

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ассофил 30 MU/0,5 ml инжекционен или инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки милилитър от разтвора съдържа 60 милиона единици (MU) (еквивалентни на 600 микрограма [μg]) филграстим (filgrastim).

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 30 MU (еквивалентни на 300 микрограма) филграстим в 0,5 ml инжекционен или инфузионен разтвор.

Филграстим (метионил-човешки гранулоцит-колониостимулиращ фактор) е произведен чрез рекомбинантна ДНК технология в *Escherichia coli* (BL21).

Помощно вещество с известно действие:

Всеки милилитър от разтвора съдържа 50 mg сорбитол (E420)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен или инфузионен разтвор

Бистър, безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ассофил е показан за намаляване продължителността на неутропенията и честотата на фебрилната неутропения при пациенти, лекувани с утвърдена цитотоксична химиотерапия по повод на злокачествено заболяване (с изключение на хронична миелоидна левкемия и миелодиспластичен синдром) и за намаляване продължителността на неутропенията при пациенти, подложени на миеоблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация, за които се приема, че са с повишен риск от продължителна тежка неутропения. Безопасността и ефикасността на Ассофил са сходни при възрастни и деца, подложени на цитотоксична химиотерапия.

Ассофил е показан за мобилизация на периферните кръвни прогениторни клетки (PBPC).

При пациенти, деца или възрастни, с тежка, конгенитална, циклична или идиопатична неутропения и абсолютен брой неутрофили (АБН) $\leq 0,5 \times 10^9/l$, и анамнеза за тежки или рецидивиращи инфекции е показано продължително приложение на Ассофил с цел повишаване на броя на неутрофилите и намаляване на честотата и продължителността на свързаните с инфекция събития.

Асcofil е показан за лечение на персистираща неутропения (АБН по-нисък или равен на $1,0 \times 10^9/l$) при пациенти с напреднала HIV инфекция, с цел намаляване на риска от бактериални инфекции, когато другите възможности за овладяване на неутропенията са неподходящи.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Асcofil трябва да се прилага само в сътрудничество с онкологичен център, който има опит в лечението с гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) и хематологичен опит и разполага с необходимите диагностични средства. Процедурите на мобилизиране и афереза трябва да се провеждат в сътрудничество с онко-хематологичен център, който има достатъчен опит в тази област, и в който може коректно да се проведе проследяването на хематопоетичните прогениторни клетки.

Дозировка

Утвърдена цитотоксична химиотерапия

Препоръчителната доза филграстим е $0,5 \text{ MU/kg/ден}$ ($5 \text{ микрограма/kg/ден}$). Първата доза Асcofil не трябва да се прилага по-рано от 24 часа след цитотоксичната химиотерапия. В рандомизирани клинични изпитвания се използва подкожно доза $230 \text{ микрограма/m}^2/\text{ден}$ (от $4,0$ до $8,4 \text{ микрограма/kg/ден}$).

Ежедневното приложение на филграстим трябва да продължи до преминаване над очакваната стойност за максималния спад на неутрофилите (надир) и до възстановяване на броя на неутрофилите в границите на нормата. След утвърдена химиотерапия за солидни тумори, лимфоми и лимфоидна левкемия се очаква, че продължителността на лечението за постигане на тези критерии ще бъде до 14 дни. След индукционно и консолидиращо лечение за остра миелоидна левкемия продължителността на лечението може да бъде значително по-голяма (до 38 дни) в зависимост от типа, дозата и схемата на приложената цитотоксична химиотерапия.

При пациентите, лекувани с цитотоксична химиотерапия, обикновено се установява преходно повишаване на броя на неутрофилите 1-2 дни след започването на лечението с филграстим. За стабилен терапевтичен отговор, обаче, терапията с филграстим не трябва да се преустановява преди преминаване над очакваната стойност за максималния спад на неутрофилите (надир) и преди възстановяване на броя на неутрофилите в границите на нормата. Не се препоръчва преждевременно преустановяване на лечението с филграстим, преди необходимото време за преминаване над очакваната стойност за максималния спад на неутрофилите (надир).

При пациенти, лекувани с миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация

Препоръчителната начална доза филграстим е $1,0 \text{ MU/kg/ден}$ ($10 \text{ микрограма/kg/ден}$). Първата доза филграстим трябва да се приложи най-малко 24 часа след цитотоксична химиотерапия и най-малко 24 часа след костно-мозъчна инфузия.

След преминаване над стойността за максималния спад на неутрофилите (надир), дневната доза филграстим трябва да бъде титрирана в зависимост от неутрофилния отговор, както следва:

Брой неутрофили	Корекция на дозата филграстим
$> 1,0 \times 10^9/l$ за 3 последователни дни	Да се намали до $0,5 \text{ MU}$ ($5 \text{ }\mu\text{g}$)/kg/ден
След това, ако АБН остане $> 1,0 \times 10^9/l$ за 3 последователни дни	Да се спре прилагането на филграстим
Ако АБН спадне до $< 1,0 \times 10^9/l$ по време на периода на лечение, дозата филграстим трябва да се повиши отново в съответствие с описаните по-горе стъпки	

ANC = абсолютен брой неутрофили

За мобилизиране на периферните кръвни прогениторни клетки (PBPC) при пациенти, подложени на миелосупресивна или миелоаблативна терапия, последвана от автоложна трансплантация на PBPC

Препоръчителната доза филграстим за мобилизиране на PBPC, ако се използва като монотерапия, е 1,0 MU (10 µg)/kg/ден за 5-7 последователни дни. Време на извършване на левкафереза: 1 или 2 левкаферези в дни 5 и 6, които често са достатъчни. При други обстоятелства е възможно да са необходими допълнителни левкаферези. Прилагането на филграстим трябва да се продължава до последната левкафереза.

Препоръчителната доза филграстим за мобилизиране на PBPC след миелосупресивна химиотерапия е 0,5 MU (5 µg)/kg/ден, приложена ежедневно от първия ден след края на химиотерапията до преминаване над очакваната стойност за максималния спад на неутрофилите (надир) и до възстановяване на броя на неутрофилите в границите на нормата. Левкаферезата трябва да се извършва в периода, когато АБН се увеличи от $< 0,5 \times 10^9/l$ до $> 5,0 \times 10^9/l$. При пациенти, които не са били подложени на тежка химиотерапия, често е достатъчна една левкафереза. При други обстоятелства се препоръчват допълнителни левкаферези.

За мобилизация на PBPC при здрави донори, преди алогенна трансплантация на PBPC

За мобилизация на PBPC при здрави донори, филграстим трябва да се прилага в доза 1,0 MU (10 µg)/kg/ден в продължение на 4-5 последователни дни. Левкаферезата трябва да започне на 5-ия ден и при необходимост да продължи до 6-ия ден с цел набавянето на $4 \times 10^6 CD34^+$ клетки/kg телесно тегло на пациента.

При пациенти с тежка хронична неутропения (ТХН)

Конгенитална неутропения: Препоръчителната начална доза е 1,2 MU (12 µg)/kg/ден, приложена като единична доза или разделена на няколко апликации.

Идиопатична или циклична неутропения: Препоръчителната начална доза е 0,5 MU (5 µg)/kg/ден, приложена като единична доза или разделена на няколко апликации.

Коригиране на дозата: Филграстим трябва да се прилага ежедневно чрез подкожна инжекция, докато броят на неутрофилите достигне $1,5 \times 10^9/l$ и може да се поддържа над това ниво. След постигане на отговора е необходимо установяване на минималната ефективна доза за поддържането на това ниво. Необходимо е дългосрочно ежедневно приложение за поддържане на адекватен брой на неутрофилите. След една до две седмици лечение началната доза може да бъде удвоена или намалена наполовина в зависимост от отговора на пациента. След това, дозата може да бъде индивидуално адаптирана на всеки 1-2 седмици с цел поддържане на средния брой на неутрофилите между $1,5 \times 10^9/l$ и $10 \times 10^9/l$. Може да се обмисли ускорена схема за повишаване на дозата при пациенти с тежки инфекции. При клиничните изпитвания 97% от пациентите с клиничен отговор демонстрират пълно повлияване при доза $\leq 24 \mu g/kg/ден$. Не е установена безопасността на филграстим при дългосрочно прилагане при дози, надвишаващи $24 \mu g/kg/ден$) при пациенти с тежка хронична неутропения.

При пациенти с HIV инфекция

За преодоляване на неутропенията:

Препоръчителната начална доза филграстим е 0,1 MU (1 µg)/kg/ден, с възходящо титриране до максимум 0,4 MU (4 µg)/kg/ден, докато нормалният брой неутрофилисе достигне и може да се поддържа ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). В клинични проучвания повече от 90% от пациентите се повлияват при тези дози, постигайки обратимост на неутропенията с медиана 2 дни.

При малък брой пациенти (< 10%) са били необходими дози до 1,0 MU (10 µg)/kg/ден за постигане на обратимост на неутропенията.

За поддържане на нормален брой неутрофили:

След постигане на обратимост на неутропенията е необходимо установяване на минималната ефективна доза за поддържането на нормалния брой неутрофили. Препоръчва се начално коригиране на дозата, целящо промяна на дневната доза с 30 MU (300 µg)/ден. Може да се наложи допълнително коригиране на дозата, определено от АБН на пациента, с цел поддържане на броя на неутрофилите > 2,0 x 10⁹/л. При клинични проучвания е било необходимо прилагане на 30 MU (300 µg)/ден в 1-7 дни от седмицата за поддържането на АБН > 2,0 x 10⁹/л, с медиана на честотата на прилагане 3 дни за седмица. Може да е необходимо дългосрочно прилагане с цел поддържане на АБН > 2,0 x 10⁹/л.

Старческа възраст

Клиничните изпитвания с филграстим са включвали малък брой пациенти в старческа възраст и не са провеждани специални проучвания в тази група. По тази причина не могат да бъдат направени конкретни препоръки за дозировката.

Пациенти с бъбречно увреждане

Проучванията с филграстим при пациенти с тежко увреждане на бъбречната или чернодробната функция показват сходство на фармакокинетичния и фармакодинамичния профил с този при здрави индивиди. При тези обстоятелства не се налага коригиране на дозата.

Педиатрични пациенти с тежка хронична неутропения и злокачествени заболявания

Шестдесет и пет процента от пациентите, изследвани по програмата за проучвания при ТХН, са били под 18-годишна възраст. Ефикасността на лечението е ясна при тази възрастова група, в която повечето пациенти са с вродена неутропения. Няма разлики в профилите на безопасност при педиатрични пациенти, лекувани за тежка хронична неутропения.

Данните от клиничните проучвания при педиатрични пациенти показват, че безопасността и ефикасността на филграстим са сходни при възрастни и при деца, подложени на цитотоксична химиотерапия.

Препоръките за дозиране при педиатрични пациенти са същите като тези при възрастни, подложени на миелосупресивна цитотоксична химиотерапия.

Начин на приложение

Утвърдена цитотоксична химиотерапия

Филграстим може да се прилага като ежедневна подкожна инжекция или ежедневна интравенозна инфузия, разреден в разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%), с продължителност 30 минути. За допълнителни инструкции относно разреждането преди инфузията вижте точка 6.6. В повечето случаи се предпочита подкожният начин на приложение. Някои данни от едно проучване с прилагане на единична доза свидетелстват за това, че е възможно при интравенозно приложение продължителността на ефекта да е скъсена. Не е изяснено клиничното значение на тези данни по отношение на многократно прилагане. Изборът на път на въвеждане зависи от индивидуалния клиничен случай.

Пациенти, лекувани с миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация

Филграстим се прилага като интравенозна краткотрайна инфузия в продължение на 30 минути или като подкожна или интравенозна непрекъсната инфузия в продължение на 24 часа, и в двата случая, след разреждане в 20 ml разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%). За допълнителни инструкции относно разреждането с разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%) преди инфузията вижте точка 6.6.

При пациенти за мобилизиране на РВРС

Филграстим за мобилизация на РВРС, когато се използва самостоятелно:
Филграстим може да се прилага като 24-часова подкожна инфузия или подкожна инжекция. За инфузии филграстим трябва да се разрежи в 20 ml разтвор на глюкоза 5% (вж. точка 6.6).

Филграстим за мобилизация на РВРС след миелосупресивна химиотерапия:
Филграстим трябва да се прилага чрез подкожна инжекция.

За мобилизация на РВРС при здрави донори преди аlogenна трансплантация на РВРС

Филграстим трябва да се прилага чрез подкожна инжекция.

При пациенти с тежка хронична неутропения (ТХН)

Вродена, идиопатична или циклична неутропения; филграстим трябва да се прилага чрез подкожна инжекция.

При пациенти с HIV инфекция

За преодоляване на неутропенията и поддържане на нормален брой неутрофили при пациенти с HIV инфекция филграстим се прилага подкожно.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Специални предупреждения и предпазни мерки при всички показания

Филграстим не трябва да се използва за повишаване на дозата на цитотоксичната химиотерапия над утвърдените схеми на прилагане.

Филграстим не трябва да се прилага при пациенти с тежка вродена неутропения, при които се развива левкемия или има данни за еволюция на левкемията.

Свръхчувствителност

Свръхчувствителност, включително анафилактични реакции, възникващи при първоначалното или последващо лечение, са съобщавани при пациенти, лекувани с филграстим. Преустановете окончателно прилагането на филграстим при пациенти с клинично значима свръхчувствителност. Не прилагайте филграстим при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към филграстим или пегфилграстим.

Имуногенност

Както при всички терапевтични протеини, съществува вероятност за имуногенност. Степента на образуване на антитела спрямо филграстим обикновено е ниска. Свързващи антитела се появяват, както се очаква при всички биологични продукти; към настоящия момент, обаче, те не са свързани с неутрализираща активност.

Специални предупреждения при пациенти с остра миелоидна левкемия (ОМЛ)

Злокачествен клетъчен растеж

G-CSF може да стимулира растежа на миелоидни клетки *in vitro* и подобни ефекти могат да се наблюдават при някои немиелоидни клетки *in vitro*.

Миелодиспластичен синдром или хронична миелоидна левкемия

Не са установени безопасността и ефикасността на прилагането на филграстим при пациенти с миелодиспластичен синдром или хронична миелогенна левкемия. По тази причина филграстим не е показан за употреба при тези заболявания. Особено внимание е необходимо при диагностичното разграничаване на бластната трансформация при хроничната миелоидна левкемия от остра миелоидна левкемия.

Остра миелоидна левкемия

Поради ограничените данни за безопасност и ефикасност при пациенти с вторична ОМЛ, филграстим трябва да се прилага с повишено внимание. Не са установени безопасността и ефикасността на приложението на филграстим при пациенти с *de novo* ОМЛ под 55-годишна възраст с добри цитогенетични показатели [t(8;21), t(15;17) и inv(16)].

Други специални предпазни мерки

Остеопороза

При продължително лечение с филграстим за повече от 6 месеца може да има показания за проследяване на костната плътност при пациенти, страдащи от остеопоротични заболявания на костите.

Белодробни нежелани реакции

Има съобщения за нежелани лекарствени реакции от страна на белите дробове и по-конкретно интерстициална пневмония след прилагане на G-CSF. Възможно е пациентите с анамнеза за скорошни белодробни инфилтрати или пневмония да са изложени на по-висок риск. Появата на белодробни симптоми като кашлица, повишена температура и диспнея, придружени от рентгенологични находки за белодробна инфилтрация и влошаване на белодробните функции могат да бъдат предварителни белези на остър респираторен дистрес синдром при възрастни (ARDS). При тези случаи лечението с филграстим трябва да бъде прекратено и да се приложи подходяща терапия.

Синдром на нарушена капилярна пропускливост

За синдрома на нарушена капилярна пропускливост е съобщено след прилагане на гранулоцитен колониостимулиращ фактор и се характеризира с хипотензия, хипоалбуминемия, едем и хемоконцентрация. Пациентите, които развиват симптоми на синдрома на нарушена капилярна пропускливост, трябва да се наблюдават внимателно и да получат стандартно симптоматично лечение, което може да включва необходимостта от интензивна терапия (вижте раздел 4.8).

Гломерулонефрит

Съобщава се за гломерулонефрит при пациенти, получаващи филграстим и пегфилграстим. Обикновено събитията на гломерулонефрит отзвучават след намаляване на дозата или прекратяване на лечението с филграстим или пегфилграстим. Препоръчва се наблюдение на резултатите от изследванията на урината.

Специални предпазни мерки при пациенти с ракови заболявания

Спленомегалия и руптура на слезката

След прилагане на филграстим се съобщава за нечести случаи на спленомегалия и руптура на слезката. Някои случаи на руптура на слезката са с фатален изход. Лицата, приемащи филграстим, които съобщават за болка в лявата горна част на корема и/или в горната част на рамото, трябва да се изследват за увеличен далак или руптура на слезката. Наблюдавано е, че намаляването на дозата на филграстим забавя или спира прогресията на уголемяване на слезката при пациенти с тежка хронична неутропения, а при 3% от пациентите е необходима спленектомия.

Левкоцитоза

При по-малко от 5% от пациентите, получаващи филграстим при дози, надвишаващи 0,3 MU/kg/ден (3 микрограма/kg/ден), е наблюдаван брой на белите кръвни клетки, равен или надвишаващ $100 \times 10^9/l$. Не са съобщавани нежелани ефекти, пряко дължащи се на тази степен на левкоцитоза. Поради възможните рискове, свързани с тежка левкоцитоза, обаче, по време на терапията с филграстим трябва периодично да се изследва броят на белите кръвни клетки. Ако броят на левкоцитите надхвърли $50 \times 10^9/l$ след очаквания максимален спад (надир), приемът на филграстим трябва незабавно да се прекрати. Ако обаче по време на лечението с филграстим за мобилизация на РВРС броят на левкоцитите се увеличи до $> 70 \times 10^9/l$, приемът на филграстим трябва се прекрати или дозата му да бъде намалена.

Рискове, свързани с химиотерапия с повишени дози

Специално внимание е необходимо при пациенти, подложени на химиотерапия с високи дози, защото не е доказано по-добро повлияване на тумора, а увеличените дози на химиотерапевтичните средства могат да предизвикат повишена токсичност, в това число сърдечни, белодробни, неврологични и дерматологични реакции (моля вижте информацията за предписване на конкретното използвано химиотерапевтично средство).

Ефект на химиотерапията върху еритроцитите и тромбоцитите

Само по себе си лечението с филграстим не изключва развитието на тромбоцитопения и анемия, дължащи се на миелосупресивната химиотерапия. Поради вероятност от приемане на по-високи дози химиотерапия (напр. пълни дози от предписаната схема), възможно е пациентът да е изложен на повишен риск от развитието на тромбоцитопения и анемия. Препоръчва се редовно проследяване на броя на тромбоцитите и хематокрита. Необходимо е особено внимание, когато се прилагат самостоятелно или в комбинация химиотерапевтични средства, за които е известно, че причиняват тежка тромбоцитопения.

Установено е, че използването на мобилизирани с филграстим РВРС понижава степента на задълбочаване и продължителността на тромбоцитопенията след миелосупресивна или миелоаблативна химиотерапия.

Други специални предпазни мерки

Не са проучвани ефектите на филграстим при пациенти със силно намален брой на миелоидните прогениторни клетки. Филграстим оказва влияние предимно върху

неутрофилните прекурсори, като предизвиква повишаване на броя на неутрофилите. Затова, при пациенти с намален брой прекурсори, неутрофилният отговор може да бъде отслабен (като при тези, подложени на екстензивна лъчетерапия или химиотерапия или тези с туморна инфилтрация на костния мозък).

Има единични съобщения за съдови нарушения, включително венооклузивна болест и нарушения в обема на течностите, при пациенти, подложени на химиотерапия с високи дози, последвана от трансплантация.

Има съобщения за реакция на присадката срещу приемателя (GvHD) и фатални случаи при пациенти, получаващи G-CSF след алогенна костномозъчна трансплантация (вж. точка 4.8 и 5.1).

Повишената хематопоеична активност на костния мозък в отговор на терапията с растежен фактор се свързва с преходни патологични находки при образните изследвания на костите. Това трябва да се има предвид при интерпретацията на резултатите от образните изследвания на костите.

