg/kg mc./dobę przez 5-7 kolejnych dni). Czas wykonania leukaferazy: 1 lub 2 zabiegi leukaferazy w 5. i 6. dniu, są często wystarczające. W innych sytuacjach konieczne może być wykonanie dodatkowych zabiegów leukaferazy. Podawanie filgrastymu należy kontynuować aż do

ostatniej leukaferazy.

Zalecana dawka filgrastymu w mobilizacji PBPC po chemioterapii mielosupresyjnej wynosi 0,5 mln j. (5 µg/kg mc./dobę, podawana codziennie począwszy od pierwszego dnia po zakończeniu chemioterapii, aż do ustąpienia przewidywanego nadiru neutrofilii oraz powrotu ich liczby do wartości prawidłowych. Leukaferazę należy przeprowadzić w okresie, gdy ANC zwiększa się z $< 0,5 \times 10^9/L$ do $> 5,0 \times 10^9/L$. U pacjentów, którzy nie byli w przeszłości poddani intensywnej chemioterapii, jednorazowa leukaferaza jest często wystarczająca. W innych sytuacjach zaleca się wykonanie dodatkowych zabiegów leukaferazy.

Stosowanie w mobilizacji PBPCs u zdrowych dawców przed allogenicznym przeszczepem PBPC

W celu mobilizacji PBPC u zdrowych dawców filgrastym należy podawać w dawce 1,0 mln j. (10 µg/kg mc./dobę przez 4-5 kolejnych dni. Leukaferazę należy rozpocząć w 5. dniu i kontynuować do 6. dnia, jeśli jest to konieczne, tak aby możliwe było pobranie 4×10^6 komórek CD34⁺/kg masy ciała biorecy.

Pacjenci z ciężką przewlekłą neutropenią (ang. *severe chronic neutropenia*, SCN)

Neutropenia wrodzona

Zalecana dawka początkowa wynosi 1,2 mln j. (12 µg/kg mc./dobę jako dawka pojedyncza lub dawki podzielone.

Neutropenia idiopatyczna lub cykliczna

Zalecana dawka początkowa wynosi 0,5 mln j. (5 µg/kg mc./dobę jako dawka pojedyncza lub dawki podzielone.

Dostosowanie dawki

Filgrastym należy podawać codziennie w postaci wstrzyknięć podskórnych, aż liczba neutrofilii zwiększy się i będzie się utrzymywać na poziomie większym niż $1,5 \times 10^9/L$. Po uzyskaniu reakcji na leczenie należy ustalić minimalną skuteczną dawkę leku, zapewniającą utrzymanie tego poziomu. Aby utrzymać odpowiednią liczbę neutrofilii konieczne jest długotrwałe, codzienne podawanie leku. Po 1-2 tygodniach leczenia dawkę początkową można podwoić lub zmniejszyć o połowę w zależności od reakcji danego pacjenta na leczenie. Następnie dawkę można indywidualnie dostosowywać co 1-2 tygodnie tak, aby średnia liczba neutrofilii utrzymywała się pomiędzy $1,5 \times 10^9/L$ a $10 \times 10^9/L$. U pacjentów z ciężkimi zakażeniami można rozważyć szybsze zwiększanie dawki. W badaniach klinicznych u 97% pacjentów z reakcją na leczenie pełna odpowiedź wystąpiła po zastosowaniu dawek $\leq 24 \mu\text{g/kg mc./dobę}$. Nie określono bezpieczeństwa długotrwałego podawania filgrastymu w dawkach większych niż $24 \mu\text{g/kg mc./dobę}$ u pacjentów z SCN.

Pacjenci zakażeni wirusem HIV

Odwrócenie neutropenii

Zalecana dawka początkowa filgrastymu to 0,1 mln j. (1 µg/kg mc./dobę i może być zwiększona maksymalnie do 0,4 mln j. (4 µg/kg mc./dobę, gdy liczba neutrofilii osiągnie wartości prawidłowe i może być utrzymana na tym poziomie ($\text{ANC} > 2,0 \times 10^9/L$). W badaniach klinicznych u ponad 90% pacjentów uzyskano odpowiedź na leczenie tymi dawkami, a odwrócenie neutropenii nastąpiło średnio po 2 dniach.

U niewielkiej liczby pacjentów ($< 10\%$) w celu odwrócenia neutropenii konieczne było podanie dawek do 1,0 mln j. (10 µg/kg mc./dobę.

Utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilii

Po odwróceniu neutropenii należy ustalić minimalną skuteczną dawkę pozwalającą na utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilii. Zaleca się dostosowanie dawki początkowej i podawanie co drugą dobę 30 mln j./dobę (300 µg)/dobę. Może być konieczne dalsze dostosowanie dawki w zależności od bezwzględnej liczby neutrofilii w celu utrzymania liczby neutrofilii na poziomie $> 2,0 \times 10^9/L$. W

badaniach klinicznych konieczne było podawanie dawki 30 mln j./dobę (300 µg)/dobę przez 1-7 dni w tygodniu w celu utrzymania wartości ANC >2,0 x 10⁹/L, przy medianie częstości podawania leku wynoszącej 3 dni w tygodniu. W celu utrzymania wartości ANC >2,0 x 10⁹/L może być konieczne długotrwałe podawanie leku.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych z filgrastymem uczestniczyła niewielka liczba pacjentów w podeszłym wieku, jednak nie przeprowadzono specjalnych badań z udziałem tej grupy pacjentów i dlatego nie można podać specyficznych zaleceń dotyczących dawkowania u tych pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Badania z zastosowaniem filgrastymu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby wykazują, że profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny jest podobny jak u pacjentów z prawidłową czynnością tych narządów. W tej sytuacji nie ma konieczności dostosowywania dawki.

Stosowanie u dzieci i młodzieży z SCN i nowotworem złośliwym

Sześćdziesiąt pięć procent pacjentów biorących udział w badaniu SCN było w wieku poniżej 18 lat. Skuteczność leczenia była wyraźna w tej grupie wiekowej, która obejmowała większość pacjentów z wrodzoną neutropenią. Brak było różnic w profilach bezpieczeństwa u pacjentów pediatrycznych wieku dziecięcym leczonych na SCN.

Dane z badań klinicznych prowadzonych z udziałem dzieci i młodzieży wskazują, że bezpieczeństwo stosowania i skuteczność filgrastymu są podobne u dorosłych i dzieci otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi.

Zalecenia dotyczące dawkowania leku u dzieci i młodzieży są takie same jak u dorosłych otrzymujących mielosupresyjną chemioterapię cytotoksyczną.

Sposób podawania

Chemioterapia lekami cytotoksycznymi

Filgrastym można podawać codziennie we wstrzyknięciu podskórnym lub alternatywnie codziennie w 30-minutowej infuzji dożylniej po uprzednim rozcieńczeniu roztworem glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%). Dalsze instrukcje dotyczące rozcieńczania przed infuzją, patrz punkt 6.6. W większości przypadków preferowaną drogą podania jest wstrzyknięcie podskórne. Istnieją pewne dowody pochodzące z badania z zastosowaniem dawki pojedynczej, że podanie dożylnie może skracać czas działania leku. Znaczenie kliniczne tej obserwacji w przypadku podawania dawek wielokrotnych jest niejasne. Wybór drogi podania produktu powinien zależeć od indywidualnej sytuacji klinicznej.

Pacjenci otrzymujący leczenie mieloablacyjne poprzedzające przeszczepienie szpiku

Filgrastym jest podawany w krótkotrwałej infuzji dożylniej przez 30 minut lub w ciągłej infuzji podskórnej lub dożylniej przez 24 godziny, w każdym przypadku po rozcieńczeniu w 20 ml roztworu glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%). Instrukcja rozcieńczenia roztworem glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) przed infuzją, patrz punkt 6.6.