Специални предпазни мерки при пациенти, подложени на мобилизация на РВРС

Мобилизация на РВРС

Няма проспективни рандомизирани сравнения на двата препоръчителни методи за мобилизация (само филграстим или в комбинация с миелосупресивна химиотерапия) при една и съща популация пациенти. Степента на вариация между отделните пациенти и между лабораторните тестове за $CD34^+$ клетки означава, че е трудно пряко сравнение между различните проучвания. По тази причина е трудно да бъде препоръчан оптимален метод. Изборът на метод за мобилизация трябва да се обмисли във връзка с общите цели на лечението за всеки отделен пациент.

Предходна експозиция на цитостатици

Възможно е при пациентите, предварително подложени на много продължителна миелосупресивна терапия, да не се постигне достатъчна мобилизация на РВРС за достигане на препоръчителната минимална продукция ($2,0 \times 10^6 CD34^+$ клетки/kg) или акцелерация на тромбоцитното възстановяване до същото ниво.

Някои цитотоксични агенти показват специфична токсичност към хематопоеичния прогениторен пул и могат да имат нежелан ефект върху прогениторната мобилизация. Средства като мелфалан, кармустин (BCNU) и карбоплатин, прилагани за продължителни периоди, преди опитите за мобилизация на прогениторните клетки, могат да снижат прогениторния прираст. Доказано е обаче, че комбинираното прилагане на мелфалан, карбоплатин или кармустин (BCNU) едновременно с филграстим е ефективно за прогениторната мобилизация. При предстояща трансплантация на периферни кръвни прогениторни клетки се препоръчва планирането на процедура за мобилизация на стволовите клетки в ранните етапи на лечебния курс на пациента. При такива пациенти трябва да се обърне особено внимание на броя мобилизирани прогенитори преди прилагането на химиотерапия с високи дози. Ако прирастът е недостатъчен, измерено според посочените по-горе критерии, трябва да се търсят алтернативни форми на лечение, които не изискват подкрепа от страна на прогениторите.

Оценка на продукцията на прогениторни клетки

При оценяване на броя на прогениторните клетки, продуцирани при пациенти, третирани с филграстим, трябва внимателно да бъде избран методът за количествено определяне. Резултатите от флоуцитометричния анализ на броя на $CD34^+$ клетките варират в зависимост от точността на използвания метод и следователно резултатите от изследванията в различни

лаборатории трябва да се интерпретират с повишено внимание.

Статистическият анализ на връзката между броя на реинфузираните CD34⁺ клетки и скоростта на тромбоцитното възстановяване след химиотерапия с високи дози показва сложна, но непрекъсната връзка.

Препоръката за минимален прираст от $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ клетки/kg се основава на публикации за постигнат резултат на адекватно хематологично възстановяване. Продукции, надвишаващи този минимален прираст, изглежда корелират с по-бързо възстановяване, докато тези с по-ниски стойности – с по-бавно възстановяване.

Специални предпазни мерки при здрави донори, подложени на мобилизация на перифернокръвни прогениторни клетки

Мобилизацията на РВРС не води до пряка клинична полза за здравите донори и трябва да се прилага само за целите на аlogenната трансплантация на стволови клетки.

Мобилизацията на РВРС трябва да се обмисля като възможност само при донори, които отговарят на нормалните клинични и лабораторни критерии за донорство на стволови клетки. Трябва да се обърне специално внимание на хематологичните показатели и на данните за инфекциозни заболявания. Не са проучвани безопасността и ефикасността на филграстим при здрави донори на възраст под 16 години или над 60 години.

Тромбоцитопения

При пациенти, получаващи филграстим, много често се съобщава за тромбоцитопения. По тази причина броят на тромбоцитите трябва да се проследява стриктно.

Преходна тромбоцитопения (тромбоцити $< 100 \times 10^9/l$) след прилагане на филграстим и левкафереза се наблюдава при 35% от изследваните участници. Сред тях се съобщава за два случая на тромбоцитен брой $< 50 \times 10^9/l$, които се отдават на процедурата на левкафереза. При необходимост от провеждане на повече от една левкафереза, особено внимание трябва да се обърне на донорите с тромбоцити $< 100 \times 10^9/l$ преди левкаферезата; по принцип афереза не трябва да се провежда при брой на тромбоцитите $< 75 \times 10^9/l$.

Левкафереза не трябва да се провежда при донори, приемащи антикоагуланти или при такива с доказани нарушения на хемостазата. Лечението с филграстим трябва да се преустанови или дозата да се намали, ако броят на левкоцитите нарастне до $> 70 \times 10^9/l$. Донорите, приемащи G-CSF за мобилизация на РВРС, трябва да бъдат проследявани до достигане на нормалните стойности на хематологичните показатели.

Наблюдавани са преходни цитогенетични отклонения след прилагане на G-CSF при здрави донори. Значимостта на тези промени не е известна. Не може да бъде обаче изключен рискът от провокиране на злокачествено миелоидно клониране. Препоръчва се центърът за афереза да извършва системно регистриране и проследяване на донорите на стволови клетки в продължение на най-малко 10 години, за да се осигури наблюдение на дългосрочната безопасност.

Чести, но като цяло асимптомни случаи на спленомегалия и нечести случаи на руптура на слезката са съобщавани при здрави донори и пациенти след прилагане на G-CSF. Някои от случаите на руптура на слезката са били фатални. Затова размерът на слезката трябва да се проследява внимателно (напр. клиничен преглед, ехография). Диагнозата руптура на слезката трябва да се обмисли при донори и/или пациенти, съобщаващи за болка в лявата горна част на корема или болка в горната част на рамото.

При здрави донори диспнея е съобщавана честоидруги белодробни нежелани реакции (хемоптиза, белодробен кръвоизлив, белодробна инфилтрация и хипоксия) са съобщавани

нечесто. В случай на съмнение за или на доказани нежелани реакции от страна на белите дробоветрябва да се обмисли преустановяване на лечението с филграстим и да се приложи подходящо медицинско лечение.

Специални предпазни мерки при реципиенти на алогенни РВРС, мобилизирани с филграстим

Съвременните данни показват, че имунологичните взаимодействия между алогенните РВРС присадки и реципиента могат да бъдат свързани с повишен риск от развитие на остра или хронична реакция на присадката срещу приемателя (GvHD), в сравнение с костномозъчната трансплантация.

Специални предпазни мерки при пациенти с ТХН

Кръвна картина

При пациенти, получаващи филграстим, често се съобщава за тромбоцитопения. Броят на тромбоцитите трябва да се проследява стриктно, особено през първите няколко седмици от лечението с филграстим. Необходимо е периодично прекъсване или намаляване на дозата филграстим при пациенти, които развиват тромбоцитопения, т.е. броят на тромбоцитите се задържа постоянно $< 100\,000/\text{mm}^3$.

Възможно е възникването на други промени в кръвните клетки, включително анемия и преходно нарастване на броя на миелоидните прогенитори, което налага стриктно проследяване на клетъчния брой.

Трансформация в левкемия или миелодиспластичен синдром

Специално внимание е необходимо при диференциалното диагностициране на тежките хронични неутропении от други хематопоеични заболявания като апластична анемия, миелодисплазия и миелоидна левкемия. Преди започване на лечението трябва да се проведе изследване на пълната кръвна картина, включващо диференциално броене и определяне на броя на тромбоцитите, и оценка на костномозъчната морфология и кариотип.

При клиничните изпитвания при пациенти с тежка хронична неутропения, приемащи филграстим, се отчита ниска честота (около 3%) на миелодиспластични синдроми (MDS) или левкемия. Това се наблюдава само при пациенти с конгенитална неутропения. MDS и левкемията са естествени усложнения на болестта и връзката им с прилагането на филграстим остава недоказана. При извадка от около 12% от пациентите с нормални цитогенетични стойности на изходно ниво впоследствие при повторна рутинна оценка се установяват патологични изменения, в това число монозомия 7. Ако пациенти с ТХН развият цитогенетични аномалии, рисковете и ползите от продължаване на лечението с филграстим трябва да бъдат внимателно преценени; лечението с филграстим трябва да се преустанови при поява на MDS или левкемия. Понастоящем не е ясно дали дългосрочното лечение на пациентите с тежка хронична неутропения предразполага към развитие на цитогенетични аномалии, MDS или левкемична трансформация. Препоръчва се периодично провеждане на морфологично и цитогенетично изследване на костния мозък (приблизително на всеки 12 месеца).

Други специални предпазни мерки

Трябва да се изключат причини за преходна неутропения, напр. вирусни инфекции. След прилагане на филграстим се съобщава за много чести случаи на спленомегалия и за чести случаи на руптура на слезката. Лицата, приемащи филграстим, които съобщават за болка в лявата горна част на корема и/или в горната част на рамото, трябва да се изследват за увеличен далак или руптура на слезката.

Спленомегалията е пряк резултат от лечението с филграстим. Тридесет и един процента (31%) от пациентите в проучванията са с документирана палпаторно установена спленомегалия.

Нарастване на обема, измерено рентгенографски, възниква още в ранните етапи на лечението с филграстим и има тенденция към плато по-нататък в хода на лечението. Забелязано е, че намаляването на дозата забавя или преустановява прогресията на уголемяването на слезката; при 3% от пациентите се е наложила спленектомия. Размерът на слезката трябва да се измерва редовно. Палпацията на корема е достатъчна за определяне на абнормно увеличаване на обема на слезката.

Хематурията е честа, а протеинурия е наблюдавана при малък брой пациенти. Проследяването на това събитие изисква периодично изследване на урината.

Не са проучени безопасността и ефикасността при новородени и при пациенти с автоимунна неутропения.

Специални предпазни мерки при пациенти с HIV инфекция

След прилагане на филграстим се съобщава за чести случаи на спленомегалия. Лицата, приемащи филграстим, които съобщават за болка в лявата горна част на корема и/или болка в горната част на рамото, трябва да се изследват за увеличен далак или руптура на слезката.

Кръвна картина

АБН трябва да се проследява стриктно, особено през първите няколко седмици от лечението с филграстим. Някои пациенти може да се повлияят много бързо със значително увеличаване на броя на неутрофилите при началната доза филграстим. През първите 2 до 3 дни от лечението с филграстим се препоръчва ежедневно измерване на АБН. След това измерването на АБН трябва да се извършва поне два пъти седмично през първите две седмици и след това - един път седмично или веднъж на две седмици в периода на поддържащата терапия. При интермитентно прилагане на 30 MU (300 микрограма)/ден филграстим е възможно да се наблюдават големи флукуации на АБН на пациентите с течение на времето. За определяне на най-ниската стойност (надир) на АБН при даден пациент се препоръчва вземането на кръвните проби да се извършва непосредствено преди прилагане на дозата филграстим по схема.

Рискове, свързани с повишени дози на миелосупресивните лекарствени продукти

Само по себе си лечението с филграстим не изключва развитието на тромбоцитопения и анемия, дължащи се на миелосупресивни лекарствени продукти. Поради вероятността за получаване на по-високи дози или повече на брой такива лекарствени продукти едновременно с филграстим, пациентът може да е изложен на повишен риск от развитието на тромбоцитопения и анемия. Препоръчва се редовно проследяване на кръвната картина (вж. по-горе).

Инфекции и злокачествени заболявания, причиняващи миелосупресия

Неутропенията може да се дължи на опортюнистични инфекции, инфилтриращи костния мозък, като комплекса *Mycobacterium avium*, или на злокачествени процеси, напр. лимфом. При пациенти с диагностицирани инфекции, инфилтриращи костния мозък, или злокачествено заболяване трябва да се обмисли назначаването на подходяща терапия за повлияване на подлежащото заболяване в допълнение към прилагането на филграстим за лечение на неутропенията. Ефектите на филграстим върху неутропенията, дължаща се на инфилтрираща костния мозък инфекция или злокачествен процес, не са добре проучени.

Специални предпазни мерки при носителство на признака на сърповидни клетки и сърповидноклетъчна анемия

Има съобщения за кризи на сърповидноклетъчна анемия, в някои случаи фатални, при употреба на филграстим, при лица с носителство на признака на сърповидни клетки или

сърповидноклетъчна анемия. Изисква се повишено внимание от страна на лекарите при прилагането на филграстим при пациенти с носителство на признака на сърповидни клетки или сърповидноклетъчна анемия и това трябва да става само след внимателна оценка на потенциалните рискове и ползи.

Всички пациенти

Ассофил съдържа сорбитол (E420) като помощно вещество в концентрация 50 mg/ml. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа суха естествена гума (производно на латекс), която може да предизвика алергични реакции.

С цел да се подобри проследяемостта на гранулоцит-колониостимулиращите фактори (G-CSF), търговското име на прилагания продукт трябва да бъде ясно записано в картоната на пациента.

При здрави доброволци и при пациенти с онкологично заболяване се съобщава за аортит след приложение на G-CSF. Получените симптоми включват треска, коремна болка, неразположение, болка в гърба и повишени маркери на възпалението (напр., C-реактивен протеин и брой на белите кръвни клетки). В повечето случаи аортитът се диагностицира чрез КТ и обикновено отшумява след спиране на G-CSF. Вижте също точка 4.8.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Безопасността и ефикасността на филграстим, прилаган в един и същи ден с миелосупресивна цитотоксична химиотерапия, не са окончателно установени. Поради чувствителността на бързо делящите се миелоидни клетки към миелосупресивната цитотоксична химиотерапия, прилагането на филграстим не се препоръчва в периода от 24 часа преди до 24 часа след химиотерапията. Предварителните данни от малък брой пациенти, подложени на комбинирана терапия с филграстим и 5-Fluorouracil, показват възможна екзацербация на неутропенията.

Възможните взаимодействия с други хематопоеични растежни фактори и цитокини все още не са проучени в клинични проучвания.

Тъй като литият съдейства за освобождаването на неутрофили, се очаква той да потенцира ефекта на филграстим. Въпреки че това взаимодействие не е било официално проучвано, няма данни, че такова взаимодействие е вредно.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на филграстим при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност. При зайци е наблюдавано повишаване на честотата на загуба на ембриони при експозиции, многократно по-високи от клиничната експозиция и в присъствието на токсичност за майката (вж. точка 5.3). В литературата има съобщения, които доказват трансплацентарно преминаване на филграстим при бременни жени. Филграстим не се препоръчва по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали филграстим /метаболитите се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се

преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи лечението с филграстим, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Филграстим не повлиява репродуктивните способности и фертилитета при мъжки или женски плъхове (вж точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Асофил може да повлияе в незначителна степен способността за шофиране и работа с машини.

Замаяност може да възникне след приложение на Асофил (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-сериозните нежелани реакции, които могат да възникнат по време на лечението с филграстим, включват: анафилактична реакция, сериозни белодробни нежелани събития (включително интерстициална пневмония и ARDS), синдром на нарушена капилярна пропускливост, тежка спленомегалия/руптура на слезката, трансформация до миелодиспластичен синдром или левкемия при пациенти с ТХН, GvHD при пациенти, получаващи алогенна трансплантация на костен мозък или трансплантация на периферни кръвни прогениторни клетки и сърповидно клетъчна криза при пациенти със сърповидноклетъчна болест.

Най-често съобщаваните нежелани реакции са пирексия, мускулно-скелетна болка (включваща костна болка, болка в гърба, артралгия, миалгия, болка в крайниците, мускулно-скелетна болка, мускулно-скелетна болка в гръдния кош, болка в шията), анемия, повръщане и гадене. При клинични изпитвания при пациенти с рак, мускулно-скелетната болка е лека или умерена при 10%, и тежка при 3% от пациентите.

Обобщение на нежелани лекарствени реакции в табличен вид

Данните в следващите таблици описват нежеланите лекарствени реакции, които се съобщават от клиничните проучвания и при спонтанни съобщения. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Оценката на нежеланите реакции се основава на следните данни за честота:

Много чести: $\geq 1/10$

Чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$

Нечести: $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$

Редки: $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$

Много редки: $< 1/10\ 000$

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка.

Системо- органи класове по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции					С неизвестна честота
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Мно го редк и	
Нарушения на кръвта и лимфната	Тромбоцитопения Анемия ^д	Спленомегалия ^а Понижен	Левкоцитоза ^а	Руптура на слезката ^а Сърповиднокл		

Системо- органи класове по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции					С неизвестна честота
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Мно го редк и	
система		хемоглобин д		етъчна анемия с криза		
Нарушения на имунната система			Реакция на присадката срещу приемателя ^б Лекарствена свръх- чувствителност ^а Свръхчувствит елност	Анафилактичн а реакция		
Нарушения на метаболизм а и храненето	^а	Понижен апетит ^д Повишена лактат деhidрогена за в кръвта	Хиперурикеми я Повишена пикочна киселина в кръвта	Намалена кръвна захар Псевдоподагра ^а (хондрокалцин оза пирофосфат) Нарушения в обема на течностите		
Нарушения на нервната система	Главоболие ^а	Замаяност, Хипоестези я, Парестезия				
Съдови нарушения		Хипотония Хипертония	Венооклузивна болест ^г	Синдром на на нарушена капилярна пропускливост ^а ,Аортит		
Психични нарушения		Безсъние				
Респиратор ни, гръдни и медиастина лни нарушения		Хемоптиза Диспнея Кашлица ^а Оро- фарингеалн а болка ^{а,д} Епистаксис	Остър респираторен дистрес синдром ^а Дихателна недостатъчнос т ^а Белодробен оток ^а Интерстициалн а белодробна болест ^а			

Системо- органи класове по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции					С неизвестна честота
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Мно го редк и	
			Белодробна инфилтрация ^a Белодробен кръвоизлив Хипоксия			
Стомашно- чревни нарушения	Диария ^{a, c} Повръщане ^{a, c} Гадене ^a	Констипаци я ^c Орална болка				
Хепатобили арни нарушения		Повишена алкална фосфатаза в кръвта Хепатомега лия	Повишена гама-глутамил трансфераза Повишена аспартат аминотрансфер аза			
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция ^a	Обрив ^a Еритема	Макулопапула рен обрив	Синдром на Sweet (остра фебрилна неутрофилна дерматоза) Кожен васкулит ^a		
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединител ната тъкан	Мускулно- скелетна болка ^b	Мускулни спазми	Остеопороза	Намалена костна плътност Обостряне на ревматоиден артрит		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Дизурия Хематурия	Протеинурия	Промени в урината Гломерулонеф рит		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложени е	Умора ^a Възпаление на	Гръдна болка ^a Астения ^a Болка ^a	Реакция на мястото на инжектиране			

Системо- органи класове по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции					С неизвестна честота
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Мно го редк и	
	лигавиците Пирексия	Неразположение ^д Периферен оток ^д				
Наранявания, отравяния и усложнения , възникнали в резултат на интервенции		Реакция, свързана с трансфузията ^д				
Инфекции и инфекстации		Сепсис Бронхит Инфекция на горните дихателни пътища Инфекция на пикочните пътища				

^аВижте раздел 4.8, Описание на избрани нежелани реакции

^бИма съобщения за GvHD и фатални случаи при пациенти след алогенна костномозъчна трансплантация (вижте раздел 4.8, Описание на избрани нежелани реакции)

^вВключва болка в костите, болка в гърба, артралгия, миалгия, болка в крайниците, мускулно-скелетна болка, мускулно-скелетна гръдна болка, болка във врата

^гСлучаите са наблюдавани с филграстим в постмаркетинговия период при пациенти, подложени на костно-мозъчна трансплантация или мобилизация на РВРС

^дНежелани събития с по-висока честота при пациенти на филграстим в сравнение с плацебо и свързани с последствията от основното злокачествено заболяване или цитотоксична химиотерапия

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

GvHD

Има съобщения за реакция на присадката срещу приемателя (GvHD) и фатални случаи при пациенти, получаващи G-CSF, след алогенна костномозъчна трансплантация (вж. точки 4.4 и 5.1).

Синдром на нарушена капилярна пропускливост

Съобщавани са случаи на синдром на нарушена капилярна пропускливост в следпродажбени условия при употреба на гранулоцитен колониостимулиращ фактор. По принцип, те са

възниквали при пациенти със злокачествени заболявания в напреднал стадий, сепсис, при такива, които са приемали няколко медикамента за химиотерапия, или подложени на афереза (вижте раздел 4.4).

В рандомизирани, плацебо-контролирани клинични проучвания, прилагането на филграстим не води до повишаване на честотата на нежеланите лекарствени реакции, свързани с цитотоксична химиотерапия. При тези клинични изпитвания съобщаваните нежелани лекарствени реакции са с еднаква честота при онкологични пациенти, лекувани с филграстим/химиотерапия и плацебо/химиотерапия, и включват гадене и повръщане, алоpecia, диария, умора, анорексия, мукозит, главоболие, кашлица, кожен обрив, гърдна болка, обща слабост, възпалено гърло, констипация и болка.

В постмаркетинговия период има съобщения за кожен васкулит при лекувани с филграстим пациенти. Механизмът на възникване на васкулита при пациенти на лечение с филграстим не е известен. По данни от клиничните изпитвания честотата е оценена в категория „нечести“.

Синдром на Sweet

В постмаркетинговия период има съобщения за случаи със синдром на Sweet (остра фебрилна дерматоза). От данните от клинични проучвания се прави оценка, че те са нечести.

Белодробни нежелани лекарствени реакции

При клиничните проучвания и в постмаркетинговия период има съобщения за белодробни нежелани лекарствени реакции, включително интерстициална белодробна болест, белодробен оток и белодробна инфилтрация, като в някои случаи те са довели до дихателна недостатъчност или остър респираторен дистрес синдром (ARDS), които могат да бъдат фатални (вж. точка 4.4).

Спленомегалия и руптура на слезката

След прилагане на филграстим се съобщава за нечести случаи на спленомегалия и руптура на слезката. Някои случаи на руптура на слезката са с фатален изход (вж. точка 4.4).

Свърхчувствителност

Настъпили са реакции на свърхчувствителност, включващи анафилаксия, обрив, уртикария, ангиоедем, диспнея и хипотония при първоначалното или при последващо лечение в клинични проучвания и в постмаркетинговия период. Най-общо, по-чести са съобщенията след интравенозно прилагане. В някои случаи симптомите рецидивират при повторно прилагане и се предполага причинно-следствена връзка. При сериозни алергични реакции прилагането на филграстим трябва да бъде окончателно преустановено.

В постмаркетинговия период има съобщения за изолирани случаи на кризи на сърповидноклетъчна анемия при пациенти с това заболяване (вж. точка 4.4). По данни от клиничните изпитвания честотата е оценена в категория „нечести“.

Кожен васкулит

При пациенти, лекувани с филграстим, се съобщава за кожен васкулит. Механизмът на васкулит при пациенти, приемащи филграстим, не е известен. При продължителна употреба се съобщава за кожен васкулит при 2% от пациентите с ТХН.

Псевдоподагра (хондрокалциноза пирофосфат)

Има съобщения за псевдоподагра при пациенти с рак, които са на лечение с филграстим, като по данни от клиничните изпитвания честотата е оценена в категория „нечести“.

Левкоцитоза

Левкоцитоза ($WBC > 50 \times 10^9/l$) е наблюдавана при 41% от донорите и преходна тромбоцитопения (тромбоцити $< 100 \times 10^9/l$) след лечение с филграстимилевкафереза се наблюдава при 35% от донорите.

Педиатрична популация

Данните от клиничните проучвания с филграстим при педиатрични пациенти показват, че безопасността и ефикасността на филграстим са сходни при възрастни и деца, подложени на цитотоксична химиотерапия, като се предполага, че няма свързани с възрастта различия във фармакокинетиката на филграстим. Единствената системно съобщавана нежелана реакция е мускулно-скелетна болка, което не се различава от опита при популацията на възрастните. Няма достатъчно данни за допълнително оценяване на употребата на филграстим при педиатрични пациенти.

Други специални популации

Гериатрична употреба

Като цяло не са наблюдавани разлики в безопасността и ефективността между индивиди над 65-годишна възраст в сравнение с по-млади възрастни (> 18 години) пациенти, подложени на цитотоксична химиотерапия. Клиничният опит не е открил разлики в отговорите между пациенти в старческа възраст и по-млади възрастни пациенти. Няма достатъчно данни, за да се оцени употребата на Асcofil при гериатрични пациенти. Няма достатъчно данни, за да се оцени употребата на Асcofil при други подобрени показания на Асcofil.

Педиатрични пациенти с тежка хронична неутропения

Случаи на намалена костна плътност и остеопороза са били съобщени при педиатрични пациенти с тежка хронична неутропения на продължително лечение с филграстим.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Не са проучени ефектите от предозиране с Асcofil. Спирането на лечението с филграстим обикновено води до 50% намаляване на циркулиращите неутрофили в рамките на 1 до 2 дни с връщане към нормалните нива в рамките на 1 до 7 дни.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: цитокини, АТС код: L03AA02

Асcofil е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Фармакодинамични ефекти

Човешкият G-CSF е гликопротеин, който регулира производството и освобождаването на функционални неутрофили от костния мозък. Асcofil, съдържащ r-metHuG-CSF (филграстим), предизвиква значително повишаване на броя на неутрофилите в периферната кръв в рамките на 24 часа, при незначително увеличаване на моноцитите. При някои пациенти с тежка хронична неутропения филграстим може да индуцира и незначително увеличаване на броя на циркулиращите еозинофили и базофили в сравнение с изходното ниво; някои от тези пациенти може да имат предшествващо лечението еозинофилия или базофилия. Повишаването

на броя на неутрофилите е дозозависимо при препоръчителните дози. Изследванията на хемотаксичните свойства и фагоцитната функция показват нормална или засилена функция на произведените в отговор на филграстим неутрофили. След прекратяване на терапията с филграстим броят на циркулиращите неутрофили спада с 50% в рамките на 1 до 2 дни и се възстановява до нормалните стойности за 1 до 7 дни.

При пациенти, подложени на цитотоксична химиотерапия, прилагането на филграстим води до значително намаляване на честотата, тежестта и продължителността на неутропенията и фебрилната неутропения. Лечението с филграстим чувствително намалява продължителността на фебрилната неутропения, употребата на антибиотици и хоспитализацията след индукционна химиотерапия по повод на остра миелогенна левкемия или миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация. Честотата на фебрилните състояния и документираните инфекции не намалява и в двата случая. Продължителността на фебрилните състояния не намалява при пациентите, подложени на миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация.

Прилагането на филграстим, самостоятелно или след химиотерапия, мобилизира хематопоеичните прогениторни клетки в периферната кръв. Тези автоложни РВРС могат да бъдат събирани и вливани след високи дози цитотоксична терапия, вместо или в допълнение към костномозъчната трансплантация. Вливането на РВРС ускорява възстановяването на хемопоезата, намалявайки продължителността на риска от хеморагични усложнения и необходимостта от трансфузия на тромбоцити. Реципиентите на алогенни РВРС, мобилизирани с филграстим, демонстрират значително по-бързо хематологично възстановяване, водещо до значително скъсяване на времето за неподпомагано възстановяване на тромбоцитите, в сравнение с алогенната костномозъчна трансплантация.

Едно ретроспективно европейско проучване за оценяване на употребата на G-CSF след алогенна костномозъчна трансплантация при пациенти с остри левкемии, показва евентуално повишаване на риска за реакция на присадката срещу приемателя, на свързаната с лечението смъртност и на смъртността при прилагане на G-CSF. При едно отделно международно ретроспективно проучване при пациенти с остри и хронични миелогенни левкемии, не е наблюдаван ефект върху риска за реакция на присадката срещу приемателя, за свързана с лечението смъртност и смъртност. Един мета-анализ, обхващащ проучванията с алогенна трансплантация, включително резултатите от девет проспективни рандомизирани проучвания, 8 ретроспективни проучвания и 1 проучване с контрол на случаите, не е показал ефект върху риска за остра реакция на присадката срещу приемателя, хронична реакция на присадката срещу приемателя или ранна свързана с лечението смъртност.

Относителен риск (95% ДИ) за реакция на присадката срещу приемателя и свързана с лечението смъртност след лечение с G-CSF след костномозъчна трансплантация					
Вид публикация	Период на проучването	N	Остри реакции на присадката срещу приемателя степен II - IV	Хронична реакция на присадката срещу приемателя	Свързана с лечението смъртност
Мета-анализ (2003)	1986-2001 ^a	1 198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Европейско ретроспективно проучване (2004)	1992-2002 ^b	1 789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Международно ретроспективно проучване (2006)	1995-2000 ^b	2 110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^a Анализът обхваща проучвания, включващи костно-мозъчна трансплантация в този период; при някои проучвания е използван GM-CSF

^b Анализът включва пациенти, подложени на костно-мозъчна трансплантация в този период

Употреба на филграстим за мобилизиране на РВРС при здрави донори преди аlogenна трансплантация на РВРС

При здрави донори прилагането на доза от 10 микрограма/kg/ден подкожно в продължение на 4-5 последователни дни позволява събиране на $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ клетки/kg телесно тегло от реципиента при повечето донори след две левкаферези.

Прилагането на филграстим при възрастни с ТХН (тежка конгенитална, циклична и идиопатична неутропения) индуцира устойчиво повишение на АБН в периферната кръв и намаляване на инфекцията и свързаните с нея събития.

Прилагането на филграстим при пациенти с HIV инфекция поддържа нормален брой неутрофили, който позволява изпълнението на планираната схема на приложение на антивирусен и/или друг миелосупресивен лекарствен продукт. Не съществуват доказателства за това, че пациентите с HIV инфекция, третирани с филграстим, показват ускорена репликация на HIV.

Както и при останалите хемопоетични растежни фактори, G-CSF показва *invitro* стимулиращи свойства по отношение на човешките ендотелни клетки.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След подкожно приложение на препоръчителните дози, серумните концентрации се поддържат над 10 ng/ml в продължение на 8-16 часа.

Разпределение

Обемът на разпределение в кръвта е приблизително 150 ml/kg.

Елиминиране

Установено е, че клирънсът на филграстим следва фармакокинетика от първи порядък, както след подкожно, или след интравенозно приложение. Серумният елиминационен полуживот на филграстим е приблизително 3,5 часа, с приблизителен клирънс 0,6 ml/min/kg. Продължителната инфузия на Ассофил за период до 28 дни при пациенти, възстановяващи се след автоложна костномозъчна трансплантация, е показала липса на акумулиране на лекарството и съпоставим полуживот.

Линейност

Съществува положителна линейна корелация между дозата и серумната концентрация на филграстим, независимо дали е приложен интравенозно или подкожно. След подкожно приложение на препоръчаните дози, серумните концентрации се запазват със стойности над 10 ng/ml в продължение на 8 до 16 часа. Обемът на разпределение в кръвта е приблизително 150 ml/kg.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Филграстим е изследван в изпитвания за токсичност при многократно прилагане с продължителност до 1 година, които показват промени, дължащи се на очакваните фармакологично действие, включващо повишаване на броя на левкоцитите, миелоидна хиперплазия в костния мозък, екстремедуларна гранулопоеза и увеличаване на слезката. Всички тези промени след прекъсване на лечението са обратими. Ефектите на филграстим върху пренаталното развитие са проучвани при плъхове и зайци. Интравенозното (80 µg/kg/ден) прилагане на филграстим на зайци по време на периода на

органогенеза е токсично за майката и се наблюдава повишена честота на спонтанните аборти, загуба на плода и намаляване на средния брой на новородените в котилото и теглото на плода. Въз основа на отчетените данни за друг продукт с филграстим, подобен на Ассоfil, се наблюдават сравними находки плюс увеличени малформации на плода при 100 µg/kg/ден, както и токсична за майката доза, която отговаря на системна експозиция приблизително 50-90 пъти по-голяма от експозициите, наблюдавани при пациенти, лекувани с клиничната доза 5 µg/kg/ден. Нивото на липса на нежелани ефекти по отношение на ембрио-фетална токсичност в това проучване е 10 µg/kg/ден, което отговаря на системна експозиция приблизително 3-5 пъти по-голяма от експозициите, наблюдавани при пациенти, лекувани с клиничната доза.

При бременни плъхове не се наблюдава токсичност за майката или фетална токсичност при дози до 575 µg/kg/ден. Поколението на плъховете, което приема филграстим по време на перинаталния период и периода на кърмене, показва забавяне на външната диференциация и забавяне на растежа (≥ 20 µg/kg/ден), както и леко понижено ниво на преживяемост (100 µg/kg/ден).

С филграстим не са наблюдавани ефекти върху фертилитета на мъжки или женски плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ледена оцетна киселина
Натриев хидроксид
Сорбитол (E420)
Полисорбат 80
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Ассоfil не трябва да се разрежда с физиологичен разтвор.

Разреденият филграстим може да се абсорбира по стъклени или пластмасови материали.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

36 месеца.

Доказана е химична и физична стабилност на разредения инфузионен разтвор в продължение на 24 часа при 2°C до 8°C. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 24 часа при 2°C до 8°C, освен ако разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C). Да не се замразява.

Случайното еднократно излагане на Ассоfil на отрицателни температури не повлиява негативно стабилността му. Ако експозицията е била по-дълга от 24 часа или препаратът е бил замразен повече от един път, Ассоfil НЕ трябва да се използва.

В рамките на срока на годност и за целите на амбулаторната употреба, пациентът може да извади продукта от хладилника и да го съхранява при стайна температура (не повече от 25°C) за еднократен период до 15 дни. В края на този период, продуктът не трябва да се поставя обратно в хладилника, а трябва да се изхвърли.

Съхранявайте спринцовката в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение на разредения лекарствен продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Предварително напълнена спринцовка с инжекционна игла със или без предпазител за иглата. Опаковка, съдържаща една, три, пет, седем или десет предварително напълнени спринцовки със или без блистер и тампони, напоени със спирт. Опаковките без блистер са без предпазител за иглата. Опаковките с блистер са предназначени за отделни спринцовки с предварително фиксиран предпазител за иглата. Предварително напълнените спринцовки са изработени от стъкло тип I с трайно прикрепена игла от неръждаема стомана на върхаи са градуирани от 0,1 ml до 1 ml с 1/40 деления върху тялото на спринцовката. Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа сух естествен каучук (вж. точка 4.4). Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,5 ml разтвор.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Ако е необходимо Асофил може да се разреди в 5% глюкоза. Разреждането до крайна концентрация по-ниска от 0,2 MU (2 µg) на милилитър не се препоръчва при никакви обстоятелства.

Преди употреба разтворът трябва да се провери визуално. Трябва да се използват само бистри разтвори без наличие на видими частици. Да не се разклаща.

При пациенти, лекувани с филграстим, разреден до концентрации под 1,5 MU (15 µg) на милилитър, е необходимо добавянето на човешки серумен албумин (HSA) до постигане на крайна концентрация 2 mg/ml. Пример: В крайния инжекционен обем от 20 ml, общи дози филграстим под 30 MU (300 µg) трябва да се прилагат с добавен 0,2 ml разтвор на човешки албумин 200 mg/ml (20%).

Асофил не съдържа консервант. С оглед на евентуален риск от микробно замърсяване, предварително напълнените с Асофил спринцовки са само за еднократна употреба.

Когато е разреден в 5% глюкоза, Асофил е съвместим със стъкло и редица пластмаси, в това число PVC, полиолефин (съполимер на полипропилен и полиетилен) и полипропилен.

Използване на предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата

Предпазителят за иглата покрива иглата след инжектирането, за да се избегне нараняване от убождане. Той не повлиява нормалното функциониране на спринцовката. Натискайте буталото бавно и равномерно до инжектиране на цялата доза и до края на хода на буталото. Отстранете спринцовката от пациента, като поддържате натиска върху буталото. Предпазителят за иглата ще покрие иглата при отпускането на буталото.

Използване на предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата

Приложете дозата според стандартния протокол.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AccordHealthcareLimited
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow
Middlesex HA1 4HF
Обединено Кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18.09.2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ассофил 48 MU/0,5 ml инжекционен или инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки милилитър от разтвора съдържа 96 милиона единици (MU) (еквивалентни на 960 микрограма [μg]) филграстим (filgrastim).

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 48 MU (еквивалентни на 480 микрограма) филграстим в 0,5 ml инжекционен или инфузионен разтвор.

Филграстим (метионил-човешки гранулоцит-колониостимулиращ фактор) е произведен чрез рекомбинантна ДНК технология в *Escherichia coli* (BL21).

Помощно вещество с известно действие:

Всеки милилитър от разтвора съдържа 50 mg сорбитол (E420)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен или инфузионен разтвор

Бистър, безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ассофил е показан за намаляване продължителността на неутропенията и честотата на фебрилната неутропения при пациенти, лекувани с утвърдена цитотоксична химиотерапия по повод на злокачествено заболяване (с изключение на хронична миелоидна левкемия и миелодиспластичен синдром) и за намаляване продължителността на неутропенията при пациенти, подложени на миеоблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация, за които се приема, че са с повишен риск от продължителна тежка неутропения. Безопасността и ефикасността на Ассофил са сходни при възрастни и деца, подложени на цитотоксична химиотерапия.

Ассофил е показан за мобилизация на периферните кръвни прогениторни клетки (РВРС).

При пациенти, деца или възрастни, с тежка, конгенитална, циклична или идиопатична неутропения и абсолютен брой неутрофили (АБН) $\leq 0,5 \times 10^9/l$, и анамнеза за тежки или рецидивиращи инфекции е показано продължително приложение на Ассофил с цел повишаване на броя на неутрофилите и намаляване на честотата и продължителността на свързаните с инфекция събития.

Асcofil е показан за лечение на персистираща неутропения (АБН по-нисък или равен на $1,0 \times 10^9/l$) при пациенти с напреднала HIV инфекция, с цел намаляване на риска от бактериални инфекции, когато другите възможности за овладяване на неутропенията са неподходящи.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Асcofil трябва да се прилага само в сътрудничество с онкологичен център, който има опит в лечението с гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) и хематологичен опит и разполага с необходимите диагностични средства. Процедурите на мобилизиране и афереза трябва да се провеждат в сътрудничество с онко-хематологичен център, който има достатъчен опит в тази област, и в който може коректно да се проведе проследяването на хематопоеичните прогениторни клетки.

Дозировка

Утвърдена цитотоксична химиотерапия

Препоръчителната доза филграстим е $0,5 \text{ MU/kg/ден}$ ($5 \text{ микрограма/kg/ден}$). Първата доза Асcofil не трябва да се прилага по-рано от 24 часа след цитотоксичната химиотерапия. В рандомизирани клинични изпитвания се използва подкожно доза $230 \text{ микрограма/m}^2/\text{ден}$ (от $4,0$ до $8,4 \text{ микрограма/kg/ден}$).

Ежедневното приложение на филграстим трябва да продължи до преминаване над очакваната стойност за максималния спад на неутрофилите (надир) и до възстановяване на броя на неутрофилите в границите на нормата. След утвърдена химиотерапия за солидни тумори, лимфоми и лимфоидна левкемия се очаква, че продължителността на лечението за постигане на тези критерии ще бъде до 14 дни. След индукционно и консолидиращо лечение за остра миелоидна левкемия продължителността на лечението може да бъде значително по-голяма (до 38 дни) в зависимост от типа, дозата и схемата на приложената цитотоксична химиотерапия.

При пациентите, лекувани с цитотоксична химиотерапия, обикновено се установява преходно повишаване на броя на неутрофилите 1-2 дни след започването на лечението с филграстим. За стабилен терапевтичен отговор, обаче, терапията с филграстим не трябва да се преустановява преди преминаване над очакваната стойност за максималния спад на неутрофилите (надир) и преди възстановяване на броя на неутрофилите в границите на нормата. Не се препоръчва преждевременно преустановяване на лечението с филграстим, преди необходимото време за преминаване над очакваната стойност за максималния спад на неутрофилите (надир).

При пациенти, лекувани с миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация

Препоръчителната начална доза филграстим е $1,0 \text{ MU/kg/ден}$ ($10 \text{ микрограма/kg/ден}$). Първата доза филграстим трябва да се прилага най-малко 24 часа след цитотоксична химиотерапия и най-малко 24 часа след костномозъчната инфузия.