Pacjenci poddawani mobilizacji PBPC

Stosowanie filgrastymu w celu mobilizacji PBPC, gdy lek podawany jest w monoterapii

Filgrastym może być podawany w postaci ciągłego, 24-godzinnego wlewu lub wstrzyknięcia podskórnego. W przypadku wstrzyknięć filgrastym należy rozcieńczyć w 20 ml 5% roztworu glukozy (patrz punkt 6.6).

Stosowanie filgrastymu w mobilizacji PBPC po chemioterapii mielosupresyjnej

Filgrastym należy podawać w postaci wstrzyknięć podskórnych.

Stosowanie filgrastymu w mobilizacji PBPC u zdrowych dawców przed allogenicznym przeszczepem PBPC

Filgrastym należy podawać w postaci wstrzyknięć podskórnych.

Pacjenci z SCN

W przypadku neutropenii wrodzonej, idiopatycznej lub cyklicznej, filgrastym należy podawać w postaci wstrzyknięć podskórnych.

Pacjenci z zakażeniem wirusem HIV

W celu odwrócenia neutropenii i utrzymania prawidłowej liczby neutrofilów u pacjentów z zakażeniem HIV, filgrastym podaje się podskórnie.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikacji czynników wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF), w dokumentacji pacjenta należy wyraźnie zapisać nazwę handlową podawanego produktu leczniczego.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności w poszczególnych wskazaniach

Filgrastymu nie należy stosować w celu zwiększenia dawki chemioterapii lekami cytotoksycznymi poza ustalone schematy dawkowania.

Filgrastymu nie należy podawać pacjentom z ciężką wrodzoną neutropenią, u których rozwinię się białaczka lub występują dowody na ewolucję cytogenetyczną białaczki.

Nadwrażliwość

U pacjentów leczonych filgrastymem obserwowano nadwrażliwość, łącznie z reakcjami anafilaktycznymi na wczesnych lub późniejszych etapach leczenia. U pacjentów z klinicznie istotnymi reakcjami anafilaktycznymi należy trwale zaprzestać leczenia filgrastymem. Filgrastymu nie należy podawać pacjentom z nadwrażliwością na filgrastym lub pegfilgrastym-.

Immunogenność

Tak jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, istnieje możliwość działania immunogennego. Szybkość wytwarzania przeciwciał przeciwko filgrastymowi jest na ogół mała. Występują przeciwciała wiążące czego należy oczekiwać dla wszystkich substancji biologicznych; obecnie nie kojarzy się ich jednak z aktywnością neutralizującą.

Specjalne środki ostrożności u pacjentów z ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML)

Wzrost komórek nowotworowych

G-CSF może pobudzać wzrost komórek szpikowych *in vitro* i podobne działania obserwuje się *in vitro* w przypadku niektórych komórek pozaszpikowych.

Zespół mielodysplastyczny lub przewlekła białaczka szpikowa

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności filgrastymu u pacjentów z zespołem

mielodysplastycznym lub przewlekłą białaczką szpikową. Dlatego filgrastym nie jest wskazany do stosowania w leczeniu tych chorób. Należy zwrócić szczególną uwagę na zróżnicowanie przemiany blastycznej w przewlekłej białaczce szpikowej od przemiany blastycznej w ostrej białaczce szpikowej.

Ostra białaczka szpikowa

Ze względu na ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku u pacjentów z wtórną AML, podczas podawania filgrastymu należy zachować ostrożność. Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności filgrastymu u pacjentów w wieku <55 lat z ostrą białaczką szpikową *de novo* i dobrze rokującymi zmianami cytogenetycznymi [t (8; 21), t (15; 17), i inv (16)].

Inne specjalne środki ostrożności

Osteoporoza

U pacjentów ze współistniejącymi chorobami kości o typie osteoporozy otrzymujących ciągle leczenie filgrastymem przez ponad 6 miesięcy może być wskazane kontrolowanie gęstości kości.

Działania niepożądane dotyczące płuc

Po podawaniu G-CSF zgłaszano występowanie działań niepożądanych dotyczących płuc, zwłaszcza śródmiąższowego zapalenia płuc. Pacjenci z naciekami w płucach lub zapaleniem płuc w niedalekiej przeszłości mogą być w grupie większego ryzyka. Wystąpienie takich objawów płucnych, jak kaszel, gorączka i duszność wraz z objawami radiologicznymi świadczącymi o naciekach w płucach i pogorszeniem czynności płuc mogą świadczyć o rozwijającym się zespole ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (ang. *Adult Respiratory Distress Syndrome, ARDS*). W takich przypadkach należy przerwać podawanie filgrastymu i zastosować odpowiednie leczenie.

Zespół nieszczelności naczyń włosowatych

Wystąpienie zespołu nieszczelności naczyń włosowatych zostało zaobserwowane po podaniu czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i charakteryzuje się on hipoalbuminemią, obrzękiem i hemokoncentracją (zwiększeniem liczby erytrocytów). Pacjenci, u których wystąpiły objawy zespołu nieszczelności naczyń włosowatych, powinni być poddani uważnej obserwacji i standardowemu leczeniu objawowemu, które może się wiązać również z koniecznością intensywnej terapii (patrz punkt 4.8).

Kłębuszkowe zapalenie nerek

U pacjentów otrzymujących filgrastym i pegfilgrastym zgłaszano występowanie kłębuszkowego zapalenia nerek. Na ogół kłębuszkowe zapalenie nerek ustępowało po zmniejszeniu dawki filgrastymu i pegfilgrastymu lub po zaprzestaniu ich podawania. Zaleca się monitorowanie wyników badania moczu.

Szczególne środki ostrożności u pacjentów z nowotworami złośliwymi

Splenomegalia i pęknięcie śledziona

Rzadko obserwowano przypadki splenomegalji oraz pęknięcia śledziona po podaniu filgrastymu. Niektóre przypadki pęknięcia śledziona były śmiertelne. Osoby przyjmujące filgrastym, które zgłaszają ból w górnym obszarze lewej strony jamy brzusznej i (lub) nadbrzusza należy poddać ocenie w poszukiwaniu powiększenia lub pęknięcia śledziona. Zaobserwowano, że zmniejszenie dawki filgrastymu spowalnia lub zatrzymuje powiększanie się śledziona u pacjentów z ciężką przewlekłą neutropenią, a u 3% pacjentów konieczna jest splenektomia.

Leukocytoza

U mniej niż 5% pacjentów otrzymujących filgrastym w dawkach większych niż 0,3 mln j./kg mc./dobę (3 µg/kg mc./dobę) obserwowano liczbę białych krwinek wynoszącą 100 x 10⁹/L lub więcej. Nie zgłaszano działań niepożądanych związanych bezpośrednio z leukocytozą tego stopnia. Biorąc jednak pod uwagę ryzyko związane z ciężką leukocytozą, podczas leczenia filgrastymem należy regularnie oznaczać liczbę białych krwinek. Jeśli liczba leukocytów będzie większa niż 50 x 10⁹/L po wystąpieniu przewidywanego nadiru, należy natychmiast przerwać podawanie filgrastymu. Jednak w okresie podawania filgrastymu w celu mobilizacji PBPC, należy

przerwać podawanie filgrastymu lub zmniejszyć jego dawkę, jeśli liczba leukocytów będzie większa niż $> 70 \times 10^9/L$.

Ryzyko związane ze zwiększeniem dawki chemioterapii

Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów otrzymujących chemioterapię w dużych dawkach, ponieważ nie wykazano, by takie postępowanie dało lepsze wyniki leczenia nowotworu, a zwiększenie dawki chemioterapeutyków może prowadzić do nasilenia działań toksycznych, w tym dotyczących serca, płuc, układu nerwowego i skóry (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego poszczególnych chemioterapeutyków).

Wpływ chemioterapii na erytrocyty i trombocyty

Leczenie filgrastymem w monoterapii nie wyklucza wystąpienia małopłytkowości i niedokrwistości wywołanych stosowaniem chemioterapii substancjami o działaniu mielosupresyjnym. Ze względu na możliwość zwiększenia dawki chemioterapii (np. otrzymywania pełnych dawek zgodnie z zaleconym schematem dawkowania) u pacjenta może zwiększać się ryzyko trombocytopenii i niedokrwistości. Zaleca się regularne kontrolowanie liczby płytek krwi i hematokrytu. Należy zachować szczególną ostrożność podczas monoterapii lub leczenia skojarzonego lekami chemioterapeutycznymi, o których wiadomo, że wywołują ciężką małopłytkowość.

Wykazano, że zastosowanie komórek progenitorowych krwi obwodowej zmobilizowanych filgrastymem zmniejsza nasilenie i czas trwania trombocytopenii po chemioterapii mielosupresyjnej lub mieloablacyjnej.

Inne specjalne środki ostrożności

Nie zbadano działania filgrastymu u pacjentów ze znacznie zmniejszoną liczbą mieloidalnych komórek progenitorowych. Filgrastym działa głównie na prekursorów neutrofilii, powodując zwiększenie liczby neutrofilii. Dlatego u pacjentów ze zmniejszoną liczbą prekursorów neutrofilii reakcja na leczenie może być słabsza (np. u osób otrzymujących intensywną radioterapię lub chemioterapię, lub u pacjentów z naciekami nowotworowymi szpiku).

U pacjentów otrzymujących chemioterapię w dużych dawkach przed przeszczepem zgłaszano niekiedy zaburzenia naczyń, w tym chorobę zarostową żył i zaburzenia objętości płynów.

Zgłaszano przypadki wystąpienia choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (ang. *Graft versus Host Disease*, GvHD) i zgonów u pacjentów otrzymujących G-CSF po allogenicznym przeszczepie szpiku kostnego (patrz punkt 4.8 i 5.1).

Zwiększenie aktywności krwiotwórczej szpiku w odpowiedzi na leczenie czynnikiem wzrostu było związane z przemijającymi nieprawidłowymi wynikami obrazowania kości. Należy brać to pod uwagę podczas interpretowania wyników badań obrazowych kości.

Specjalne środki ostrożności u pacjentów poddawanych mobilizacji PBPC

Mobilizacja PBPC

Brak prospektywnych, randomizowanych badań porównujących dwie zalecane metody mobilizacji (filgrastym w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią lekami mielosupresyjnymi) w tej samej populacji pacjentów. Stopień zróżnicowania pomiędzy poszczególnymi pacjentami oraz pomiędzy wynikami badań laboratoryjnych komórek CD34⁺ utrudnia bezpośrednie porównanie wyników różnych badań. Z tego względu trudno jest zalecić optymalną metodę. Wybór metody mobilizacji należy rozważyć w kontekście ogólnych celów leczenia dla danego pacjenta.

Wcześniejsze leczenie produktami cytotoksycznymi

U pacjentów, którzy wcześniej przebyli bardzo intensywne leczenie mielosupresyjne, może nie występować wystarczająca mobilizacja komórek PBPC, umożliwiająca uzyskanie zalecanej minimalnej liczby komórek ($2,0 \times 10^6$ komórek CD34⁺/kg) lub przyspieszenia regeneracji płytek krwi w tym samym stopniu.

Niektóre leki cytotoksyczne wykazują szczególne działanie toksyczne na pulę krwiotwórczych komórek progenitorowych i mogą negatywnie wpływać na mobilizację komórek progenitorowych. Leki, takie jak melfalan, karmustyna (BCNU) i karboplatyna, podawane przez dłuższy czas przed próbami mobilizacji komórek progenitorowych, mogą zmniejszać liczbę tych komórek. Wykazano jednak, że podawanie melfalanu, karboplatyny lub karmustyny (BCNU) razem z filgrastymem powoduje skuteczną mobilizację komórek progenitorowych. Jeśli przewiduje się przeszczep komórek progenitorowych krwi obwodowej zaleca się, by zabieg mobilizacji komórek macierzystych planować na wczesnym etapie leczenia pacjenta. U tych pacjentów należy zwrócić szczególną uwagę na liczbę mobilizowanych komórek progenitorowych przed zastosowaniem chemioterapii w dużych dawkach. Jeśli liczba komórek progenitorowych jest niewystarczająca, zgodnie z podanymi wyżej kryteriami, należy rozważyć alternatywne metody leczenia bez udziału komórek progenitorowych.

Ocena liczby komórek progenitorowych

Podczas oceny liczby pobranych komórek progenitorowych u pacjentów leczonych filgrastymem należy zwrócić szczególną uwagę na metodę oceny ilościowej. Wyniki analizy liczby komórek CD34⁺ metodą cytometrii przepływowej różnią się w zależności od dokładności zastosowanej metody liczenia komórek i dlatego zalecenia dotyczące liczby komórek ustalone na podstawie wyników badań uzyskanych w innych laboratoriach należy interpretować z zachowaniem ostrożności.

Analiza statystyczna związku pomiędzy liczbą przeszczepionych komórek CD34⁺ a szybkością regeneracji płytek krwi po chemioterapii w dużych dawkach wskazuje na istnienie złożonej, lecz ciągłej zależności.

Zalecenie minimalnej liczby $\geq 2,0 \times 10^6$ komórek CD34⁺/kg zostało sformułowane na podstawie opublikowanych wyników doświadczeń opisujących zadowalającą odnowę hematologiczną. Uzyskanie większej liczby komórek niż to minimum wydaje się korelować z szybszą regeneracją, a mniejszej liczby - z wolniejszą regeneracją.

Specjalne środki ostrożności u zdrowych dawców poddanych mobilizacji komórek progenitorowych krwi obwodowej

Mobilizacja PBPC nie zapewnia bezpośrednich korzyści klinicznych dla zdrowych dawców i należy ją rozważyć wyłącznie w przypadku allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych.

Mobilizację PBPC należy rozważyć wyłącznie u dawców, którzy spełniają prawidłowe kliniczne i laboratoryjne kryteria dla dawców komórek macierzystych. Należy zwrócić szczególną uwagę na wyniki badań hematologicznych i choroby zakaźne. Nie oceniono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności filgrastymu u zdrowych dawców w wieku poniżej 16 lat lub powyżej 60 lat.

Małopłytkowość

U pacjentów przyjmujących filgrastym bardzo często obserwowano małopłytkowość. W związku z tym należy bardzo dokładnie monitorować ilość płytek krwi.

U 35% badanych pacjentów obserwowano przemijającą małopłytkowość (płytki krwi $< 100 \times 10^9/L$) po podaniu filgrastymu i wykonaniu leukaferozy. Wśród tych pacjentów zgłoszono dwa przypadki, w których liczba płytek krwi wyniosła $< 50 \times 10^9/L$, co przypisywano zabiegowi leukaferozy. Jeśli konieczne jest wykonanie więcej niż jednego zabiegu leukaferozy, należy zwrócić szczególną uwagę na dawców z liczbą płytek krwi $< 100 \times 10^9/L$ przed wykonaniem leukaferozy; w zasadzie leukaferozy nie należy przeprowadzać, jeśli liczba płytek krwi wynosi $< 75 \times 10^9/L$.