След преминаване над стойността за максималния спад на неутрофилите (надир), дневната доза филграстим трябва да бъде титрирана в зависимост от неутрофилния отговор, както следва:

Брой неутрофили	Корекция на дозата филграстим
$> 1,0 \times 10^9/l$ за 3 последователни дни	Да се намали до $0,5 \text{ MU}$ ($5 \text{ }\mu\text{g}$)/kg/ден
След това, ако АБН остане $> 1,0 \times 10^9/l$ за 3 последователни дни	Да се спре прилагането на филграстим
Ако АБН спадне до $< 1,0 \times 10^9/l$ по време на периода на лечение, дозата филграстим трябва да се повиши отново в съответствие с описаните по-горе стъпки	

ANC = абсолютен брой неутрофили

За мобилизиране на периферните кръвни прогениторни клетки (PBPC) при пациенти, подложени на миелосупресивна или миелоаблативна терапия, последвана от автоложна трансплантация на PBPC

Препоръчителната доза филграстим за мобилизиране на PBPC, ако се използва като монотерапия, е 1,0 MU (10 µg)/kg/ден за 5-7 последователни дни. Време на извършване на левкафереза: 1 или 2 левкаферези в дни 5 и 6, които често са достатъчни. При други обстоятелства е възможно да са необходими допълнителни левкаферези. Прилагането на филграстим трябва да се продължава до последната левкафереза.

Препоръчителната доза филграстим за мобилизиране на PBPC след миелосупресивна химиотерапия е 0,5 MU (5 µg)/kg/ден, приложена ежедневно от първия ден след края на химиотерапията до преминаване над очакваната стойност за максималния спад на неутрофилите (надир) и до възстановяване на броя на неутрофилите в границите на нормата. Левкаферезата трябва да се извършва в периода, когато АБН се увеличи от $< 0,5 \times 10^9/l$ до $> 5,0 \times 10^9/l$. При пациенти, които не са били подложени на тежка химиотерапия, често е достатъчна една левкафереза. При други обстоятелства се препоръчват допълнителни левкаферези.

За мобилизация на PBPC при здрави донори, преди аlogenна трансплантация на PBPC

За мобилизация на PBPC при здрави донори, филграстим трябва да се прилага в доза 1,0 MU (10 µg)/kg/ден в продължение на 4-5 последователни дни. Левкаферезата трябва да започне на 5-ия ден и при необходимост да продължи до 6-ия ден с цел набавянето на $4 \times 10^6 CD34^+$ клетки/kg телесно тегло на пациента.

При пациенти с тежка хронична неутропения (ТХН)

Конгенитална неутропения: Препоръчителната начална доза е 1,2 MU (12 µg)/kg/ден, приложена като единична доза или разделена на няколко апликации.

Идиопатична или циклична неутропения: Препоръчителната начална доза е 0,5 MU (5 µg)/kg/ден, приложена като единична доза или разделена на няколко апликации.

Коригиране на дозата: Филграстим трябва да се прилага ежедневно чрез подкожна инжекция, докато броят на неутрофилите достигне $1,5 \times 10^9/l$ и може да се поддържа над това ниво. След постигане на отговора е необходимо установяване на минималната ефективна доза за поддържането на това ниво. Необходимо е дългосрочно ежедневно приложение за поддържане на адекватен брой на неутрофилите. След една до две седмици лечение началната доза може да бъде удвоена или намалена наполовина в зависимост от отговора на пациента. След това, дозата може да бъде индивидуално адаптирана на всеки 1-2 седмици с цел поддържане на средния брой на неутрофилите между $1,5 \times 10^9/l$ и $10 \times 10^9/l$. Може да се обмисли ускорена схема за повишаване на дозата при пациенти с тежки инфекции. При клиничните изпитвания 97% от пациентите с клиничен отговор демонстрират пълно повлияване при доза $\leq 24 \mu g/kg/ден$. Не е установена безопасността на филграстим при дългосрочно прилагане при дози, надвишаващи $24 \mu g/kg/ден$) при пациенти с тежка хронична неутропения.

При пациенти с HIV инфекция

За преодоляване на неутропенията:

Препоръчителната начална доза филграстим е 0,1 MU (1 µg)/kg/ден, прилагана ежедневно с възходящо титриране до максимум 0,4 MU (4 µg)/kg/ден, докато нормалният брой неутрофили се достигне и може да се поддържа ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). В клинични проучвания повече от 90% от пациентите се повлияват при тези дози, постигайки обратимост на неутропенията с

медиана 2 дни. При малък брой пациенти (< 10%) са били необходими дози до 1,0 MU (10 µg)/kg/ден за постигане на обратимост на неутропенията.

За поддържане на нормален брой неутрофили:

След постигане на обратимост на неутропенията е необходимо установяване на минималната ефективна доза за поддържането на нормалния брой неутрофили. Препоръчва се начално коригиране на дозата, целящо промяна на дневната доза с 30 MU/ден (300 µg/ден). Може да се наложи допълнително коригиране на дозата, определено от АБН на пациента, с цел поддържане на броя на неутрофилите > 2,0 x 10⁹/l. При клинични проучвания е било необходимо прилагане на 30 MU (300 µg/ден) в 1-7 дни от седмицата за поддържането на АБН > 2,0 x 10⁹/l, с медиана на честотата на прилагане 3 дни за седмица. Може да е необходимо дългосрочно прилагане с цел поддържане на АБН > 2,0 x 10⁹/l.

Старческа възраст

Клиничните изпитвания с филграстим са включвали малък брой пациенти в старческа възраст и не са провеждани специални проучвания в тази група. По тази причина не могат да бъдат направени конкретни препоръки за дозировката.

Пациенти с бъбречно увреждане

Проучванията с филграстим при пациенти с тежко увреждане на бъбречната или чернодробната функция показват сходство на фармакокинетичния и фармакодинамичния профил с този при здрави индивиди. При тези обстоятелства не се налага коригиране на дозата.

Педиатрични пациенти с тежка хронична неутропения и злокачествени заболявания

Шестдесет и пет процента от пациентите, изследвани по програмата за проучвания при ТХН, са били под 18-годишна възраст. Ефикасността на лечението е ясна при тази възрастова група, в която повечето пациенти са с вродена неутропения. Няма разлики в профилите на безопасност при педиатрични пациенти, лекувани за тежка хронична неутропения.

Данните от клиничните проучвания при педиатрични пациенти показват, че безопасността и ефикасността на филграстим са сходни при възрастни и при деца, подложени на цитотоксична химиотерапия.

Препоръките за дозиране при педиатрични пациенти са същите като тези при възрастни, подложени на миелосупресивна цитотоксична химиотерапия.

Начин на приложение

Утвърдена цитотоксична химиотерапия

Филграстим може да се прилага като ежедневна подкожна инжекция или ежедневна интравенозна инфузия, разреден в разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%), с продължителност 30 минути. За допълнителни инструкции относно разреждането преди инфузията вижте точка 6.6. В повечето случаи се предпочита подкожният начин на приложение. Някои данни от едно проучване с прилагане на единична доза свидетелстват за това, че е възможно при интравенозно приложение продължителността на ефекта да е скъсена. Не е изяснено клиничното значение на тези данни по отношение на многократно прилагане. Изборът на път на въвеждане зависи от индивидуалния клиничен случай.

Пациенти, лекувани с миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация

Филграстим се прилага като интравенозна краткотрайна инфузия в продължение на 30 минути или като подкожна или интравенозна непрекъсната инфузия в продължение на 24 часа, и в двата случая, след разреждане в 20 ml разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%). За допълнителни инструкции относно разреждането с разтвор на глюкоза 50 mg/ml (5%) преди инфузията вижте точка 6.6.

При пациенти за мобилизиране на РВРС

Филграстим за мобилизация на РВРС, когато се използва самостоятелно:
Филграстим може да се прилага като 24-часова подкожна инфузия или подкожна инжекция. За инфузии филграстим трябва да се разрежи в 20 ml разтвор на глюкоза 5% (вж. точка 6.6).

Филграстим за мобилизация на РВРС след миелосупресивна химиотерапия:
Филграстим трябва да се прилага чрез подкожна инжекция.

За мобилизация на РВРС при здрави донори преди аlogenна трансплантация на РВРС

Филграстим трябва да се прилага чрез подкожна инжекция.

При пациенти с тежка хронична неутропения (ТХН)

Вродена, идиопатична или циклична неутропения; филграстим трябва да се прилага чрез подкожна инжекция.

При пациенти с HIV инфекция

За преодоляване на неутропенията и поддържане на нормален брой неутрофили при пациенти с HIV инфекция филграстим се прилага подкожно.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Специални предупреждения и предпазни мерки при всички показания

Филграстим не трябва да се използва за повишаване на дозата на цитотоксичната химиотерапия над утвърдените схеми на прилагане.

Филграстим не трябва да се прилага при пациенти с тежка вродена неутропения, при които се развива левкемия или има данни за еволюция на левкемията.

Свръхчувствителност

Свръхчувствителност, включително анафилактични реакции, възникващи при първоначалното или последващо лечение, са съобщавани при пациенти, лекувани с филграстим. Преустановете окончателно прилагането на филграстим при пациенти с клинично значима свръхчувствителност. Не прилагайте филграстим при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към филграстим или пегфилграстим.

Имуногенност

Както при всички терапевтични протеини, съществува вероятност за имуногенност. Степента на образуване на антитела спрямо филграстим обикновено е ниска. Свързващи антитела се появяват, както се очаква при всички биологични продукти; към настоящия момент, обаче, те не са свързани с неутрализираща активност.

Специални предупреждения при пациенти с остра миелоидна левкемия (ОМЛ)

Злокачествен клетъчен растеж

G-CSF може да стимулира растежа на миелоидни клетки *in vitro* и подобни ефекти могат да се наблюдават при някои немиелоидни клетки *in vitro*.

Миелодиспластичен синдром или хронична миелоидна левкемия

Не са установени безопасността и ефикасността на прилагането на филграстим при пациенти с миелодиспластичен синдром или хронична миелогенна левкемия. По тази причина филграстим не е показан за употреба при тези заболявания. Особено внимание е необходимо при диагностичното разграничаване на бластната трансформация при хроничната миелоидна левкемия от остра миелоидна левкемия.

Остра миелоидна левкемия

Поради ограничените данни за безопасност и ефикасност при пациенти с вторична ОМЛ, филграстим трябва да се прилага с повишено внимание. Не са установени безопасността и ефикасността на приложението на филграстим при пациенти с *de novo* ОМЛ под 55-годишна възраст с добри цитогенетични показатели [t (8;21), t (15;17) и inv (16)].

Други специални предпазни мерки

Остеопороза

При продължително лечение с филграстим за повече от 6 месеца може да има показания за проследяване на костната плътност при пациенти, страдащи от остеопоротични заболявания на костите.

Белодробни нежелани лекарствени реакции

Има съобщения за нежелани лекарствени реакции от страна на белите дробове и по-конкретно интерстициална пневмония след прилагане на G-CSF. Възможно е пациентите с анамнеза за скорошни белодробни инфилтрати или пневмония да са изложени на по-висок риск. Появата на белодробни симптоми като кашлица, повишена температура и диспнея, придружени от рентгенологични находки за белодробна инфилтрация и влошаване на белодробните функции могат да бъдат предварителни белези на остър респираторен дистрес синдром при възрастни (ARDS). При тези случаи лечението с филграстим трябва да бъде прекратено и да се приложи подходяща терапия.

Синдром на нарушена капилярна пропускливост

За синдрома на нарушена капилярна пропускливост е съобщено след прилагане на гранулоцитен колониостимулиращ фактор и се характеризира с хипотензия, хипоалбуминемия, едема и хемоконцентрация. Пациентите, които развиват симптоми на синдрома на нарушена капилярна пропускливост, трябва да се наблюдават внимателно и да получат стандартно симптоматично лечение, което може да включва необходимостта от интензивна терапия (вижте раздел 4.8).

Гломерулонефрит

Съобщава се за гломерулонефрит при пациенти, получаващи филграстим и пегфилграстим. Обикновено събитията на гломерулонефрит отзвучават след намаляване на дозата или прекратяване на лечението с филграстим или пегфилграстим. Препоръчва се наблюдение на резултатите от изследванията на урината.

Специални предпазни мерки при пациенти с ракови заболявания

Спленомегалия и руптура на слезката

След прилагане на филграстим се съобщава за нечести случаи на спленомегалия и руптура на слезката. Някои случаи на руптура на слезката са с фатален изход. Лицата, приемащи филграстим, които съобщават за болка в лявата горна част на корема и/или в горната част на рамото, трябва да се изследват за увеличен далак или руптура на слезката. Наблюдавано е, че намаляването на дозата на филграстим забавя или спира прогресията на уголемяване на слезката при пациенти с тежка хронична неутропения, а при 3% от пациентите е необходима спленектомия.

Левкоцитоза

При по-малко от 5% от пациентите, получаващи филграстим при дози, надвишаващи 0,3 MU/kg/ден (3 микрограма/kg/ден), е наблюдаван брой на белите кръвни клетки, равен или надвишаващ $100 \times 10^9/l$. Не са съобщавани нежелани ефекти, пряко дължащи се на тази степен на левкоцитоза. Поради възможните рискове, свързани с тежка левкоцитоза, обаче, по време на терапията с филграстим трябва периодично да се изследва броят на белите кръвни клетки. Ако броят на левкоцитите надхвърли $50 \times 10^9/l$ след очаквания максимален спад (надир), приемът на филграстим трябва незабавно да се прекрати. Ако обаче по време на лечението с филграстим за мобилизация на РВРС броят на левкоцитите се увеличи до $> 70 \times 10^9/l$, приемът на филграстим трябва се прекрати или дозата му да бъде намалена.

Рискове, свързани с химиотерапия с повишени дози

Специално внимание е необходимо при пациенти, подложени на химиотерапия с високи дози, защото не е доказано по-добро повлияване на тумора, а увеличените дози на химиотерапевтичните средства могат да предизвикат повишена токсичност, в това число сърдечни, белодробни, неврологични и дерматологични реакции (моля вижте информацията за предписване на конкретното използвано химиотерапевтично средство).

Ефект на химиотерапията върху еритроцитите и тромбоцитите

Само по себе си лечението с филграстим не изключва развитието на тромбоцитопения и анемия, дължащи се на миелосупресивната химиотерапия. Поради вероятност от приемане на по-високи дози химиотерапия (напр. пълни дози от предписаната схема), възможно е пациентът да е изложен на повишен риск от развитието на тромбоцитопения и анемия. Препоръчва се редовно проследяване на броя на тромбоцитите и хематокрита. Необходимо е особено внимание, когато се прилагат самостоятелно или в комбинация химиотерапевтични средства, за които е известно, че причиняват тежка тромбоцитопения.

Установено е, че използването на мобилизирани с филграстим РВРС понижава степента на задълбочаване и продължителността на тромбоцитопенията след миелосупресивна или миелоаблативна химиотерапия.

Други специални предпазни мерки

Не са проучвани ефектите на филграстим при пациенти със силно намален брой на миелоидните прогениторни клетки. Филграстим оказва влияние предимно върху

неутрофилните прекурсори, като предизвиква повишаване на броя на неутрофилите. Затова, при пациенти с намален брой прекурсори, неутрофилният отговор може да бъде отслабен (като при тези, подложени на екстензивна лъчетерапия или химиотерапия или тези с туморна инфилтрация на костния мозък).

Има единични съобщения за съдови нарушения, включително венооклузивна болест и нарушения в обема на течностите, при пациенти, подложени на химиотерапия с високи дози, последвана от трансплантация.

Има съобщения за реакция на присадката срещу приемателя (GvHD) и фатални случаи при пациенти, получаващи G-CSF след алогенна костномозъчна трансплантация (вж. точка 4.8 и 5.1).

Повишената хематопоеична активност на костния мозък в отговор на терапията с растежен фактор се свързва с преходни патологични находки при образните изследвания на костите. Това трябва да се има предвид при интерпретацията на резултатите от образните изследвания на костите.

Специални предпазни мерки при пациенти, подложени на мобилизация на РВРС

Мобилизация на РВРС

Няма проспективни рандомизирани сравнения на двата препоръчителни методи за мобилизация (само филграстим или в комбинация с миелосупресивна химиотерапия) при една и съща популация пациенти. Степента на вариация между отделните пациенти и между лабораторните тестове за CD34⁺ клетки означава, че е трудно пряко сравнение между различните проучвания. По тази причина е трудно да бъде препоръчан оптимален метод. Изборът на метод за мобилизация трябва да се обмисли във връзка с общите цели на лечението за всеки отделен пациент.

Предходна експозиция на цитостатици

Възможно е при пациентите, предварително подложени на много продължителна миелосупресивна терапия, да не се постигне достатъчна мобилизация на РВРС за достигане на препоръчителната минимална продукция ($2,0 \times 10^6$ CD34⁺ клетки/kg) или акцелерация на тромбоцитното възстановяване до същото ниво.

Някои цитотоксични агенти показват специфична токсичност към хематопоеичния прогениторен пул и могат да имат нежелан ефект върху прогениторната мобилизация. Средства като мелфалан, кармустин (BCNU) и карбоплатин, прилагани за продължителни периоди, преди опитите за мобилизация на прогениторните клетки, могат да снижат прогениторния прираст. Доказано е обаче, че комбинираното прилагане на мелфалан, карбоплатин или кармустин (BCNU) едновременно с филграстим е ефективно за прогениторната мобилизация. При предстояща трансплантация на периферни кръвни прогениторни клетки се препоръчва планирането на процедура за мобилизация на стволовите клетки в ранните етапи на лечебния курс на пациента. При такива пациенти трябва да се обърне особено внимание на броя мобилизирани прогенитори преди прилагането на химиотерапия с високи дози. Ако прирастът е недостатъчен, измерено според посочените по-горе критерии, трябва да се търсят алтернативни форми на лечение, които не изискват подкрепа от страна на прогениторите.

Оценка на продукцията на прогениторни клетки

При оценяване на броя на прогениторните клетки, продуцирани при пациенти, третирани с филграстим, трябва внимателно да бъде избран методът за количествено определяне. Резултатите от флоуцитометричния анализ на броя на CD34⁺ клетките варират в зависимост от точността на използвания метод и следователно резултатите от изследванията в различни

лаборатории трябва да се интерпретират с повишено внимание.

Статистическият анализ на връзката между броя на реинфузираните CD34⁺ клетки и скоростта на тромбоцитното възстановяване след химиотерапия с високи дози показва сложна, но непрекъсната връзка.

Препоръката за минимален прираст от $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ клетки/kg се основава на публикации за постигнат резултат на адекватно хематологично възстановяване. Продукции, надвишаващи този минимален прираст, изглежда корелират с по-бързо възстановяване, докато тези с по-ниски стойности – с по-бавно възстановяване.

Специални предпазни мерки при здрави донори, подложени на мобилизация на перифернокръвни прогениторни клетки

Мобилизацията на РВРС не води до пряка клинична полза за здравите донори и трябва да се прилага само за целите на аlogenната трансплантация на стволови клетки.

Мобилизацията на РВРС трябва да се обмисля като възможност само при донори, които отговарят на нормалните клинични и лабораторни критерии за донорство на стволови клетки. Трябва да се обърне специално внимание на хематологичните показатели и на данните за инфекциозни заболявания. Не са проучвани безопасността и ефикасността на филграстим при здрави донори на възраст под 16 години или над 60 години.

Тромбоцитопения

При пациенти, получаващи филграстим, много често се съобщава за тромбоцитопения. По тази причина броят на тромбоцитите трябва да се проследява стриктно.

Преходна тромбоцитопения (тромбоцити $< 100 \times 10^9/l$) след прилагане на филграстим и левкафереза се наблюдава при 35% от изследваните участници. Сред тях се съобщава за два случая на тромбоцитен брой $< 50 \times 10^9/l$, които се отдават на процедурата на левкафереза. При необходимост от провеждане на повече от една левкафереза, особено внимание трябва да се обърне на донорите с тромбоцити $< 100 \times 10^9/l$ преди левкаферезата; по принцип афереза не трябва да се провежда при брой на тромбоцитите $< 75 \times 10^9/l$.

Левкафереза не трябва да се провежда при донори, приемащи антикоагуланти или при такива с доказани нарушения на хемостазата. Лечението с филграстим трябва да се преустанови или дозата да се намали, ако броят на левкоцитите нарастне до $> 70 \times 10^9/l$. Донорите, приемащи G-CSF за мобилизация на РВРС, трябва да бъдат проследявани до достигане на нормалните стойности на хематологичните показатели.

Наблюдавани са преходни цитогенетични отклонения след прилагане на G-CSF при здрави донори. Значимостта на тези промени не е известна. Не може да бъде обаче изключен рискът от провокиране на злокачествено миелоидно клониране. Препоръчва се центърът за афереза да извършва системно регистриране и проследяване на донорите на стволови клетки в продължение на най-малко 10 години, за да се осигури наблюдение на дългосрочната безопасност.

Чести, но като цяло асимптомни случаи на спленомегалия и нечести случаи на руптура на слезката са съобщавани при здрави донори и пациенти след прилагане на G-CSF. Някои от случаите на руптура на слезката са били фатални. Затова размерът на слезката трябва да се проследява внимателно (напр. клиничен преглед, ехография). Диагнозата руптура на слезката трябва да се обмисли при донори и/или пациенти, съобщаващи за болка в лявата горна част на корема или болка в горната част на рамото.

При здрави донори диспнея е съобщавана честоидруги белодробни нежелани реакции (хемоптиза, белодробен кръвоизлив, белодробна инфилтрация и хипоксия) са съобщавани

нечесто. В случай на съмнение за или на доказани нежелани реакции от страна на белите дробове трябва да се обмисли преустановяване на лечението с филграстим и да се приложи подходящо медицинско лечение.

Специални предпазни мерки при реципиенти на алогенни РВРС, мобилизирани с филграстим

Съвременните данни показват, че имунологичните взаимодействия между алогенните РВРС присадки и реципиента могат да бъдат свързани с повишен риск от развитие на остра или хронична реакция на присадката срещу приемателя (GvHD), в сравнение с костномозъчната трансплантация.

Специални предпазни мерки при пациенти с ТХН

Кръвна картина

При пациенти, получаващи филграстим, често се съобщава за тромбоцитопения. Броят на тромбоцитите трябва да се проследява стриктно, особено през първите няколко седмици от лечението с филграстим. Необходимо е периодично прекъсване или намаляване на дозата филграстим при пациенти, които развиват тромбоцитопения, т.е. броят на тромбоцитите се задържа постоянно $< 100\,000/\text{mm}^3$.

Възможно е възникването на други промени в кръвните клетки, включително анемия и преходно нарастване на броя на миелоидните прогенитори, което налага стриктно проследяване на клетъчния брой.

Трансформация в левкемия или миелодиспластичен синдром

Специално внимание е необходимо при диференциалното диагностициране на тежките хронични неутропении от други хематопоеични заболявания като апластична анемия, миелодисплазия и миелоидна левкемия. Преди започване на лечението трябва да се проведе изследване на пълната кръвна картина, включващо диференциално броене и определяне на броя на тромбоцитите, и оценка на костномозъчната морфология и кариотип.

При клиничните изпитвания при пациенти с тежка хронична неутропения, приемащи филграстим, се отчита ниска честота (около 3%) на миелодиспластични синдроми (MDS) или левкемия. Това се наблюдава само при пациенти с конгенитална неутропения. MDS и левкемията са естествени усложнения на болестта и връзката им с прилагането на филграстим остава недоказана. При извадка от около 12% от пациентите с нормални цитогенетични стойности на изходно ниво впоследствие при повторна рутинна оценка се установяват патологични изменения, в това число монозомия 7. Ако пациенти с ТХН развият цитогенетични аномалии, рисковете и ползите от продължаване на лечението с филграстим трябва да бъдат внимателно преценени; лечението с филграстим трябва да се преустанови при поява на MDS или левкемия. Понастоящем не е ясно дали дългосрочното лечение на пациентите с тежка хронична неутропения предразполага към развитие на цитогенетични аномалии, MDS или левкемична трансформация. Препоръчва се периодично провеждане на морфологично и цитогенетично изследване на костния мозък (приблизително на всеки 12 месеца).

Други специални предпазни мерки

Трябва да се изключат причини за преходна неутропения, напр. вирусни инфекции. След прилагане на филграстим се съобщава за много чести случаи на спленомегалия и за чести случаи на руптура на слезката. Лицата, приемащи филграстим, които съобщават за болка в лявата горна част на корема и/или в горната част на рамото, трябва да се изследват за увеличен далак или руптура на слезката.

Спленомегалията е пряк резултат от лечението с филграстим. Тридесет и един процента (31%) от пациентите в проучванията са с документирана палпаторно установена спленомегалия.

Нарастване на обема, измерено рентгенографски, възниква още в ранните етапи на лечението с филграстим и има тенденция към плато по-нататък в хода на лечението. Забелязано е, че намаляването на дозата забавя или преустановява прогресията на уголемяването на слезката; при 3% от пациентите се е наложила спленектомия. Размерът на слезката трябва да се измерва редовно. Палпацията на корема е достатъчна за определяне на абнормно увеличаване на обема на слезката.

Хематурията е честа, а протеинурия е наблюдавана при малък брой пациенти. Проследяването на това събитие изисква периодично изследване на урината.

Не са проучени безопасността и ефикасността при новородени и при пациенти с автоимунна неутропения.

Специални предпазни мерки при пациенти с HIV инфекция

След прилагане на филграстим се съобщава за чести случаи на спленомегалия. Лицата, приемащи филграстим, които съобщават за болка в лявата горна част на корема и/или в горната част на рамото, трябва да се изследват за увеличен далак или руптура на слезката.

Кръвна картина

АБН трябва да се проследява стриктно, особено през първите няколко седмици от лечението с филграстим. Някои пациенти може да се повлияят много бързо със значително увеличаване на броя на неутрофилите при началната доза филграстим. През първите 2 до 3 дни от лечението с филграстим се препоръчва ежедневно измерване на АБН. След това измерването на АБН трябва да се извършва поне два пъти седмично през първите две седмици и след това - един път седмично или веднъж на две седмици в периода на поддържащата терапия. При интермитентно прилагане на 30 MU (300 микрограма)/ден филграстим е възможно да се наблюдават големи флукуации на АБН на пациентите с течение на времето. За определяне на най-ниската стойност (надир) на АБН при даден пациент се препоръчва вземането на кръвните проби да се извършва непосредствено преди прилагане на дозата филграстим по схема.

Рискове, свързани с повишени дози на миелосупресивните лекарствени продукти

Само по себе си лечението с филграстим не изключва развитието на тромбоцитопения и анемия, дължащи се на миелосупресивни лекарствени продукти. Поради вероятността за получаване на по-високи дози или повече на брой такива лекарствени продукти едновременно с филграстим, пациентът може да е изложен на повишен риск от развитието на тромбоцитопения и анемия. Препоръчва се редовно проследяване на кръвната картина (вж. по-горе).

Инфекции и злокачествени заболявания, причиняващи миелосупресия

Неутропенията може да се дължи на опортюнистични инфекции, инфилтриращи костния мозък, като комплекса *Mycobacterium avium*, или на злокачествени процеси, напр. лимфом. При пациенти с диагностицирани инфекции, инфилтриращи костния мозък, или злокачествено заболяване трябва да се обмисли назначаването на подходяща терапия за повлияване на подлежащото заболяване в допълнение към прилагането на филграстим за лечение на неутропенията. Ефектите на филграстим върху неутропенията, дължаща се на инфилтрираща костния мозък инфекция или злокачествен процес, не са добре проучени.

Специални предпазни мерки при носителство на признака на сърповидни клетки и сърповидноклетъчна анемия

Има съобщения за кризи на сърповидноклетъчна анемия, в някои случаи фатални, при употреба на филграстим, при лица с носителство на признака на сърповидни клетки или

сърповидноклетъчна анемия. Изисква се повишено внимание от страна на лекарите при прилагането на филграстим при пациенти с носителство на признака на сърповидни клетки или сърповидноклетъчна анемия и това трябва да става само след внимателна оценка на потенциалните рискове и ползи.

Всички пациенти

Ассофил съдържа сорбитол (E420) като помощно вещество в концентрация 50 mg/ml. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа суха естествена гума (производно на латекс), която може да предизвика алергични реакции.

С цел да се подобри проследяемостта на гранулоцит-колониостимулиращите фактори (G-CSF), търговското име на прилагания продукт трябва да бъде ясно записано в картоната на пациента.

При здрави доброволци и при пациенти с онкологично заболяване се съобщава за аортит след приложение на G-CSF. Получените симптоми включват треска, коремна болка, неразположение, болка в гърба и повишени маркери на възпалението (напр., C-реактивен протеин и брой на белите кръвни клетки). В повечето случаи аортитът се диагностицира чрез КТ и обикновено отшумява след спиране на G-CSF. Вижте също точка 4.8.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Безопасността и ефикасността на филграстим, прилаган в един и същи ден с миелосупресивна цитотоксична химиотерапия, не са окончателно установени. Поради чувствителността на бързо делящите се миелоидни клетки към миелосупресивната цитотоксична химиотерапия, прилагането на филграстим не се препоръчва в периода от 24 часа преди до 24 часа след химиотерапията. Предварителните данни от малък брой пациенти, подложени на комбинирана терапия с филграстим и 5-Fluorouracil, показват възможна ексацербация на неутропенията.

Възможните взаимодействия с други хематопоеични растежни фактори и цитокини все още не са проучени в клинични проучвания.

Тъй като литият съдейства за освобождаването на неутрофили, се очаква той да потенцира ефекта на филграстим. Въпреки че това взаимодействие не е било официално проучвано, няма данни, че такова взаимодействие е вредно.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на филграстим при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност. При зайци е наблюдавано повишаване на честотата на загуба на ембриони при експозиции, многократно по-високи от клиничната експозиция и в присъствието на токсичност за майката (вж. точка 5.3). В литературата има съобщения, които доказват трансплацентарно преминаване на филграстим при бременни жени. Филграстим не се препоръчва по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали филграстим /метаболитите се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се

преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи лечението с филграстим, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Филграстим не повлиява репродуктивните способности и фертилитета при мъжки или женски плъхове (вж точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ассофил може да повлияе в незначителна степен способността за шофиране и работа с машини. Замайност може да възникне след приложение на Ассофил (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-сериозните нежелани реакции, които могат да възникнат по време на лечението с филграстим, включват: анафилактична реакция, сериозни белодробни нежелани събития (включително интерстициална пневмония и ARDS), синдром на нарушена капилярна пропускливост, тежка спленомегалия/руптура на слезката, трансформация до миелодиспластичен синдром или левкемия при пациенти с ТХН, GvHD при пациенти, получаващи алогенна трансплантация на костен мозък или трансплантация на периферни кръвни прогениторни клетки и сърповидно клетъчна криза при пациенти със сърповидноклетъчна болест.

Най-често съобщаваните нежелани реакции са пирексия, мускулно-скелетна болка (включваща костна болка, болка в гърба, артралгия, миалгия, болка в крайниците, мускулно-скелетна болка, мускулно-скелетна болка в гръдния кош, болка в шията), анемия, повръщане и гадене. При клинични изпитвания при пациенти с рак, мускулно-скелетната болка е лека или умерена при 10%, и тежка при 3% от пациентите.

Обобщение на нежелани лекарствени реакции в табличен вид

Данните в следващите таблици описват нежеланите лекарствени реакции, които се съобщават от клиничните проучвания и при спонтанни съобщения. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Оценката на нежеланите реакции се основава на следните данни за честота:

Много чести: $\geq 1/10$

Чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$

Нечести: $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$

Редки: $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$

Много редки: $< 1/10\,000$

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка.

Системо- органи класове по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции					С неизвес тна честота
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Мно го редк и	
Нарушения на кръвта и лимфната	Тромбоцитопения Анемия ^д	Спленомегалия ^а Понижен	Левкоцитоза ^а	Руптура на слезката ^а Сърповиднокл		

Системо- органи класове по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции					С неизвес тна честота
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Мно го редк и	
система		хемоглобин а ^д		етъчна анемия с криза		
Нарушения на имунната система			Реакция на присадката срещу приемателя ^б Лекарствена свръх- чувствителност а Свръхчувствит елност	Анафилактичн а реакция		
Нарушения на метаболизм а и храненето		Понижен апетит ^д Повишена лактат деhidрогена за в кръвта	Хиперурикеми я Повишена пикочна киселина в кръвта	Намалена кръвна захар Псевдоподагра а (хондрокалцин оза пирофосфат) Нарушения в обема на течностите		
Нарушения на нервната система	Главоболие ^а	Замаяност, Хипоестези я, Парестезия				
Съдови нарушения		Хипотония Хипертония	Венооклузивна болест ^г	Синдром на на нарушена капилярна пропускливост а ,Аортит		
Психични нарушения		Безсъние				
Респиратор ни, гръдни и медиастина лни нарушения		Хемоптиза ^д Диспнея Кашлица ^а Оро- фарингеалн а болка ^{а,д} Епистаксис	Остър респираторен дистрес синдром ^а Дихателна недостатъчнос т ^а Белодробен оток ^а Интерстициалн а белодробна болест ^а			

Системо- органи класове по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции					С неизвестна честота
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Мно го редк и	
			Белодробна инфилтрация ^a Белодробен кръвоизлив Хипоксия			
Стомашно- чревни нарушения	Диария ^{a, c} Повръщане ^{a, c} Гадене ^a	Констипаци я ^c Орална болка				
Хепатобили арни нарушения		Повишена алкална фосфатаза в кръвта Хепатомега лия	Повишена гама-глутамил трансфераза Повишена аспартат аминотрансфер аза			
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция ^a	Обрив ^a Еритема	Макулопапула рен обрив	Синдром на Sweet (остра фебрилна неутрофилна дерматоза) Кожен васкулит ^a		
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединител ната тъкан	Мускулно- скелетна болка ^b	Мускулни спазми	Остеопороза	Намалена костна плътност Обостряне на ревматоиден артрит		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Дизурия Хематурия	Протеинурия	Промени в урината Гломерулонеф рит		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложения	Умора ^a Възпаление на	Гръдна болка ^a Астения ^a	Реакция на мястото на инжектиране			

Системо-органични класове по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции					С неизвестна честота
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	
е	лигавиците Пирексия	Болка ^а Неразположение ^д Периферен оток ^д				
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Реакция, свързана с трансфузията ^д				
Инфекции и инфестации		Сепсис Бронхит Инфекция на горните дихателни пътища Инфекция на пикочните пътища				

^аВижте раздел 4.8, Описание на избрани нежелани реакции.

^бИма съобщения за GvHD и фатални случаи при пациенти след алогенна костномозъчна трансплантация (вижте раздел 4.8, Описание на избрани нежелани реакции.)

^вВключва болка в костите, болка в гърба, артралгия, миалгия, болка в крайниците, мускулно-скелетна болка, мускулно-скелетна гръдна болка, болка във врата

^гСлучаите са наблюдавани с филграстим в постмаркетинговия период при пациенти, подложени на костно-мозъчна трансплантация или мобилизация на РВРС

^дНежелани събития с по-висока честота при пациенти на филграстим в сравнение с плацебо и свързани с последствията от основното злокачествено заболяване или цитотоксична химиотерапия

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

GvHD

Има съобщения за реакция на присадката срещу приемателя (GvHD) и фатални случаи при пациенти, получаващи G-CSF, след алогенна костномозъчна трансплантация (вж. точки 4.4 и 5.1).

Синдром на нарушена капилярна пропускливост

Съобщавани са случаи на синдром на нарушена капилярна пропускливост в следпродажбени условия при употреба на гранулоцитен колониостимулиращ фактор. По принцип, те са

възниквали при пациенти със злокачествени заболявания в напреднал стадий, сепсис, при такива, които са приемали няколко медикамента за химиотерапия, или подложени на афереза (вижте раздел 4.4).

В рандомизирани, плацебо-контролирани клинични проучвания, прилагането на филграстим не води до повишаване на честотата на нежеланите лекарствени реакции, свързани с цитотоксична химиотерапия. При тези клинични изпитвания съобщаваните нежелани лекарствени реакции са с еднаква честота при онкологични пациенти, лекувани с филграстим/химиотерапия и плацебо/химиотерапия, и включват гадене и повръщане, алоpecia, диария, умора, анорексия, мукозит, главоболие, кашлица, кожен обрив, гърдна болка, обща слабост, възпалено гърло, констипация и болка.

В постмаркетинговия период има съобщения за кожен васкулит при лекувани с филграстим пациенти. Механизмът на възникване на васкулита при пациенти на лечение с филграстим не е известен. По данни от клиничните изпитвания честотата е оценена в категория „нечести“.

Синдром на Sweet

В постмаркетинговия период има съобщения за случаи със синдром на Sweet (остра фебрилна дерматоза). От данните от клинични проучвания се прави оценка, че те са нечести.

Белодробни нежелани лекарствени реакции

При клиничните проучвания и в постмаркетинговия период има съобщения за белодробни нежелани лекарствени реакции, включително интерстициална белодробна болест, белодробен оток и белодробна инфилтрация, като в някои случаи те са довели до дихателна недостатъчност или остър респираторен дистрес синдром (ARDS), които могат да бъдат фатални (вж. точка 4.4).

Спленомегалия и руптура на слезката

След прилагане на филграстим се съобщава за нечести случаи на спленомегалия и руптура на слезката. Някои случаи на руптура на слезката са с фатален изход (вж. точка 4.4).

Свръхчувствителност

Настъпили са реакции на свръхчувствителност, включващи анафилаксия, обрив, уртикария, ангиоедем, диспнея и хипотония при първоначалното или при последващо лечение в клинични проучвания и в постмаркетинговия период. Най-общо, по-чести са съобщенията след интравенозно прилагане. В някои случаи симптомите рецидивират при повторно прилагане и се предполага причинно-следствена връзка. При сериозни алергични реакции прилагането на филграстим трябва да бъде окончателно преустановено.

В постмаркетинговия период има съобщения за изолирани случаи на кризи на сърповидноклетъчна анемия при пациенти с това заболяване (вж. точка 4.4). По данни от клиничните изпитвания честотата е оценена в категория „нечести“.

Кожен васкулит

При пациенти, лекувани с филграстим, се съобщава за кожен васкулит. Механизмът на васкулит при пациенти, приемащи филграстим, не е известен. При продължителна употреба се съобщава за кожен васкулит при 2% от пациентите с ТХН.

Псевдоподагра (хондрокалциноза пирофосфат)

Има съобщения за псевдоподагра при пациенти с рак, които са на лечение с филграстим, като по данни от клиничните изпитвания честотата е оценена в категория „нечести“.

Левкоцитоза

Левкоцитоза ($WBC > 50 \times 10^9/l$) е наблюдавана при 41% от донорите и преходна тромбоцитопения (тромбоцити $< 100 \times 10^9/l$) след лечение с филграстим и левкафереза се наблюдава при 35% от донорите.

Педиатрична популация

Данните от клиничните проучвания с филграстим при педиатрични пациенти показват, че безопасността и ефикасността на филграстим са сходни при възрастни и деца, подложени на цитотоксична химиотерапия, като се предполага, че няма свързани с възрастта различия във фармакокинетиката на филграстим. Единствената системно съобщавана нежелана реакция е мускулно-скелетна болка, което не се различава от опита при популацията на възрастните. Няма достатъчно данни за допълнително оценяване на употребата на филграстим при педиатрични пациенти.

Други специални популации

Гериатрична употреба

Като цяло не са наблюдавани разлики в безопасността и ефективността между индивиди над 65-годишна възраст в сравнение с по-млади възрастни (> 18 години) пациенти, подложени на цитотоксична химиотерапия и клиничният опит не е открил разлики в отговорите между пациенти в старческа възраст и по-млади възрастни пациенти. Няма достатъчно данни, за да се оцени употребата на Асcofil при гериатрични пациенти за други одобрени показания на Асcofil.