Leukaferozy nie należy wykonywać u dawców, którzy przyjmują leki przeciwzakrzepowe ani u osób, u których stwierdzono zaburzenia hemostazy. Podawanie filgrastymu należy przerwać lub zmniejszyć jego dawkę, jeśli liczba białych krwinek zwiększy się do wartości $> 70 \times 10^9/L$. Dawców otrzymujących czynniki wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) w celu mobilizacji PBPC należy kontrolować do czasu powrotu do normy parametrów hematologicznych.

U zdrowych dawców po zastosowaniu G-CSF obserwowano przemijające zmiany cytogenetyczne.

Znaczenie tych zmian nie jest znane. Nie można jednak wykluczyć ryzyka pobudzenia złośliwego klonu mieloidalnego. Zaleca się, by ośrodek wykonujący aferezę prowadził systematyczną rejestrację i monitorowanie dawców komórek macierzystych przynajmniej przez 10 lat, kontrolując w ten sposób długoterminowe bezpieczeństwo stosowania.

Po podaniu G-CSF u zdrowych dawców i pacjentów obserwowano często, chociaż na ogół przebiegające bezobjawowo powiększenie śledziony i rzadko pęknięcie śledziony. Niektóre przypadki pęknięć śledziony kończyły się zgonem. Dlatego należy starannie monitorować wielkość śledziony (np. podczas badania klinicznego, badaniem ultrasonograficznym). Należy wziąć pod uwagę możliwość pęknięcia śledziony u dawców i (lub) pacjentów zgłaszających ból w lewej górnej części brzucha lub w górnej części ramienia.

U zdrowych dawców często obserwowano duszność, a także inne działania niepożądane dotyczące płuc (krwioplucie, krwotok płucny, nacieki w płucach oraz niedotlenienie krwi), które obserwowano niezbyt często. W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia działań niepożądanych dotyczących płuc należy rozważyć przerwanie leczenia filgrastymem oraz udzielić odpowiedniej pomocy medycznej.

Specjalne środki ostrożności u biorców allogenicznych PBPC zmobilizowanych filgrastymem

Obecnie dostępne dane wskazują, że interakcje immunologiczne pomiędzy allogenicznym przeszczepem PBPC a biorcą mogą mieć związek ze zwiększonym – w porównaniu do przeszczepu szpiku kostnego – ryzykiem ostrej i przewlekłej choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” GvHD.

Specjalne środki ostrożności u pacjentów z SCN

Morfologia krwi

U pacjentów przyjmujących filgrastym często obserwowano małopłytkowość. Należy ściśle kontrolować liczbę płytek krwi, zwłaszcza w pierwszych kilku tygodniach leczenia filgrastymem. Jeśli u pacjenta wystąpi małopłytkowość, tzn. utrzymujące się zmniejszenie liczby płytek krwi do wartości $< 100\ 000/\text{mm}^3$, należy rozważyć czasowe przerwanie podawania filgrastymu lub zmniejszenie jego dawki.

Występują również inne zmiany dotyczące komórek krwi, w tym niedokrwistość i przemijające zwiększenie liczby komórek progenitorowych mieloidalnych, co powoduje konieczność ścisłej kontroli liczby komórek.

Przekształcenie w białaczkę lub zespół mielodysplastyczny

Należy zachować szczególną ostrożność podczas diagnozowania ciężkich przewlekłych neutropenii, różnicując je od innych zaburzeń układu krwiotwórczego, takich jak niedokrwistość aplastyczna, mielodysplazja i białaczka szpikowa. Przed leczeniem należy wykonać pełną morfologię krwi z rozmazem i określeniem liczby płytek oraz mielogram i badanie kariotypu.

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z SCN leczonych filgrastymem odnotowano niewielką częstość występowania (około 3%) zespołów mielodysplastycznych (ang. *myelodysplastic syndromes*, MDS) lub białaczki. Obserwacja ta dotyczyła wyłącznie pacjentów z wrodzoną neutropenią. MDS i białaczki są naturalnym powikłaniem choroby podstawowej, a ich związek z leczeniem filgrastymem jest niepewny. W podgrupie około 12% pacjentów z prawidłowym wynikiem badań cytogenetycznych przed rozpoczęciem leczenia, powtórne rutynowe badanie wykazało nieprawidłowości, w tym monosomię 7. Jeśli u pacjentów z SCN badania wykażą nieprawidłowości cytogenetyczne, należy dokonać uważnej oceny ryzyka względem korzyści związanych z kontynuowaniem leczenia filgrastymem; podawanie filgrastymu należy przerwać, jeśli wystąpi MDS lub białaczka. Obecnie nie jest jasne, czy długotrwałe leczenie pacjentów z SCN predysponuje do wystąpienia nieprawidłowości cytogenetycznych, przejścia w MDS lub białaczkę. Zaleca się regularne morfologiczne i cytogenetyczne badania szpiku kostnego (co około 12 miesięcy).

Inne specjalne środki ostrożności

Należy wykluczyć takie przyczyny przemijającej neutropenii, jak zakażenia wirusowe.

Po podaniu filgrastymu bardzo często obserwowano przypadki splenomegalii, a przypadki pęknięcia śledziony obserwowano często. Osoby przyjmujące filgrastym, które zgłaszają ból w górnym obszarze lewej strony jamy brzusznej i (lub) nadbrzusza należy poddać ocenie w poszukiwaniu powiększenia lub pęknięcia śledziony.

Splenomegalia jest bezpośrednim następstwem leczenia filgrastymem. Udokumentowano palpacyjnie wyczuwalne powiększenie śledziony u trzydziestu jeden procent (31%) pacjentów biorących udział w badaniach. Zwiększenie objętości, mierzonej w badaniach radiograficznych, występowało na wczesnym etapie leczenia filgrastymem, a podczas późniejszego okresu leczenia osiągało plateau. Zmniejszenie dawki powodowało spowolnienie lub zatrzymanie dalszego powiększania śledziony, a u 3% pacjentów konieczne było wykonanie splenektomii. Należy regularnie oceniać wielkość śledziony. Badanie palpacyjne jamy brzusznej powinno być wystarczające dla wykrycia nieprawidłowego powiększenia śledziony.

U pacjentów często występował krwimocz, a u niewielkiej liczby pacjentów – białkomocz. Z tego względu należy regularnie wykonywać badanie moczu.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u noworodków i pacjentów z neutropenią autoimmunologiczną.

Specjalne środki ostrożności u pacjentów zakażonych wirusem HIV

Po podaniu filgrastymu często obserwowano przypadki splenomegalii. Osoby przyjmujące filgrastym, które zgłaszają ból w górnym obszarze lewej strony jamy brzusznej i (lub) nadbrzusza należy poddać ocenie w poszukiwaniu powiększenia lub pęknięcia śledziony.

Morfologia krwi

Należy ściśle kontrolować ANC, zwłaszcza podczas kilku pierwszych tygodni leczenia filgrastymem. U niektórych pacjentów następuje bardzo szybka reakcja na leczenie, ze znacznym zwiększeniem liczby neutrofilów po podaniu początkowej dawki filgrastymu. Zaleca się, by przez pierwsze 2-3 dni podawania filgrastymu codziennie oznaczać ANC. W późniejszym okresie zaleca się, by ANC było oznaczane co najmniej dwa razy w tygodniu przez pierwsze dwa tygodnie, a następnie raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie w okresie leczenia podtrzymującego. Podczas stosowania przerywanych dawek wynoszących 30 mln j. (300 mikrogramów) filgrastymu na dobę mogą z czasem wystąpić znaczne wahania ANC. Aby stwierdzić wartości minimalne lub nadir ANC u danego pacjenta, zaleca się pobieranie krwi do badań bezpośrednio przed podaniem zaplanowanej dawki filgrastymu.