Педиатрични пациенти с тежка хронична неутропения

Случаи на намалена костна плътност и остеопороза са били съобщени при педиатрични пациенти с тежка хронична неутропения на продължително лечение с филграстим.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Не са проучени ефектите от предозиране с Асcofil . Спирането на лечението с филграстим обикновено води до 50% намаляване на циркулиращите неутрофили в рамките на 1 до 2 дни с връщане към нормалните нива в рамките на 1 до 7 дни.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: цитокини, АТС код: L03AA02

Асcofil е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Фармакодинамични ефекти

Човешкият G-CSF е гликопротеин, който регулира производството и освобождаването на функционални неутрофили от костния мозък. Асcofil , съдържащ r-metHuG-CSF (филграстим), предизвиква значително повишаване на броя на неутрофилите в периферната кръв в рамките на 24 часа, при незначително увеличаване на моноцитите. При някои пациенти с тежка хронична неутропения филграстим може да индуцира и незначително увеличаване на броя на циркулиращите еозинофили и базофили в сравнение с изходното ниво; някои от тези

пациенти може да имат предшестваща лечението еозинофилия или базофилия. Повишаването на броя на неутрофилите е дозозависимо при препоръчителните дози. Изследванията на хемотаксичните свойства и фагоцитната функция показват нормална или засилена функция на произведените в отговор на филграстим неутрофили. След прекратяване на терапията с филграстим броят на циркулиращите неутрофили спада с 50% в рамките на 1 до 2 дни и се възстановява до нормалните стойности за 1 до 7 дни.

При пациенти, подложени на цитотоксична химиотерапия, прилагането на филграстим води до значително намаляване на честотата, тежестта и продължителността на неутропенията и фебрилната неутропения. Лечението с филграстим чувствително намалява продължителността на фебрилната неутропения, употребата на антибиотици и хоспитализацията след индукционна химиотерапия по повод на остра миелогенна левкемия или миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация. Честотата на фебрилните състояния и документираните инфекции не намалява и в двата случая. Продължителността на фебрилните състояния не намалява при пациентите, подложени на миелоаблативна терапия, последвана от костномозъчна трансплантация.

Прилагането на филграстим, самостоятелно или след химиотерапия, мобилизира хематопоеичните прогениторни клетки в периферната кръв. Тези автоложни РВРС могат да бъдат събирани и вливани след високи дози цитотоксична терапия, вместо или в допълнение към костномозъчната трансплантация. Вливането на РВРС ускорява възстановяването на хемопоезата, намалявайки продължителността на риска от хеморагични усложнения и необходимостта от трансфузия на тромбоцити. Реципиентите на алогенни РВРС, мобилизирани с филграстим, демонстрират значително по-бързо хематологично възстановяване, водещо до значително скъсяване на времето за неподпомагано възстановяване на тромбоцитите, в сравнение с алогенната костномозъчна трансплантация.

Едно ретроспективно европейско проучване за оценяване на употребата на G-CSF след алогенна костномозъчна трансплантация при пациенти с остри левкемии, показва евентуално повишаване на риска за реакция на присадката срещу приемателя, на свързаната с лечението смъртност и на смъртността при прилагане на G-CSF. При едно отделно международно ретроспективно проучване при пациенти с остри и хронични миелогенни левкемии, не е наблюдаван ефект върху риска за реакция на присадката срещу приемателя, за свързана с лечението смъртност и смъртност. Един мета-анализ, обхващащ проучванията с алогенна трансплантация, включително резултатите от девет проспективни рандомизирани проучвания, 8 ретроспективни проучвания и 1 проучване с контрол на случаите, не е показал ефект върху риска за остра реакция на присадката срещу приемателя, хронична реакция на присадката срещу приемателя или ранна свързана с лечението смъртност.

Относителен риск (95% ДИ) за реакция на присадката срещу приемателя и свързана с лечението смъртност след лечение с G-CSF след костномозъчна трансплантация					
Вид публикация	Период на проучването	N	Остри реакции на присадката срещу приемателя степен II - IV	Хронична реакция на присадката срещу приемателя	Свързана с лечението смъртност
Мета-анализ (2003)	1986-2001 ^a	1 198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Европейско ретроспективно проучване (2004)	1992-2002 ^b	1 789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Международно ретроспективно проучване (2006)	1995-2000 ^b	2 110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^aАнализът обхваща проучвания, включващи костно-мозъчна трансплантация в този период; при някои проучвания е използван GM-CSF

^bАнализът включва пациенти, подложени на костно-мозъчна трансплантация в този период

Употреба на филграстим за мобилизиране на PBPC при здрави донори преди алогенна трансплантация на PBPC

При здрави донори прилагането на доза от 10 микрограма/kg/ден подкожно в продължение на 4-5 последователни дни позволява събиране на $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ клетки/kg телесно тегло от реципиента при повечето донори след две левкаферези.

Прилагането на филграстим при възрастни с ТХН (тежка конгенитална, циклична и идиопатична неутропения) индуцира устойчиво повишение на АБН в периферната кръв и намаляване на инфекцията и свързаните с нея събития.

Прилагането на филграстим при пациенти с HIV инфекция поддържа нормален брой неутрофили, който позволява изпълнението на планираната схема на приложение на антивирусен и/или друг миелосупресивен лекарствен продукт. Не съществуват доказателства за това, че пациентите с HIV инфекция, третирани с филграстим, показват ускорена репликация на HIV.

Както и при останалите хемопоетични растежни фактори, G-CSF показва *invitro* стимулиращи свойства по отношение на човешките ендотелни клетки.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След подкожно приложение на препоръчителните дози, серумните концентрации се поддържат над 10 ng/ml в продължение на 8-16 часа.

Разпределение

Обемът на разпределение в кръвта е приблизително 150 ml/kg.

Елиминиране

Установено е, че клирънсът на филграстим следва фармакокинетика от първи порядък, както след подкожно, или след интравенозно приложение. Серумният елиминационен полуживот на филграстим е приблизително 3,5 часа, с приблизителен клирънс 0,6 ml/min/kg.

Продължителната инфузия на Асофил за период до 28 дни при пациенти, възстановяващи се след автоложна костномозъчна трансплантация, е показала липса на кумулиране на лекарството и съпоставим полуживот.

Линейност

Съществува положителна линейна корелация между дозата и серумната концентрация на филграстим, независимо дали е приложен интравенозно или подкожно. След подкожно приложение на препоръчаните дози, серумните концентрации се запазват със стойности над 10 ng/ml в продължение на 8 до 16 часа. Обемът на разпределение в кръвта е приблизително 150 ml/kg.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Филграстим е изследван в изпитвания за токсичност при многократно прилагане с продължителност до 1 година, които показват промени, дължащи се на очакваното фармакологично действие, включващо повишаване на брой на левкоцитите, миелоидна

хиперплазия в костния мозък, екстрамедуларна гранулопоеза и увеличаване на слезката. Всички тези промени след прекъсване на лечението са обратими. Ефектите на филграстим върху пренаталното развитие са проучвани при плъхове и зайци. Интравенозното (80 µg/kg/ден) прилагане на филграстим на зайци по време на периода на органогенеза е токсично за майката и се наблюдава повишена честота на спонтанните аборти, загуба на плода и намаляване на средния брой на новородените в котилото и теглото на плода. Въз основа на отчетените данни за друг продукт с филграстим, подобен на Асофил, се наблюдават сравними находки плюс увеличени малформации на плода при 100 µg/kg/ден, както и токсична за майката доза, която отговаря на системна експозиция приблизително 50-90 пъти по-голяма от експозициите, наблюдавани при пациенти, лекувани с клиничната доза от 5 µg/kg/ден. Нивото на липса на нежелани ефекти по отношение на ембрио-фетална токсичност в това проучване е 10 µg/kg/ден, което отговаря на системна експозиция приблизително 3-5 пъти по-голяма от експозициите, наблюдавани при пациенти, лекувани с клиничната доза. При бременни плъхове не се наблюдава токсичност за майката или фетална токсичност при дози до 575 µg/kg/ден. Поколението на плъховете, което приема филграстим по време на перинаталния период и периода на кърмене, показва забавяне на външната диференциация и забавяне на растежа (≥ 20 µg/kg/ден), както и леко понижено ниво на преживяемост (100 µg/kg/ден). С на филграстим не са наблюдавани ефекти върху фертилитета на мъжки или женски плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ледена оцетна киселина
Натриев хидроксид
Сорбитол (E420)
Полисорбат 80
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Асофил не трябва да се разрежда с физиологичен разтвор.

Разреденият филграстим може да се абсорбира по стъклени или пластмасови материали.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

36 месеца.

Доказана е химична и физична стабилност на разредения инфузионен разтвор в продължение на 24 часа при 2°C до 8°C. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 24 часа при 2°C до 8°C, освен ако разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C). Да не се замразява.

Случайното еднократно излагане на Асcofil на отрицателни температури не повлиява негативно стабилността му. Ако експозицията е била по-дълга от 24 часа или препаратът е бил замразен повече от един път, Асcofil НЕ трябва да се използва.

В рамките на срока на годност и за целите на амбулаторната употреба, пациентът може да извади продукта от хладилника и да го съхранява при стайна температура (не повече от 25°C) за еднократен период до 15 дни. В края на този период, продуктът не трябва да се поставя обратно в хладилника, а трябва да се изхвърли.

Съхранявайте спринцовката в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение на разредения лекарствен продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Предварително напълнена спринцовка с инжекционна игла със или без предпазител за иглата. Опаковка, съдържаща една, три, пет, седем или десет предварително напълнени спринцовки със или без блистер и тампони, напоени със спирт. Опаковките без блистер са без предпазител за иглата. Опаковките с блистер са предназначени за отделни спринцовки с предварително фиксиран предпазител за иглата. Предварително напълнените спринцовки са изработени от стъкло тип I с трайно прикрепена игла от неръждаема стомана на върхаи са градуирани от 0,1 ml до 1 ml с 1/40 деления върху тялото на спринцовката. Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа сух естествен каучук (вж. точка 4.4). Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,5 ml разтвор.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Ако е необходимо Асcofil може да се разрези в 5% глюкоза. Разреждането до крайна концентрация по-ниска от 0,2 MU (2 µg) на милилитър не се препоръчва при никакви обстоятелства.

Преди употреба разтворът трябва да се провери визуално. Трябва да се използват само бистри разтвори без наличие на видими частици. Да не се разклаща.

При пациенти, лекувани с филграстим, разреден до концентрации под 1,5 MU (15 µg) на милилитър, е необходимо добавянето на човешки серумен албумин (HSA) до постигане на крайна концентрация 2 mg/ml. Пример: В крайния инжекционен обем от 20 ml, общи дози филграстим под 30 MU (300 µg) трябва да се прилагат с добавен 0,2 ml разтвор на човешки албумин 200 mg/ml (20%).

Асcofil не съдържа консервант. С оглед на евентуален риск от микробно замърсяване, предварително напълнените с Асcofil спринцовки са само за еднократна употреба.

Когато е разреден в 5% глюкоза, Асcofil е съвместим със стъкло и редица пластмаси, в това число PVC, полиолефин (съполимер на полипропилен и полиетилен) и полипропилен.

Използване на предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата

Предпазителят служи да покрие иглата след инжектирането, за да се избегне нараняване от убождане. Той не повлиява нормалното функциониране на спринцовката. Натискайте буталото бавно и равномерно до инжектиране на цялата доза и до края на хода на буталото. Отстранете спринцовката от пациента, като поддържате натиска върху буталото. Предпазителят за иглата покрива иглата при отпускането на буталото.

Използване на предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата

Приложете дозата според стандартния протокол.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AccordHealthcareLimited
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow
Middlesex HA1 4HF
Обединено Кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18.09.2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) ИПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологичноактивното(ите) вещество(а)

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

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- По искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Външна картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ассофил 30 МУ/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор
Филграстим

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка спринцовка съдържа 30 МУ филграстим в 0,5 ml (0,6 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Оцетна киселина, натриев хидроксид, сорбитол (Е420), полисорбат 80 и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 предварително напълнена спринцовка (0,5 ml) + 1 тампон, напоен със спирт
“5 предварително напълнени спринцовки (0,5 ml) + 5 тампона, напоени със спирт”
“3 предварително напълнени спринцовки (0,5 ml) + 3 тампона, напоени със спирт”
“10 предварително напълнени спринцовки (0,5 ml) + 10 тампона, напоени със спирт”

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократна употреба.
Подкожно или интравенозно приложение
Да не се разклаща.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Съхранявайте спринцовката в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Limited
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow
Middlesex HA1 4 HF
Обединено Кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/946/001 - 1 предварително напълнена спринцовка
EU/1/14/946/002 - 5 предварително напълнени спринцовки
EU/1/14/946/006 - 3 предварително напълнени спринцовки
EU/1/14/946/009 - 10 предварително напълнени спринцовки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Accofil 30 MU/0,5 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC: {номер}
SN: {номер}
NN: {номер}

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Външна картонена опаковка – Предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглатав блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ассофил 30 МУ/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор
филграстим

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка спринцовка съдържа 30 МУ филграстим в 0,5 ml(0,6 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Оцетна киселина, натриев хидроксид, сорбитол (Е420), полисорбат 80 и вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 предварително напълнена спринцовка (0,5 ml) + 1 тампон, напоен със спирт
“3 предварително напълнени спринцовки (0,5 ml) + 3 тампона, напоени със спирт”
“5 предварително напълнени спринцовки (0,5 ml) + 5 тампона, напоени със спирт”
“10 предварително напълнени спринцовки (0,5 ml) + 10 тампона, напоени със спирт”
“7 предварително напълнени спринцовки (0,5 ml) + 7 тампона, напоени със спирт”

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократна употреба.
Подкожно или интравенозно приложение
Да не се разклаща.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

Съхранявайте спринцовката в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow,
Middlesex, HA1 4HF
Обединено Кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/946/005 – 1 предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата
EU/1/14/946/008 – 5 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
EU/1/14/946/007 – 3 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
EU/1/14/946/010 – 10 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
EU/1/14/946/017 – 7 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Accofil 30 MU/0,5 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC: {номер}
SN: {номер}
NN: {номер}

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Ассофил 30 MU/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор
филграстим
s.c./i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,5 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Външна картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ассофил 48 МУ/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор
Филграстим

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка спринцовка съдържа 48 МУ филграстим в 0,5 ml (0,96 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Оцетна киселина, натриев хидроксид, сорбитол (Е420), полисорбат 80 и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 предварително напълнена спринцовка (0,5 ml) + 1 тампон, напоен със спирт
“5 предварително напълнени спринцовки (0,5 ml) + 5 тампона, напоени със спирт”
“3 предварително напълнени спринцовки (0,5 ml) + 3 тампона, напоени със спирт”
“10 предварително напълнени спринцовки (0,5 ml) + 10 тампона, напоени със спирт”

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократна употреба
Подкожно или интравенозно приложение
Да не се разклаща.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Съхранявайте спринцовката в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Limited
Sage house, 319 Pinner Road
North Harrow, Middlesex HA1 4HF
Обединено Кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/946/003- 1 предварително напълнена спринцовка
EU/1/14/946/004- 5 предварително напълнени спринцовки
EU/1/14/946/012 - 3 предварително напълнени спринцовки
EU/1/14/946/015 -10 предварително напълнени спринцовки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Accofil 48 MU/0,5 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC: {номер}
SN: {номер}
NN: {номер}
NN: {номер}

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Външна картонена опаковка – Предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата в блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ассофил 48МУ/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор
филграстим

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка спринцовка съдържа 48 МУ филграстим в 0,5 ml (0,96 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Оцетна киселина, натриев хидроксид, сорбитол (Е420), полисорбат 80 и вода за инжектиране.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 предварително напълнена спринцовка (0,5 ml) + 1 тампон, напоен със спирт
“5 предварително напълнени спринцовки (0,5 ml) + 5 тампона, напоени със спирт”
“3 предварително напълнени спринцовки (0,5 ml) + 3 тампона, напоени със спирт”
“10 предварително напълнени спринцовки (0,5 ml) + 10 тампона, напоени със спирт”
“7 предварително напълнени спринцовки (0,5 ml) + 7 тампона, напоени със спирт”

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократна употреба.
Подкожно или интравенозно приложение.
Да не се разклаща.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

Съхранявайте спринцовката в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow,
Middlesex, HA1 4HF
Обединено Кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/946/011 – 1 предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата
EU/1/14/946/014 – 5 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
EU/1/14/946/013 – 3 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
EU/1/14/946/016 – 10 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
EU/1/14/946/018 – 7 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Accofil 48 MU/0,5 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC: {номер}
SN: {номер}
NN: {номер}

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Асcofil 48 MU/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор
филграстим
s.c./i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,5 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Accofil 30 MU/0,5 ml (0,6 mg/ml) инжекционен или инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка филграстим (filgrastim)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Accofil и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Accofil
3. Как да използвате Accofil
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Accofil
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Accofil и за какво се използва

Какво представлява Accofil

Accofil съдържа активното вещество филграстим. Филграстим е белтък, който се произвежда в бактерии, наречени *Escherichia coli* чрез рекомбинантна ДНК технология. Той принадлежи към група белтъци, наречени цитокини, и е много подобен на естествен белтък (гранулоцит-колониостимулиращ фактор [G-CSF]), произвеждан от Вашето собствено тяло. Филграстим стимулира костния мозък (тъканта, където се създават кръвните клетки) да произвежда повече бели кръвни клетки за подпомагане на борбата с инфекциите.

За какво се използва Accofil

Вашият лекар Ви е предписал Accofil, за да се подпомогне Вашия организъм да произвежда повече бели кръвни клетки. Вашият лекар ще Ви каже защо се лекувате с Accofil. Accofil е от полза при няколко различни заболявания, които са:

- химиотерапия
- костномозъчна трансплантация
- тежка хронична неутропения (нисък брой на определен вид бели кръвни клетки)
- неутропения (нисък брой на определен вид бели кръвни клетки) при пациенти с HIV инфекция

- мобилизация на периферни кръвни стволови клетки (за стимулиране на стволовите клетки да навлязат в кръвообръщението, за да се съберат и да се използват при костномозъчна трансплантация).

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Accofil

Не използвайте Accofil

- ако сте алергични към филграстим или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да използвате Accofil:

Моля, информирайте Вашия лекар преди да започнете лечение, ако имате:

- сърповидноклетъчна анемия, Accofil може да предизвика сърповидноклетъчна анемия с криза.
- остеопороза (костно заболяване)

Моля, информирайте незабавно Вашия лекар по време на лечението с Accofil, ако:

- получите болка в горната лява част на корема, болка под лявата част на гръдния кош или във горната част на лявото рамо (това може да са симптоми на уголемена слезка (спленомегалия) или възможна руптура на слезката.
- забележите необичайно кървене или посиняване, което може да бъде [(това може да са симптоми на понижен брой тромбоцити (тромбоцитопения)] намалена способност на кръвта да се съсирва.
- имате внезапни признаци на алергия, като обрив, сърбеж или уртикария по кожата, подуване на лицето, устните, езика или други части на тялото, задух, хрипове или затруднено дишане, тъй като това може да са признаци на тежка алергична реакция.
- имате подуване на лицето или глезените, кръв в урината или кафяво оцветяване на урината, или забележите, че уринирате по-малко от обичайното (гломерулонефрит).

Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа суха естествена гума (производно на латекс), която може да предизвика алергична реакция.

Възпаление на аортата (големият кръвоносен съд, който пренася кръвта от сърцето към останалата част на тялото) се съобщава рядко при раково болни пациенти и при здрави донори. Симптомите могат да включват треска, коремна болка, неразположение, болка в гърба и повишени маркери на възпалението. Информирайте Вашия лекар, ако получите тези симптоми.

Загуба на отговор към филграстим

Ако при Вас се получи загуба на отговор или неуспех при поддържане на отговор при лечение с филграстим, Вашият лекар ще изследва причините за това, включително дали сте развили антитела, които неутрализират действието на филграстим.