Ryzyko związane ze zwiększeniem dawki leków mielosupresyjnych

Leczenie filgrastymem w monoterapii nie wyklucza wystąpienia trombocytopenii i niedokrwistości wywołanych przyjmowaniem leków mielosupresyjnych. Ze względu na możliwość podawania większych dawek lub większej liczby tych produktów leczniczych podczas leczenia filgrastymem u pacjenta może zwiększać się ryzyko małopłytkowości i niedokrwistości. Zaleca się regularne kontrolowanie morfologii krwi (patrz wyżej).

Zakażenia i nowotwory złośliwe powodujące mielosupresję

Neutropenia może być spowodowana naciekaniami szpiku przez zakażenia oportunistyczne, takie jak zakażenia wywołane przez *Mycobacterium avium complex* lub przez nowotwory złośliwe, takie jak chłoniaki. U pacjentów z zakażeniami lub nowotworami złośliwymi naciekającymi szpik kostny, oprócz podawania filgrastymu w leczeniu neutropenii należy rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia choroby podstawowej. Nie określono w dobrym stopniu wpływu filgrastymu na neutropenię wywołaną zakażeniami lub nowotworami złośliwymi naciekającymi szpik kostny.

Specjalne środki ostrożności u pacjentów z cechą sierpowatokrwinkowości i niedokrwistością sierpowatokrwinkową

U pacjentów z cechą sierpowatokrwinkowości lub niedokrwistością sierpowatokrwinkową zgłaszano

występowanie przełomów sierpowatokrwinkowych, prowadzących w niektórych przypadkach do zgonu. Lekarze powinni starannie rozważyć zastosowanie filgrastymu u pacjentów z cechą sierpowatokrwinkowości lub niedokrwistością sierpowatokrwinkową, a decyzję podjąć po dokonaniu uważnej oceny potencjalnego ryzyka względem korzyści.

Wszyscy pacjenci

Produkt leczniczy Accofil zawiera sorbitol (E420) jako substancję pomocniczą w stężeniu wynoszącym 50 mg/ml. Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy (HFI, ang. Hereditary fructose intolerance) nie mogą przyjmować tego produktu, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Niemowlęta i małe dzieci (poniżej 2. roku życia) mogą jeszcze nie mieć zdiagnozowanej dziedzicznej nietolerancji fruktozy (HFI). Leki (zawierające sorbitol/fruktozę) podawane dożylnie mogą zagrażać życiu i powinny być przeciwwskazane w tej populacji, chyba że istnieje wyjątkowa potrzeba kliniczna lub brak jest dostępnej alternatywy leczenia.

Przed podaniem tego produktu leczniczego od każdego pacjenta powinna być zebrana szczegółowa historia dotycząca symptomów HFI.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, tzn. lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Osłonka na igłę w ampułko-strzykawce zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu), która może powodować reakcje alergiczne.

Zgłaszano zapalenie aorty po podaniu czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) zdrowym ochotnikom i pacjentom z nowotworami złośliwymi. Zaobserwowane objawy obejmują gorączkę, ból brzucha, złe samopoczucie, ból pleców i zwiększenie wartości markerów zapalenia (np. białko C-reaktywne i liczba białych krwinek). W większości przypadków zapalenie aorty zdiagnozowano za pomocą tomografii komputerowej i zwykle ustępowało ono po odstawieniu G-CSF. Patrz także punkt 4.8.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie określono ostatecznie bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności filgrastymu podawanego w tym samym dniu co chemioterapia cytotoksyczna o działaniu mielosupresyjnym. Biorąc pod uwagę wrażliwość szybko dzielących się komórek mieloidalnych na chemioterapię cytotoksyczną o działaniu mielosupresyjnym, nie zaleca się stosowania filgrastymu w okresie od 24 godzin przed rozpoczęciem i do 24 godzin po zakończeniu chemioterapii. Wstępne dane pochodzące od niewielkiej liczby pacjentów leczonych jednocześnie filgrastymem i 5-fluorouracylem wskazują, że może dojść do nasilenia neutropenii.

Dotychczas nie przeprowadzono jeszcze badań klinicznych dotyczących możliwych interakcji z innymi krwiotwórczymi czynnikami wzrostu i cytokinami.

Lit sprzyja uwalnianiu neutrofilów i dlatego może nasilać działanie filgrastymu. Chociaż nie przeprowadzono jeszcze formalnych badań nad tą interakcją, brak dowodów na jej szkodliwość.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania filgrastymu u kobiet w ciąży. Obserwowano zwiększoną częstość występowania utraty zarodków u królików po podaniu wysokich wielokrotności ekspozycji klinicznej oraz w warunkach toksyczności dla matki (patrz punkt 5.3). Istnieją doniesienia w literaturze o przenikaniu filgrastymu przez łożysko u kobiet w ciąży. Stosowanie filgrastymu w okresie ciąży nie jest zalecane.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy filgrastym lub jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla karmionego piersią dziecka. Konieczne jest podjęcie decyzji o zaprzestaniu karmienia piersią lub zaprzestaniu/wstrzymaniu leczenia filgrastymem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia matki.

Płodność

Filgrastym nie wpłynął na płodność ani zdolność reprodukcyjną samców i samic szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Accofil może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Po podaniu produktu Accofil mogą u pacjenta wystąpić zawroty głowy (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najpoważniejsze działania niepożądane mogące wystąpić podczas leczenia filgrastymem obejmują: reakcję anafilaktyczną, ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczące płuc (w tym śródmiąższowe zapalenie płuc i ARDS), zespół nieszczelności naczyń włosowatych, ciężką splenomegalię lub pęknięcie śledziony, transformację do zespołu mielodysplastycznego lub białaczki u pacjentów z SCN, GvHD u pacjentów poddawanych alogenicznemu przeszczepieniu szpiku kostnego lub przeszczepieniu komórek progenitorowych krwi obwodowej oraz przełom sierpowatokrwinkowy u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to gorączka, bóle mięśniowo-kostne (w tym bóle kości, bóle dolnego odcinka kręgosłupa, bóle stawów, bóle mięśni, bóle kończyn, bóle mięśniowo-kostne, bóle mięśniowo-kostne w obrębie klatki piersiowej, bóle szyi), niedokrwistość, wymioty i nudności. W badaniach klinicznych u pacjentów z chorobą nowotworową bóle mięśniowo-kostne były łagodne lub umiarkowane u 10% a ciężkie u 3% pacjentów.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Dane w tabelach poniżej opisują działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych i w zgłoszeniach spontanicznych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Ocena działań niepożądanych uwzględnia następujące dane dotyczące częstości występowania:

Bardzo często: $\geq 1/10$

Często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Niezbyt często: $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$

Rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$

Bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$

Nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane					
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Sepsa Zapalenie oskrzeli Zakażenie górnych dróg oddechowych Zakażenie układu moczowego				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość Niedokrwistość ^c	Splenomegalia ^a Zwiększenie stężenia hemoglobiny ^c	Leukocytoza ^a	Pęknięcie śledziony ^a Niedokrwistość sierpowatokrwiowa z przełomem		
Zaburzenia układu immunologicznego			Choroba „przeszczep przeciwko gospodarzowi” ^b Nadwrażliwość na lek ^a Nadwrażliwość	Reakcja anafilaktyczna		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie łaknienia ^a Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi	Hiperurykemia Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	Zmniejszenie stężenia glukozy we krwi Dna rzekoma ^a (Chondrokalcynoza / Osteopatia pirofosforanowa) Zaburzenia wolemii		
Zaburzenia psychiczne		Bezsenność				
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy ^a	Zawroty głowy Niedoczulica Parestezje				

Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie tętnicze Nadciśnienie tętnicze	Choroba zarostowa żył ^d	Zespół nieszczelności naczyń włosowatych ^a , Zapalenie aorty		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel ^a Duszność	Krwioplucie Duszność Kaszel ^a Ból jamy ustnej i gardła ^{a,c} Krwotok z nosa	Zespół ostrej niewydolności oddechowej ^a Niewydolność oddechowa ^a Obrzęk płuc ^a Śródmiąższowa choroba płuc ^a Nacieki w płucach ^a Krwotok płucny Niedotlenienie			
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka ^{a,e} Wymioty ^{a,e} Nudności ^a	Zaparcia ^e Ból w jamie ustnej				
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi Hepatomegalia	Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie ^a	Wysypka ^a Rumień	Wysypka plamistogrudkowa	Zespół Sweeta (ostra gorączkowa dermataza neutrofilowa) Zapalenie naczyń krwionośnych skóry ^a		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśniowo-szkieletowy ^c	Bolesne skurcze mięśni	Osteoporoza	Zmniejszenie gęstości tkanki kostnej Nasilenie objawów reumatoidalnego zapalenia stawów		

Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Ból podczas oddawania moczu Krwiomocz	Białkomocz	Nieprawidłowe parametry moczu Kłębuszkowe zapalenie nerek		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie ^a Zapalenie błony śluzowej ^a Gorączka	Ból w klatce piersiowej ^a Osłabienie ^a Złe samopoczucie ^e Ból ^a Obrzęki obwodowe ^e	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Reakcja poprzetoczeniowa ^e				

^a Patrz punkt 4.8 – Opis wybranych działań niepożądanych leku

^b Zgłaszano przypadki wystąpienia GvHD i zgonów u pacjentów po allogenicznym przeszczepie szpiku kostnego (patrz punkt 4.8 – Opis wybranych działań niepożądanych leku)

^c Obejmuje ból kości, ból pleców, ból stawów, ból mięśni, ból kończyn, ból mięśniowo-szkieletowy, mięśniowo-szkieletowy ból w klatce piersiowej, ból karku

^d Przypadki obserwowano po wprowadzeniu filgrastymu do obrotu u pacjentów poddawanych przeszczepowi szpiku kostnego lub mobilizacji PBPC

^e Zdarzenia niepożądane występujące z większą częstością u pacjentów leczonych filgrastymem niż u pacjentów otrzymujących placebo i będące następstwem choroby podstawowej (nowotworu złośliwego) lub chemioterapii

Opis wybranych działań niepożądanych

GvHD

Zgłaszano przypadki wystąpienia GvHD i zgonów u pacjentów otrzymujących G-CSF po allogenicznym przeszczepie szpiku kostnego (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Zespół nieszczelności naczyń włosowatych

Po wprowadzeniu leku do obrotu zanotowano przypadki zespołu nieszczelności naczyń krwionośnych występujące w połączeniu z zastosowaniem czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów. Zasadniczo pojawiły się one u pacjentów cierpiących na zaawansowane postacie schorzeń nowotworowych, sepsę, poddawanych chemioterapii przy użyciu kilku leków lub aferezie (patrz punkt 4.4).

W randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, filgrastym nie zwiększał częstości występowania działań niepożądanych związanych z chemioterapią cytotoksyczną. W tych badaniach klinicznych do działań niepożądanych zgłaszanych z równą częstością występowania u pacjentów z nowotworem złośliwym otrzymujących filgrastym i chemioterapię oraz placebo i chemioterapię należały nudności i wymioty, łysienie, biegunka, uczucie zmęczenia, brak apetytu, zapalenie błony śluzowej, ból głowy, kaszel, wysypka skórna, ból w klatce piersiowej, uogólnione osłabienie, ból gardła, zaparcia i ból.

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano występowanie zapalenia naczyń krwionośnych skóry u pacjentów leczonych filgrastymem. Mechanizm zapalenia naczyń u pacjentów otrzymujących filgrastym jest nieznan. Oszacowana na podstawie danych z badań klinicznych częstość występowania to niezbyt często.

Zespół Sweeta

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki występowania zespołu Sweeta (ostrej dermatozy z gorączką). Oszacowana na podstawie danych z badań klinicznych częstość występowania to niezbyt często.

Zdarzenia niepożądane dotyczące płuc

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano występowanie działań niepożądanych dotyczących płuc, w tym śródmiąższową chorobę płuc, obrzęk płuc i nacieki w płucach, w niektórych przypadkach prowadzące do wystąpienia niewydolności oddechowej lub zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), które mogą prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.4).

Splenomegalia i pęknięcie śledziony

Przypadki splenomegalii oraz pęknięcia śledziony po podaniu filgrastymu obserwowano rzadko. Niektóre przypadki pęknięcia śledziony były śmiertelne (patrz punkt 4.4).

Nadwrażliwość

Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne, wysypka, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, duszność i niedociśnienie tętnicze występowały po rozpoczęciu leczenia lub podczas trwania leczenia zarówno w badaniach klinicznych, jak i po wprowadzeniu leku do obrotu. Zgłoszenia tych działań były w zasadzie częstsze po podaniu dożylnym. W niektórych przypadkach nawrót objawów obserwowano po ponownym podaniu leku, co sugeruje związek przyczynowy. Filgrastym należy ostatecznie odstawić u pacjentów z ciężką reakcją alergiczną.

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano pojedyncze przypadki przełomów sierpowatokrwinkowych u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową (patrz punkt 4.4). Szacowana na podstawie danych z badań klinicznych częstość występowania to niezbyt często.

Zapalenie naczyń skóry

U pacjentów leczonych filgrastymem opisywano przypadki zapalenia naczyń skóry. Patomechanizm zapalenia naczyń u pacjentów otrzymujących filgrastym nie jest znany. Podczas długotrwałego stosowania filgrastymu zapalenie naczyń skóry opisywano u 2% pacjentów z SCN.

Dna rzekoma (chondrokalcynoza / osteopatia pirofosforanowa)

U pacjentów z nowotworem złośliwym, leczonych filgrastymem, zgłaszano występowanie dny rzekomej, a częstość występowania oszacowana na podstawie danych z badań klinicznych to niezbyt często.

Leukocytoza

U 41% dawców obserwowano leukocytozę (liczba białych krwinek $> 50 \times 10^9/L$), a przemijającą małopłytkowość (liczba płytek $< 100 \times 10^9/L$) po leczeniu filgrastymem i wykonaniu leukaferazy obserwowano u 35% dawców.

Dzieci i młodzież

Dane z badań klinicznych prowadzonych z udziałem dzieci i młodzieży wskazują, że bezpieczeństwo stosowania i skuteczność filgrastymu są podobne u dorosłych i dzieci otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi, co wskazuje na brak związanych z wiekiem różnic w farmakokinetyce filgrastymu. Jedynym konsekwentnie zgłaszanym działaniem niepożądanym był ból mięśniowo-szkieletowy, co nie różni się od doświadczenia u dorosłych pacjentów. Brak jest wystarczających danych, aby dokonać dalszej oceny zastosowania filgrastymu u pacjentów w wieku dziecięcym.

Inne specjalne populacje

Stosowanie w geriatricii

Brak ogólnych różnic w bezpieczeństwie stosowania i skuteczności leku u pacjentów w wieku

powyżej 65 lat, w porównaniu do młodszych dorosłych (> 18 lat) pacjentów otrzymujących chemioterapię cytotoksyczną. Doświadczenie kliniczne nie wykazało różnic w odpowiedziach na leczenie między starszymi i młodszymi pacjentami dorosłymi. Nie ma wystarczających danych do oceny stosowania produktu leczniczego Accofil u pacjentów w podeszłym wieku w innych zarejestrowanych wskazaniach tego leku.