Вашият лекар може да поиска да Ви наблюдава внимателно, вижте точка 4 от листовката.

Ако сте пациент с тежка хронична неутропения, може да сте изложени на риск от развитие на рак на кръвта (левкемия, миелодиспластичен синдром (МДС)). Трябва да разговаряте с лекаря си за рисковете да развиете злокачествени заболявания на кръвта и какви изследвания трябва да бъдат направени. Ако развиете или има вероятност да развиете злокачествени заболявания на кръвта, не трябва да използвате Accofil, освен ако не получите указания за това от лекаря си. Ако сте донор на стволови клетки, трябва да сте на възраст между 16 и 60 години.

Обърнете специално внимание при употребата на други продукти, които стимулират белите кръвни клетки

Ассофил е представител на група продукти, които стимулират производството на бели кръвни клетки. Медицинският специалист, който се грижи за Вас, трябва винаги да записва точният продукт, който използвате.

Други лекарства и Ассофил

Вие не трябва да получавате Ассофил в последните 24 часа преди и 24 часа след химиотерапията.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Бременност и кърмене

Ассофил не е проучван при бременни жени.

Важно е да кажете на Вашия лекар, ако:

- сте бременна или кърмите;
- мислите, че може би сте бременна или
- планирате да имате бебе.

Не е известно дали филграстим преминава в кърмата. Ето защо Вашият лекар може да реши, че не трябва да използвате това лекарство, ако кърмите.

Шофиране и работа с машини

Ассофил може да повлияе в малка степен способността Ви за шофиране и работа с машини. Това лекарство може да предизвика замаяност. Препоръчително е да изчакате и да видите как се чувствате, след като сте приели Ассофил преди шофиране или работа с машини.

Важна информация относно някои от съставките на Ассофил

Това лекарство съдържа сорбитол. Ако сте били информирани от Вашия лекар, че имате непоносимост към някои захари (фруктоза), свържете се с Вашия лекар преди да приемате това лекарство. Това лекарство съдържа натрий по-малко от 1 mmol натрий (0,035 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Ассофил

Винаги използвайте Ассофил точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Количеството на Ассофил, от което имате нужда, ще зависи от заболяването, за което приемате Ассофил и от телесното Ви тегло.

Дозиране

Ассофил и неутропения (нисък брой на определен вид бели кръвни клетки), свързана с химиотерапия

Обичайната доза е 0,5 милиона единици (5 микрограма) на килограм телесно тегло всеки ден. Например, ако тежите 60 килограма, Вашата дневна доза ще бъде 30 милиона единици (300 микрограма). Лечението Ви с Ассофил обикновено ще продължи около 14 дни. При някои видове заболявания, обаче, може да е необходимо по-продължително лечение до около един месец.

Ассофил и трансплантация на костен мозък

Обичайната начална доза е 1 милион единици (10 микрограма) на килограм телесно тегло всеки ден, приложени под формата на инфузия. Например, ако тежите 60 килограма, Вашата ежедневна доза ще бъде 60 милиона единици (600 микрограма). По принцип, първата доза Ассофил ще получите най-малко 24 часа след като Ви е приложена химиотерапия и най-малко 24 часа след като Ви е направена трансплантация на костен мозък. Вашият лекар може след това да изследва кръвта Ви, за да види колко добре действа лечението и колко дълго трябва да продължи.

Ассофил и тежка хронична неутропения (нисък брой на определен вид бели кръвни клетки)

Обичайната начална доза е между 0,5 милиона единици (5 микрограма) и 1,2 милиона единици (12 микрограма) на килограм телесно тегло всеки ден като единична доза или разделена на няколко приема. Вашият лекар може след това да изследва кръвта Ви, за да види колко добре действа лечението с Ассофил и да се намери дозата, която е най-добра за вас. Продължителното лечение с Ассофил е необходимо за намаляване на неутропенията.

Ассофил и неутропения (нисък брой на определен вид бели кръвни клетки) при пациенти с HIV инфекция

Обичайната начална доза е между 0,1 милиона единици (1 микрограм) и 0,4 милиона единици (4 микрограма) на килограм телесно тегло всеки ден. Вашият лекар може да изследва кръвта Ви на редовни интервали, за да види колко добре действа лечението с Ассофил. След като броят на белите кръвни клетки се нормализира, може да е възможно да се намали честотата на прилагане на по-малко от един път на ден. Може да е необходимо продължително лечение с Ассофил, за да се поддържа нормален брой бели кръвни клетки в кръвта Ви.

Ассофил и трансплантация на периферни кръвни стволови клетки (стволови клетки, получени от кръвта, за да се използват при трансплантация на костен мозък)

Ако дарявате стволови клетки за себе си, обичайната доза е 0,5 милиона единици (5 микрограма) до 1 милион единици (10 микрограма) на килограм телесно тегло всеки ден. Лечението с Ассофил ще продължи до 2 седмици. Вашият лекар ще проследява кръвта Ви, за да определи най-подходящото време за получаването на стволовите клетки.

Ако дарявате стволови клетки за друг човек, обичайната доза е 1 милион единици (10 микрограма) на килограм телесно тегло всеки ден. Лечението с Ассофил ще продължи 4 до 5 дни. Вашият лекар ще извършва редовни изследвания на кръвта за определяне на най-доброто време за получаване на стволовите клетки.

Начин на приложение

Това лекарство се прилага чрез инжектиране – чрез интравенозна (i.v.) инфузия (капково) или чрез подкожна (s.c.) инжекция в тъканта точно под кожата.

Ако получавате това лекарство чрез подкожна инжекция, Вашият лекар може да Ви предложи да се научите как да си ги поставяте сами. Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви даде инструкции как да правите това (вижте по-долу информацията относно инструкциите за инжектиране на Ассофил). Не се опитвайте да си правите инжекциите сами без това обучение. Част от информацията, от която се нуждаете, е дадена в края на тази листовка, но правилното лечение на заболяването Ви изисква тясно и постоянно сътрудничество с Вашия лекар.

Инструкции за самостоятелно инжектиране

Този раздел съдържа информацията относно това, как сами да си направите инжекция Ассофил. Важно е да не се опитвате да си правите сами инжекция преди да сте получили специално обучение от Вашия лекар или медицинска сестра. Ако не сте сигурни относно самостоятелното

инжектиране или имате някакви въпроси, моля поискайте помощ от Вашия лекар или медицинска сестра.

Как да си поставя сам инжекцията Асофил?

Трябва да си поставите инжекцията точно под кожата. Това се нарича подкожна инжекция. Необходимо е поставянето на инжекцията да се извършва приблизително по едно и също време всеки ден.

Това, от което се нуждаете

За да си направите подкожна инжекция се нуждаете от:

- предварително напълнена спринцовка Асофил;
- тампон, напоен със спирт.

Какво трябва да направя преди да си инжектирам подкожно Асофил?

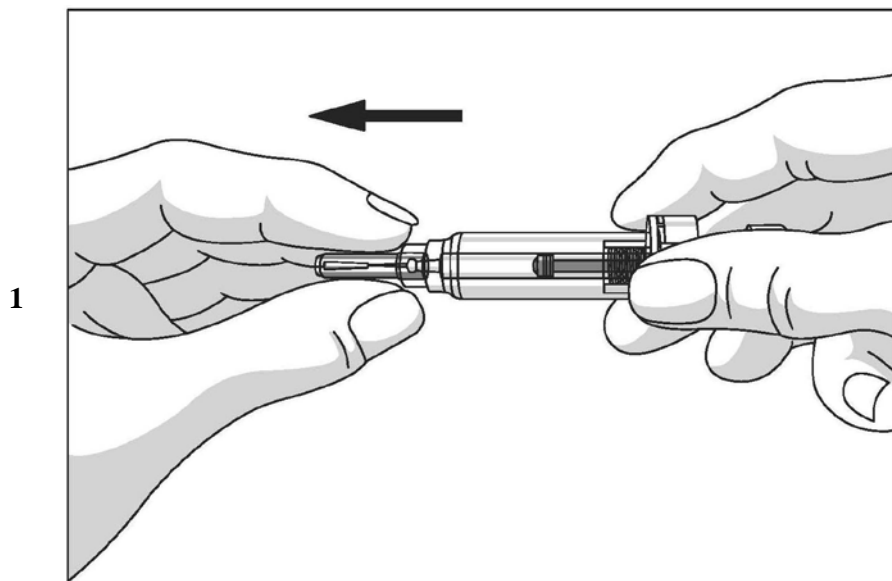
Уверете се, че капачката на иглата остава на спринцовката до момента, в който сте готови да инжектирате.

- а. Извадете предварително напълнената спринцовка Асофил от хладилника.
- б. Проверете срока на годност върху етикета на предварително напълнената спринцовка (Годен до:). Не използвайте, ако датата е след последния ден от посочения месец или ако продуктът е бил държан извън хладилника за повече от 15 дни или е с изтекъл срок.
- в. Проверете външния вид на Асофил. Той трябва да представлява бистра и безцветна течност. Не трябва да го използвате, ако съдържа видими частици.
- г. За да Ви е по-малко неприятно, оставете предварително напълнената спринцовка за 30 минути да достигне стайна температура или я задръжте внимателно в ръка за няколко минути. Не загрявайте Асофил по никакъв друг начин (например *не* го загрявайте в микровълнова печка или в гореща вода).
- д. **Старателно измийте ръцете си.**
- е. Изберете удобно, добре осветено място и поставете всичко необходимо на достъпно разстояние (предварително напълнената спринцовка Асофил и тампон, напоен със спирт).

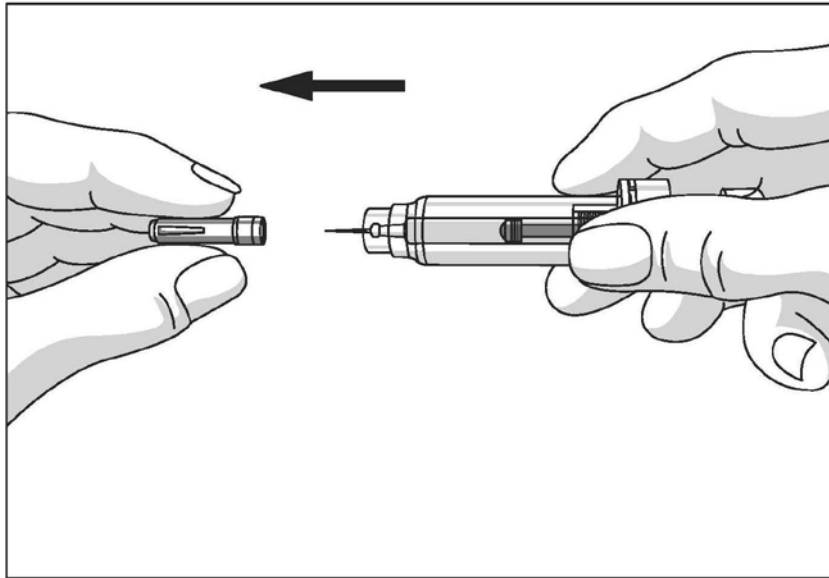
Как да подготвя своята инжекция Асофил?

Преди да си инжектирате Асофил, трябва да направите следното:

1. Хванете спринцовката и внимателно махнете капачката на иглата без въртене. Издърпайте направо, както е показано на фигури 1 и 2. Не докосвайте иглата и не натискайте буталото.



2



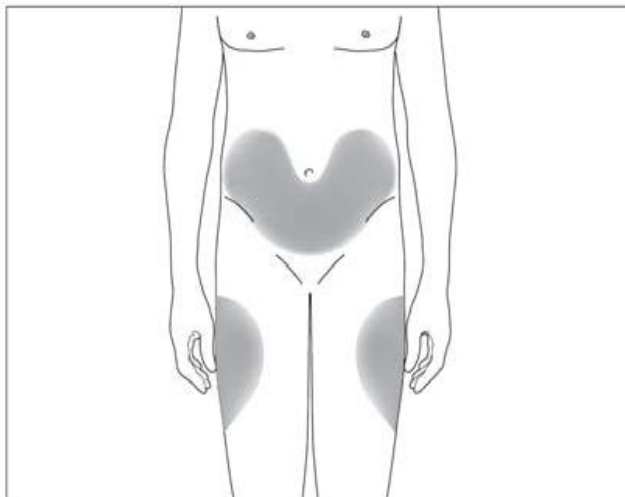
2. Може да забележите малко въздушно мехурче в предварително напълнената спринцовка. Не е необходимо да отстранявате мехурчето въздух преди да инжектирате. Инжектирането на разтвора с въздушното мехурче е безвредно.
3. Спринцовката може да съдържа повече течност, отколкото Ви е необходимо. Използвайте скалата върху резервоара на спринцовката, както следва, за да определите правилната доза Асофил, която е предписал Вашият лекар. Изтласкайте ненужното количество течност като натиснете буталото до цифрата (ml) върху спринцовката, която отговаря на предписаната от Вашия лекар доза.
4. Проверете отново, за да се уверите, че дозата Асофил в спринцовката е точна.
5. Сега можете да използвате предварително напълнената спринцовка.

Къде трябва да си поставя инжекцията?

Най-подходящите места за самостоятелно поставяне на инжекцията са:

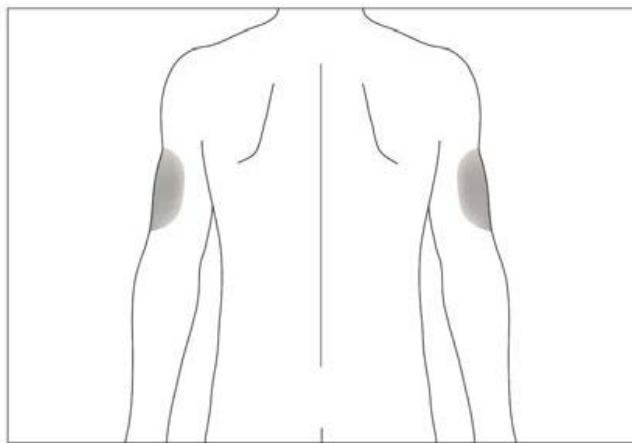
- горната част на бедрата; и
- корема, с изключение на участъка около пъпа (вижте фигура 3)

3



Ако някой друг Ви поставя инжекцията, може да използва и задната част на ръцете Ви (вижте фигура 4).

4

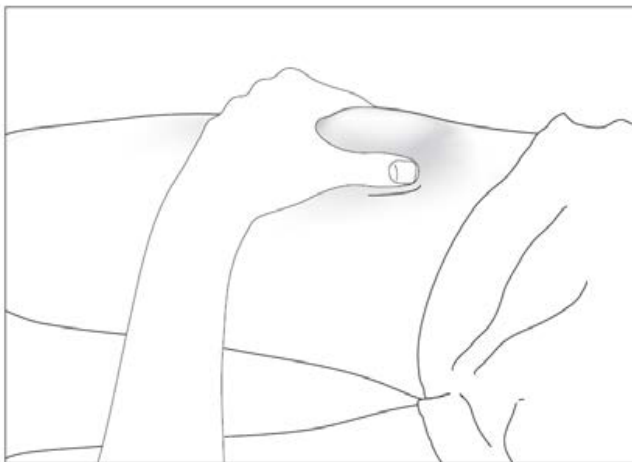


Добре е да променяте мястото на инжектиране всекидневно, за да избегнете риска от болезненост в мястото на инжектиране.

Как да си поставя инжекцията?

- a. Дезинфектирайте мястото на инжектиране с тампон, напоен със спирт и захванете кожна гънка между палеца и показалеца си, без да притискате (вижте фигура 5).

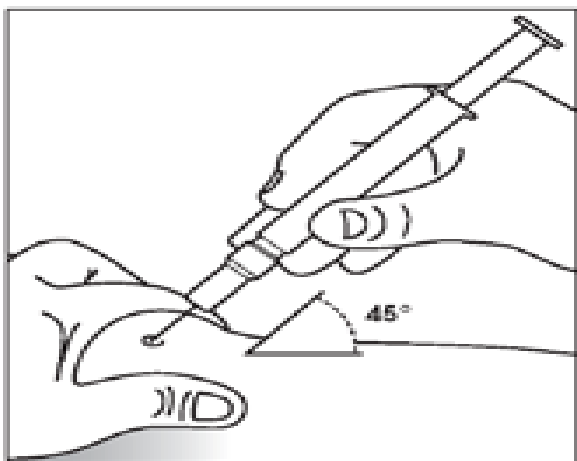
5



Предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата

- б. Въведете иглата изцяло в кожата, както е показано от Вашия лекар или медицинска сестра (вижте фигура 6).
- в. Издърпайте леко буталото, за да проверите дали няма прободен кръвоносен съд. Ако видите кръв в спринцовката, извадете иглата и я поставете на друго място.
- г. Като държите кожата захваната през цялото време, натиснете буталото бавно и равномерно до инжектиране на цялата доза и до края на хода на буталото. Не отпускате натиска върху буталото!
- д. Инжектирайте само дозата, предписана от Вашия лекар.
- е. След инжектирането на течността, отстранете иглата, като поддържате натиска върху буталото и след това отпуснете кожата си.
- ж. Поставете използваната спринцовка в контейнера за изхвърляне. Използвайте всяка спринцовка само за една инжекция.

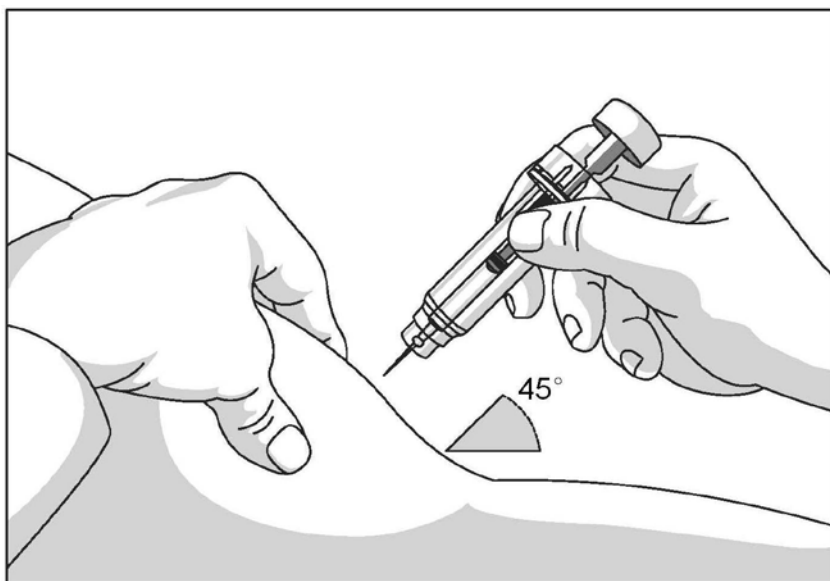
6



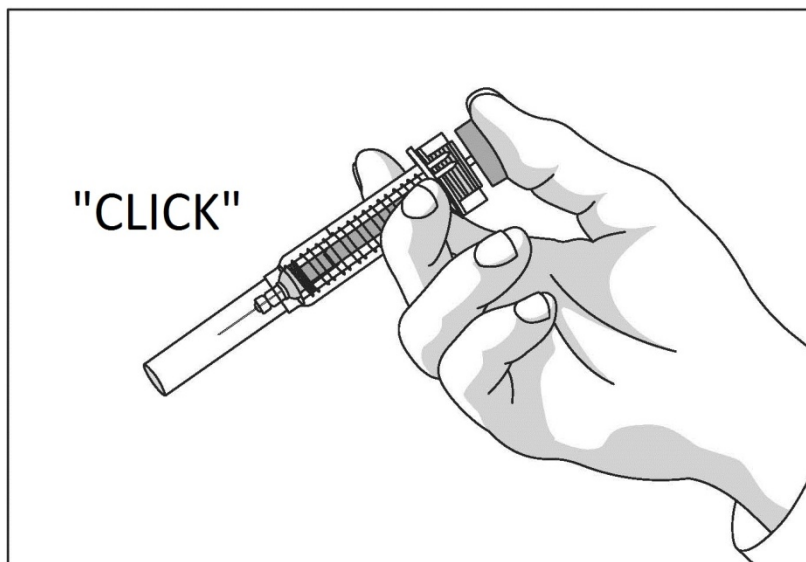
Предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата

- з. Въведете изцяло иглата в кожата, както е показано от Вашия лекар или медицинска сестра (вижте фигура 7).
- и. Издърпайте леко буталото, за да се уверите, че не сте пробили кръвоносен съд. Ако забележите кръв в спринцовката, извадете иглата и я въведете в друг участък.
- й. Инжектирайте само дозата, предписана от Вашия лекар като следвате инструкциите по-долу.
- к. Като държите кожата си захваната през цялото време, натиснете буталото бавно и равномерно, докато държите ограничителя за пръсти, до инжектиране на цялата доза и до края на хода на буталото. Не отпускате натиска върху буталото!
- л. След инжектиране на течността, отстранете иглата като държите спринцовката под същия ъгъл и поддържате натиск върху буталото, след което пуснете кожата. Предпазителят автоматично ще покрие иглата и ще се чуе щракване, което ще потвърди активирането му (вижте фигура 8). Предпазителят на иглата няма да се задейства докато не бъде приложена цялата доза.