SCN u dzieci i młodzieży

Przypadki zmniejszenia gęstości kości i osteoporozy odnotowano u dzieci i młodzieży z ciężką przewlekłą neutropenią otrzymujących długotrwałe leczenie filgrastymem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie określono skutków przedawkowania produktu leczniczego Accofil. Przerwanie leczenia filgrastymem powoduje zazwyczaj 50% zmniejszenie liczby neutrofilów krążących w ciągu 1-2 dni, a następnie powrót do normy w ciągu 1-7 dni.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: immunostymulanty, czynniki stymulujące tworzenie kolonii komórkowych, kod ATC: L03AA02

Accofil jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Działanie farmakodynamiczne

Ludzki czynnik wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) jest glikoproteina regulującą wytwarzanie i uwalnianie neutrofilów ze szpiku kostnego. Accofil zawierający r-metHuG-CSF (filgrastym) powoduje znaczne zwiększenie liczby neutrofilów we krwi obwodowej w ciągu 24 godzin, z niewielkim zwiększeniem liczby monocytów. U niektórych pacjentów z SCN filgrastym może również wywoływać niewielkie zwiększenie liczby krążących granulocytów eozynofili i bazofilów w stosunku do wartości początkowych; u niektórych z tych pacjentów już przed leczeniem może wystąpić eozynofilia lub bazofilia. W zalecanym zakresie dawek zwiększenie liczby neutrofilów zależy od dawki. Neutrofile wytwarzane w odpowiedzi na leczenie filgrastymem wykazują prawidłową lub zwiększoną aktywność, co wykazały badania chemotaksji i fagocytozy. Po zakończeniu leczenia filgrastymem liczba krążących neutrofilów zmniejsza się o 50% w ciągu 1 do 2 dni, a następnie wraca do wartości prawidłowych w ciągu 1 do 7 dni.

Zastosowanie filgrastymu u pacjentów otrzymujących chemioterapię cytotoksyczną prowadzi do znacznego zmniejszenia częstości występowania, nasilenia i czasu trwania neutropenii i neutropenii z gorączką. Leczenie filgrastymem znacznie skraca czas trwania neutropenii z gorączką, ogranicza stosowanie antybiotyków i skraca hospitalizację po chemioterapii indukcyjnej w ostrej białaczce szpikowej lub po leczeniu mieloablacyjnym poprzedzającym przeszczep szpiku kostnego. Nie dotyczy to zmniejszenia częstości występowania gorączki i udokumentowanych zakażeń. Czas trwania gorączki nie uległ skróceniu u pacjentów poddawanych leczeniu mieloablacyjnemu, poprzedzającemu przeszczep szpiku kostnego.

Zastosowanie filgrastymu, w monoterapii lub po chemioterapii, mobilizuje komórki progenitorowe we krwi obwodowej. Te autologiczne komórki PBPC można pobrać i podać w infuzji po chemioterapii dużymi dawkami, zamiast lub dodatkowo do przeszczepu szpiku. Podanie PBPC w infuzji przyspiesza regenerację hematopoezy, skracając czas występowania ryzyka powikłań krwotocznych i zmniejszając konieczność transfuzji płytek krwi. U biorców allogenicznych komórek PBPC zmobilizowanych za pomocą filgrastymu odnowa hematologiczna była znacznie szybsza, co umożliwiło istotne skrócenie czasu samoistnej regeneracji płytek krwi, w porównaniu z allogenicznym przeszczepem szpiku kostnego.

W jednym retrospektywnym europejskim badaniu, oceniającym zastosowanie G-CSF po allogenicznym przeszczepie szpiku kostnego u pacjentów z ostrymi białaczkami, wskazano na zwiększenie ryzyka GvHD, śmiertelności związanej z leczeniem (ang. *treatment related mortality*, TRM) i śmiertelności związanej z podawaniem G-CSF. W odrębnym retrospektywnym badaniu międzynarodowym z udziałem pacjentów z ostrymi lub przewlekłymi białaczkami szpikowymi nie zaobserwowano wpływu na ryzyko GvHD, TRM ani śmiertelności. Metaanaliza badań przeszczepów allogenicznych, w tym wyniki 9 prospektywnych, randomizowanych badań, 8 badań retrospektywnych i 1 badania kliniczno-kontrolnego, nie wykryła wpływu na ryzyko ostrej GvHD, przewlekłej GvHD ani wczesnej śmiertelności związanej z leczeniem.

Ryzyko względne (95% CI) GvHD i TRM po leczeniu G-CSF po przeszczepie szpiku kostnego					
Publikacja	Czas trwania badania	N	Ostra GvHD stopnia II-IV	Przewlekła 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)
Europejskie badanie retrospektywne (2004)	1992 - 2002 ^b	1789	1,33 (1,08, 1,64)	1,29 (1,02, 1,61)	1,73 (1,30, 2,32)
Międzynarodowe badanie retrospektywne (2006)	1995 - 2000 ^b	2110	1,11 (0,86, 1,42)	1,10 (0,86, 1,39)	1,26 (0,95, 1,67)

^a Analiza obejmuje badania dotyczące przeszczepu szpiku kostnego w tym okresie; w niektórych badaniach stosowano GM-CSF

^b Analiza obejmuje pacjentów poddawanych przeszczepowi szpiku kostnego w tym okresie

Zastosowanie filgrastymu w celu mobilizacji PBPC u zdrowych dawców przed allogenicznym przeszczepem PBPC

U zdrowych dawców dawka 10 mikrogramów/kg mc./dobę podawana podskórnie przez 4-5 kolejnych dni pozwala na pobranie $\geq 4 \times 10^6$ komórek CD34⁺/kg masy ciała biorcy u większości dawców po dwóch leukaferezach.

Zastosowanie filgrastymu u dorosłych z SCN (ciężką wrodzoną, cykliczną i idiopatyczną neutropenią) wywołuje utrzymujące się zwiększenie bezwzględnej liczby neutrofilów (ANC) we krwi obwodowej oraz zmniejszenie występowania zakażeń i związanych z nimi powikłań.

Zastosowanie filgrastymu u pacjentów z zakażeniem wirusem HIV pozwala na utrzymanie prawidłowej liczby neutrofilów umożliwiając podawanie zaplanowanych dawek leków przeciwwirusowych i (lub) innych produktów leczniczych o działaniu mielosupresyjnym. Brak dowodów, że u pacjentów z zakażeniem wirusem HIV, leczonych filgrastymem, występowało zwiększenie replikacji wirusa HIV.

Podobnie jak inne hematopoetyczne czynniki wzrostu, G-CSF wykazuje w warunkach *in vitro* właściwości pobudzające ludzkie komórki śródbłonna.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym zalecanych dawek stężenia w surowicy utrzymywały się powyżej 10 ng/ml przez 8 do 16 godzin.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji we krwi wynosi około 150 ml/kg.

Eliminacja

Wykazano, że klirens filgrastymu charakteryzuje się farmakokinetyką liniową po podaniu podskórnym, lub dożylnym. Okres półtrwania w fazie eliminacji filgrastymu z surowicy wynosi około 3,5 godziny, a klirens około 0,6 ml/min/kg. Wlew ciągły produktu Accofil przez okres do 28 dni u pacjentów po autologicznym przeszczepie szpiku nie dał żadnych dowodów na kumulację leku i wykazał porównywalne okresy półtrwania eliminacji.

Liniowość

Istnieje dodatnia korelacja liniowa pomiędzy wielkością dawki a stężeniem filgrastymu w surowicy, niezależnie od tego, czy lek podaje się dożylnie czy podskórnie. Po podaniu podskórnym zalecanej dawki stężenia w surowicy utrzymywały się na poziomie 10 ng/ml przez okres od 8 do 16 godzin. Objętość dystrybucji we krwi wynosi około 150 ml/kg.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Filgrastym został poddany ocenie w badaniach toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych. Badania te trwały do 1 roku i ujawniły zmiany, które można przypisać oczekiwanemu działaniu farmakologicznemu, łącznie ze wzrostem liczby leukocytów, przerostem tkanki szpiku kostnego, granulopoezą pozaszpikową i powiększeniem śledziony. Wszystkie te zmiany ustąpiły po zaprzestaniu leczenia.

Wpływ działania filgrastymu na rozwój prenatalny badano na szczurach i królikach. Po podaniu dożylnym (80 µg/kg/dobę) filgrastymu u królików w okresie organogenezy obserwowano działania toksyczne dla matki i zwiększone prawdopodobieństwo poronienia samoistnego, poronienia poimplantacyjnego i zmniejszenia wielkości miotu oraz masy ciała płodów.

Na podstawie danych dotyczących innego zawierające filgrastym produktu leczniczego podobnego do preparatu Accofil obserwowano porównywalne działania, a ponadto zwiększoną częstotliwość występowania wad rozwojowych płodu przy dawkach na poziomie 100 µg/kg/dobę, czyli dawki toksycznej dla matki, która odpowiadała ekspozycji ogólnoustrojowej na poziomie zbliżonym do 50–90-krotności ekspozycji obserwowanej u pacjentów, u których stosowano dawkę zalecaną w praktyce klinicznej w wysokości 5 µg/kg/dobę. Poziom dawkowania, przy którym nie występują działania niepożądane (NOAEL) dla toksyczności dla zarodka/płodu wynosił w tym badaniu 10 µg/kg/dobę, co odpowiadało ekspozycji ogólnoustrojowej na poziomie zbliżonym do 3–5-krotności ekspozycji obserwowanej u pacjentów, u których stosowano dawkę zalecaną w praktyce klinicznej.

U ciężarnych szczurów nie odnotowano działania toksycznego dla matki ani dla płodu przy zastosowaniu dawek w wysokości do 575 µg/kg/dobę. Potomstwo szczurów, którym podawano filgrastym w okresie prenatalnym i w okresie laktacji wykazywało opóźnienie procesu różnicowania narządów zewnętrznych oraz opóźniony rozwój (≥ 20 µg/kg/dobę), a także nieznaczny spadek wskaźnika przeżycia (100 µg/kg/dobę).

Nie zaobserwowano wpływu filgrastymu na płodność u samców i samic szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas octowy lodowaty
Sodu wodorotlenek
Sorbitol (E420)
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie rozcieńczać produktu leczniczego Accofil roztworami chlorku sodu.

Rozcieńczony filgrastym może ulegać adsorpcji na szkło i materiałach z plastiku.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Przypadkowe jednorazowe narażenie na działanie temperatur prowadzących do zamrażania nie ma negatywnego wpływu na stabilność produktu leczniczego Accofil. NIE należy stosować produktu Accofil, jeśli narażenie na działanie temperatur zamrażania było dłuższe niż 48 godzin lub jeśli produkt był zamrażany częściej niż raz.

W okresie ważności, celem zastosowania ambulatoryjnego produkt można wyjąć z lodówki i przechowywać w temperaturze pokojowej (nie wyższej niż 25°C), tylko jednorazowo, do 15 dni. Po upływie tego czasu produktu nie należy ponownie wkładać do lodówki i należy go usunąć.

Strzykawkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Wykazano, że rozcieńczony roztwór do infuzji zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 30 godzin w temperaturze 25°C ± 2°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy natychmiast użyć. Jeśli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, użytkownik odpowiada za warunki i czas przechowywania produktu, który standardowo nie powinien być dłuższy niż 30 godzin w temperaturze 25°C ± 2°C, chyba że rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułko-strzykawki wykonane ze szkła typu I z przymocowaną na stałe igłą z końcówką ze stali nierdzewnej posiadają podziałkę na cylindrze co 1/40 od 0,1 ml do 1 ml. Osłona zabezpieczająca igłę w ampułko-strzykawce zawiera suchą, naturalną gumę (patrz punkt 4.4). Każda ampułko-strzykawka zawiera 0,5 ml roztworu.

Każde opakowanie zawiera jedną, trzy, pięć, siedem lub dziesięć ampułko-strzykawkę z osłoną zabezpieczającą igłę lub bez osłony, oraz waciki nasączone alkoholem. Opakowania bez blistra przeznaczone są na strzykawki bez osłony zabezpieczającej igłę. Opakowania blistrowe przeznaczone są na pojedyncze strzykawki z zamocowaną osłoną zabezpieczającą igłę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do

stosowania

Jeśli konieczne, produkt leczniczy Accofil można rozcieńczać 5% roztworem glukozy. Nigdy nie zaleca się rozcieńczania do końcowego stężenia poniżej 0,2 mln j. (2 µg) na ml.

Przed zastosowaniem należy obejrzyć roztwór. Do użycia nadają się tylko klarowne roztwory bez wytrąconych cząstek. Nie wstrząsać.

U pacjentów leczonych filgrastymem rozcieńczonym do stężenia poniżej 1,5 mln j. (15 µg) na ml, do roztworu należy dodać ludzkiej albuminy osocza (HSA) tak, aby uzyskać stężenie końcowe 2 mg/ml. Przykład: Jeśli końcowa objętość wynosi 20 ml, do całkowitej dawki filgrastymu mniejszej niż 30 mln j. (300 µg) należy dodać 0,2 ml 200 mg/ml (20%) roztworu ludzkiej albuminy.

Accofil nie zawiera środków konserwujących. Ze względu na potencjalne ryzyko zanieczyszczeń mikrobiologicznych, napełnione fabrycznie ampulko-strzykawki zawierające Accofil przeznaczone są wyłącznie do jednorazowego użycia.

Po rozcieńczeniu 5% roztworem glukozy Accofil wykazuje zgodność ze szkłem i z różnymi tworzywami sztucznymi, w tym z PCV, poliolefinami (kopolimerem polipropylenu i polietylenu) oraz polipropylenem.

Stosowanie ampulko-strzykawki z osłoną zabezpieczającą igłę

Osłona zabezpieczająca igłę zakrywa igłę po wykonaniu wstrzyknięcia, co zapobiega ukłuciu igłą. Nie ma to wpływu na normalne działanie strzykawki. Nacisnąć tłok i na zakończenie wstrzyknięcia **mocno** go **docisnąć**, aby całkowicie opróżnić zawartość strzykawki. Skórę odpowiednio przytrzymać do momentu zakończenia wstrzyknięcia. Nie poruszając strzykawką, powoli podnieść kciuk z główki tłoka. Tłok wówczas przesunie się do góry za kciukiem a sprężyna wycofa igłę z miejsca wstrzyknięcia do osłony zabezpieczającej igłę.

Stosowanie ampulko-strzykawki bez osłony zabezpieczającej igłę

Podać dawkę zgodnie ze standardowym protokołem.

Nie używać ampulko-strzykawki, jeśli została upuszczona na twarde podłoże.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/946/001
EU/1/14/946/002
EU/1/14/946/005

EU/1/14/946/006
EU/1/14/946/007
EU/1/14/946/008
EU/1/14/946/009
EU/1/14/946/010
EU/1/14/946/017

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.09.2014
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 czerwca 2019 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

24.06.2022

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>