7



8



Запомнете

Ако имате някакви проблеми, моля не се страхувайте да помолите Вашия лекар или медицинската сестра за помощ и съвет.

Изхвърляне на използваните спринцовки

- Предпазителят за иглата предпазва от наранявания от убождане след употреба, така че не са необходими специални предпазни мерки при изхвърляне. Изхвърлете спринцовката, както е указано от Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Accofil

Ако сте използвали повече от необходимата доза Accofil, свържете се с Вашия лекар или фармацевт възможно най-скоро.

Ако сте пропуснали да използвате Accofil

Не прилагайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата инжекция. Свържете се с Вашия лекар, за да обсъдите кога да инжектирате следващата доза.

Ако сте спрели употребата Accofil

Вашият лекар ще Ви каже кога да спрете да използвате Accofil. Напълно нормално е да има няколко курса на лечение с Accofil.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Незабавно съобщете на Вашия лекар по време на лечението:

- ако развиете алергична реакция, включително слабост, спад на кръвното налягане, затруднено дишане, оток на лицето (анафилаксия), кожен обрив, сърбящ обрив (уртикария), оток на лицето, устните, устата, езика или гърлото (ангиоедем) и задух (диспнея).
При онкологични пациенти често се наблюдава свръхчувствителност;
- ако имате кашлица, повишена температура и затруднено дишане (диспнея), тъй като това може да бъде признак на остър респираторен дистрес синдром при възрастни (ARDS). ARDS е нечест при онкологични пациенти;

- ако получите болка в горната лява част на корема (абдоминална болка), болка в лявото подребрие или болка в горната част на рамото, понеже това може да е свързано с проблем със слезката Ви (уголемяване на слезката (спленомегалия) или руптура на слезката).
- ако се лекувате за тежка хронична неутропения и имате кръв в урината (хематурия). Вашият лекар може периодично да изследва урината Ви, ако имате тази нежелана реакция или ако в урината Ви се открие белтък (протеинурия).
- ако имате някой от следните или съчетание от следните странични ефекти: отоци или подпухналост, които може да са свързани с по-рядко уриниране, затруднено дишане, подуване на корема и усещане за пълнота, и общо чувство на умора. По принцип, тези симптоми се развиват скоротечно.

Възможно е това да са симптоми на необичайно състояние (може да засегне до 1 на 100 души), наречено синдром на пропускливост на капилярите, при който кръвта изтича от малките кръвоносни съдове в организма и се налага спешна медицинска помощ.

- ако имате комбинация от някой от следните симптоми:
 - висока температура, треперене или усещане за много студено, ускорена сърдечна честота, объркване или дезориентация, задух, много силна болка или дискомфорт и лепкава или потна кожа

Това може да са симптоми на състояние, наречено „сепсис“ (наричано още „отравяне на кръвта“), тежка инфекция с възпалителен отговор на цялото тяло, която може да бъде животозастрашаваща и се нуждае от спешна медицинска помощ.

- ако имате увреждане на бъбреците (гломерулонефрит). Увреждане на бъбреците се наблюдава при пациенти, приемали Асофил. Обадете се веднага на лекаря си, ако се появи подпухналост на лицето или глезените, кръв в урината или кафяво оцветяване в урината или ако забележите, че уринирате по-малко от обичайното.

Много честа нежелана лекарствена реакция към Асофил е болката в мускулите или костите Ви (мускуло-скелетна болка), която може да бъде облекчена с прием на стандартни болкоуспокояващи лекарства (аналгетици). При пациенти, подложени на трансплантация на стволови клетки или костномозъчна трансплантация, е възможно да се развие реакция на присадката срещу приемателя (GvHD) – това е реакция на донорските клетки срещу пациента, който получава трансплантата; белезите и симптомите включват обрив по дланите и ходилата и язви и рани в устата, червата, черния дроб, кожата или очите, белите дробове, вагината и ставите. Много често при здрави донори на стволови клетки се наблюдава повишаване на броя на белите кръвни клетки (левкоцитоза) и понижаване на броя на тромбоцитите, което намалява способността на кръвта да се съсирва (тромбоцитопения), и те ще бъдат проследявани от Вашия лекар.

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести нежелани лекарствени реакции (срещат се при повече от 1 на 10 души, приемащи Асофил):

- повръщане
- гадене
- необичаен косопад или изтъняване на косата (алопеция)
- умора
- болезненост и оток на лигавицата на храносмилателната система от устата до ануса (възпаление на лигавиците)
- намаляване на броя на тромбоцитите, което намалява способността на кръвта да се съсирва (тромбоцитопения)
- нисък брой на червени кръвни клетки (анемия)
- висока температура (пирексия)

- главоболие
- диария

Чести нежелани лекарствени реакции (срещат се при повече от 1 на 100 души, приемащи Асcofil):

- възпаление на белия дроб (бронхит)
- инфекция на горните дихателни пътища
- инфекция на пикочните пътища
- намален апетит
- проблеми със съня (безсъние)
- замаяност
- понижено чувство на чувствителност, особено по кожата (хипоестезия)
- вкочаненост или изтръпване на ръцете или краката (парестезия)
- ниско кръвно налягане (хипотония)
- високо кръвно налягане (хипертония)
- кашлица
- изкашляне на кръв (хемоптиза)
- болка в устата и гърлото (орофарингеална болка)
- кръвене от носа (епистаксис)
- запек
- болка в устата
- уголемяване на черния дроб (хепатомегалия)
- обрив
- зачервяване на кожата (еритема)
- мускулен спазъм
- болка при уриниране (дизурия)
- болка в гръдния кош
- болка
- обща слабост (астения)
- общо неразположение (неразположение)
- подуване на китките на ръцете и ходилата на краката (периферен оток)
- повишаване на някои ензими в кръвта
- промени в химичните показатели на кръвта
- реакция, свързана с трансфузията (преливането)

Нечести нежелани лекарствени реакции (срещат се при повече от 1 на 1 000 души, приемащи Асcofil):

- повишаване на броя на белите кръвни клетки (левкоцитоза)
- алергична реакция (свръхчувствителност)
- отхвърляне на трансплантиран костен мозък (реакция на присадката срещу приемателя)
- високо ниво на пикочна киселина в кръвта, което може да причини подагра (хиперурикемия) (повишена пикочна киселина в кръвта)
- увреждане на черния дроб, причинено от запушване на малките вени в черния дроб (вено-оклузивно заболяване)
- белите дробове не функционират както трябва, причинявайки задух (респираторна недостатъчност)
- подуване и/или течност в белите дробове (белодробен оток)
- възпаление на белите дробове (интерстициално белодробно заболяване)
- аномалии, открити при рентгенова снимка на белите дробове (белодробна инфилтрация)
- кръвене от белия дроб (белодробен кръвоизлив)
- липса на абсорбция на кислород в белия дроб (хипоксия)
- неравен кожен обрив (макуло-папулозен обрив)
- заболяване, което причинява по-слаба плътност на костите, прави костите по-слаби, по-крехки и е възможно счупване (остеопороза)

- реакция на мястото на инжектиране
лилави надигнати болезнени рани по крайниците и понякога по лицето и шията с повишена температура

Редки нежелани лекарствени реакции (срещат се при повече от 1 на 10 000 души, приемащи Асcofil):

- Възпаление на аортата (големият кръвоносен съд, който пренася кръвта от сърцето към останалата част на тялото), вижте точка 2.
- силна болка в костите, гръдния кош, червата или ставите (сърповидно-клетъчна анемия с криза)
- внезапна животозастрашаваща алергична реакция (анафилактична реакция)
- болка и подуване на ставите, подобно на подагра (псевдоподагра)
- промяна в начина, по който се регулират течностите в организма, което може да доведе до подпухване (нарушения в обема на течностите)
- възпаление на кръвоносните съдове в кожата (кожен васкулит)
- лилави надигнати болезнени рани по крайниците и понякога по лицето и шията с повишена температура (Синдром на Sweets)
- влошаване на ревматоидния артрит
- необичайни промени в урината
- намалена костна плътност

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Асcofil

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и предварително напълнената спринцовка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C). Да не се замразява.

Спринцовката може да се извади от хладилника и да се остави на стайна температура (не повече от 25°C) за еднократен период, който завършва в рамките на обозначения срок на годност, в продължение на максимум 15 дни. В края на този период, продуктът не трябва да се поставя обратно в хладилника, а трябва да се изхвърли.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте това лекарство, ако забележите мътнина, промяна в цвета му или частици в него.

Не поставяйте обратно капачето върху използваните игли, тъй като може да се убодете. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте

Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Accofil

- Активното вещество е филграстим. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 30 милиона единици (300 микрограма) филграстим в 0,5 ml, съответстващо на 0,6 mg/ml.
- Другите съставки са оцетна киселина, натриев хидроксид, сорбитол (E420), полисорбат 80 и вода за инжекции.

Как изглежда Accofil и какво съдържа опаковката

Accofil представлява бистър, безцветен инжекционен или инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка, градуирана от 0,1 ml до 1 ml с 1/40 деления върхутялото на спринцовката, с инжекционна игла. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,5 ml разтвор.

Accofil се предлага в опаковки, съдържащи 1, 3, 5, 7 и 10 предварително напълнени спринцовки спредварително фиксиран предпазител за иглата в отделен блистер или без предпазител за иглата/блистер и тампони, напоени със спирт.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Accord Healthcare Limited
Sage house, 319 Pinner Road
North Harrow, Middlesex HA1 4HF
Обединено Кралство

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK /
EE / EL / FI / HR / HU / IS / LT /
LV / LX / MT / NL / NO / PT /
PL / RO / SE / SI / SK / UK**

Accord Healthcare Limited
Tel : +44 (0)208 863 1427

ES

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

FR

Arrow Génériques
Tél: +33 4 72 72 60 72

IT

Accord Healthcare Limited
Tel: +39 02 94323700

Дата на последно преразглежданена листовката:

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Ассофил не съдържа консерванти. Поради потенциалната опасност от микробна контаминация, спринцовките Ассофил са предназначени само за еднократна употреба.

Случайното излагане на минусови температури за период до 24 часа не повлиява отрицателно стабилността на Ассофил. Ако излагането е било за период от време повече от 24 часа или съдържанието е замръзвало повече от един път, Ассофил НЕ трябва да се използва.

С цел да се подобри проследяемостта на гранулоцит-колониостимулиращите фактори (G-CSF), името (Ассофил) и партидният номер на приложения продукт трябва да бъдат ясно записани в картоната на пациента.

Ассофил не трябва да се разрежда с разтвор на натриев хлорид. Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените по-долу. Разрежданият филграстим може да полепне по стъкло и пластмасови материали, ако не е разреден поначина, указан по-долу.

Ако е необходимо, Ассофил може да се разрежда в 5% глюкоза. Разреждане до крайна концентрация под 0,2 MU (2 µg) на ml не се препоръчва при никакви обстоятелства.

Преди употреба разтворът трябва да се провери визуално. Трябва да се използват само бистри разтвори без наличие на видими частици.

При пациенти, лекувани с филграстим, разреден до концентрации под 1,5 MU (15 µg) на ml, е необходимо добавянето на човешки серумен албумин (HSA) до постигане на крайна концентрация 2 mg/ml. Пример: В крайния инжекционен обем от 20 ml, общи дози филграстим под 30 MU (300 µg) трябва да се прилагат с добавен 0,2 ml разтвор на човешки албумин 200 mg/ml (20%).

Разреден в 5% глюкоза, Ассофил е съвместим със стъкло и редица пластмаси, в това число PVC, полиолефин (съполимер на полипропилен и полиетилен) и полипропилен.

След разреждане:

Доказана е химична и физична стабилност на разреждения инфузионен разтвор при употреба за период от 24 часа при 2 °C до 8 °C. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се употребява незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 24 часа при температура 2 до 8 °C, освен когато разтварянето е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

Използване на предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата

Предпазителят за иглата покрива иглата след инжектирането, за да се избегне нараняване от убождане. Той не повлиява нормалното функциониране на спринцовката. Натискайте буталото бавно и равномерно до инжектиране на цялата доза и до края на хода на буталото. Отстранете спринцовката от пациента, като поддържате натиска върху буталото. Предпазителят за иглата ще покрие иглата при отпускането на буталото.

Използване на предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата

Приложете дозата според стандартния протокол.

Изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Accofil 48 MU/0,5 ml (0,96 mg/ml) инжекционен или инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка филграстим (filgrastim)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Accofil и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Accofil
3. Как да използвате Accofil
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Accofil
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Accofil и за какво се използва

Какво представлява Accofil

Accofil съдържа активното вещество филграстим. Филграстим е белтък, който се произвежда в бактерии, наречени *Escherichia coli* чрез рекомбинантна ДНК технология. Той принадлежи към група белтъци, наречени цитокини, и е много подобен на естествен белтък (гранулоцит-колониостимулиращ фактор [G-CSF]), произвеждан от Вашето собствено тяло. Филграстим стимулира костния мозък (тъканта, където се създават кръвните клетки) да произвежда повече бели кръвни клетки за подпомагане на борбата с инфекциите.

За какво се използва Accofil

Вашият лекар Ви е предписал Accofil, за да се подпомогне Вашия организъм да произвежда повече бели кръвни клетки. Вашият лекар ще Ви каже защо се лекувате с Accofil. Accofil е от полза при няколко различни заболявания, които са:

- химиотерапия
- костномозъчна трансплантация
- тежка хронична неутропения (нисък брой на определен вид бели кръвни клетки)
- неутропения (нисък брой на определен вид бели кръвни клетки) при пациенти с HIV инфекция

- мобилизация на периферни кръвни стволови клетки (за стимулиране на стволовите клетки да навлязат в кръвообръщението, за да се съберат и да се използват при костномозъчна трансплантация).

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Accofil

Не използвайте Accofil

- ако сте алергични към филграстим или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да използвате Accofil:

Моля, информирайте Вашия лекар преди да започнете лечение, ако имате:

- сърповидноклетъчна анемия, Accofil може да предизвика сърповидноклетъчна анемия с криза.
- остеопороза (костно заболяване)

Моля, информирайте незабавно Вашия лекар по време на лечението с Accofil, ако:

- получите болка в горната лява част на корема, болка под лявата част на гръдния кош или в горната част на лявото рамо (това може да са симптоми на уголемена слезка (спленомегалия) или възможна руптура на слезката.
- забележите необичайно кървене или посиняване, което може да бъде [(това може да са симптоми на понижен брой тромбоцити (тромбоцитопения)] с намалена способност на кръвта да се съсирва.
- имате внезапни признаци на алергия, като обрив, сърбеж или уртикария по кожата, подуване на лицето, устните, езика или други части на тялото, задух, хрипове или затруднено дишане, тъй като това може да са признаци на тежка алергична реакция.
- имате подуване на лицето или глезените, кръв в урината или кафяво оцветяване на урината, или забележите, че уринирате по-малко от обичайното (гломерулонефрит).

Капачката на иглата на предварително напълнената спринцовка съдържа суха естествена гума (производно на латекс), която може да предизвика алергична реакция.

Възпаление на аортата (големият кръвоносен съд, който пренася кръвта от сърцето към останалата част на тялото) се съобщава рядко при раково болни пациенти и при здрави донори. Симптомите могат да включват треска, коремна болка, неразположение, болка в гърба и повишени маркери на възпалението. Информирайте Вашия лекар, ако получите тези симптоми.

Загуба на отговор към филграстим

Ако при Вас се получи загуба на отговор или неуспех при поддържане на отговор при лечение с филграстим, Вашият лекар ще изследва причините за това, включително дали сте развили антитела, които неутрализират действието на филграстим.

Вашият лекар може да поиска да Ви наблюдава внимателно, вижте точка 4 от листовката.

Ако сте пациент с тежка хронична неутропения, може да сте изложени на риск от развитие на рак на кръвта (левкемия, миелодиспластичен синдром (МДС)). Трябва да разговаряте с лекаря си за рисковете да развиете злокачествени заболявания на кръвта и какви изследвания трябва да бъдат направени. Ако развиете или има вероятност да развиете злокачествени заболявания на кръвта, не трябва да използвате Accofil, освен ако не получите указания за това от лекаря си. Ако сте донор на стволови клетки, трябва да сте на възраст между 16 и 60 години.

Обърнете специално внимание при употребата на други продукти, които стимулират белите кръвни клетки

Асcofil е представител на група продукти, които стимулират производството на бели кръвни клетки. Медицинският специалист, който се грижи за Вас, трябва винаги да записва точният продукт, който използвате.

Други лекарства и Асcofil

Вие не трябва да получавате Асcofil в последните 24 часа преди и 24 часа след химиотерапията.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Бременност и кърмене

Асcofil не е проучван при бременни жени.

Важно е да кажете на Вашия лекар, ако:

- сте бременна или кърмите;
- мислите, че може би сте бременна или
- планирате да имате бебе.

Не е известно дали филграстим преминава в кърмата. Ето защо Вашият лекар може да реши, че не трябва да използвате това лекарство, ако кърмите.

Шофиране и работа с машини

Асcofil може да повлияе в малка степен способността Ви за шофиране и работа с машини. Това лекарство може да предизвика замаяност. Препоръчително е да изчакате и да видите как се чувствате, след като сте приели Асcofil и преди шофиране или работа с машини.

Важна информация относно някои от съставките на Асcofil

Това лекарство съдържа сорбитол. Ако сте били информирани от Вашия лекар, че имате непоносимост към някои захари (фруктоза), свържете се с Вашия лекар преди да приемате това лекарство. Това лекарство съдържа натрий по-малко от 1 mmol натрий (0,035 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Асcofil

Винаги използвайте Асcofil точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Количеството на Асcofil, от което имате нужда, ще зависи от заболяването, за което приемате Асcofil и от телесното Ви тегло.

Дозироване

Асcofil и неутропения (нисък брой на определен вид бели кръвни клетки), свързана с химиотерапия

Обичайната доза е 0,5 милиона единици (5 микрограма) на килограм телесно тегло всеки ден. Например, ако тежите 60 килограма, Вашата дневна доза ще бъде 30 милиона единици (300 микрограма). Лечението Ви с Асcofil обикновено ще продължи около 14 дни. При някои видове заболявания, обаче, може да е необходимо по-продължително лечение до около един месец.

Ассофил и трансплантация на костен мозък

Обичайната начална доза е 1 милион единици (10 микрограма) на килограм телесно тегло всеки ден, приложени под формата на инфузия. Например, ако тежите 60 килограма, Вашата ежедневна доза ще бъде 60 милиона единици (600 микрограма). По принцип, първата доза Ассофил ще получите най-малко 24 часа след като Ви е приложена химиотерапия и най-малко 24 часа след като Ви е направена трансплантация на костен мозък. Вашият лекар може след това да изследва кръвта Ви, за да види колко добре действа лечението и колко дълго трябва да продължи.

Ассофил и тежка хронична неутропения (нисък брой на определен вид бели кръвни клетки)

Обичайната начална доза е между 0,5 милиона единици (5 микрограма) и 1,2 милиона единици (12 микрограма) на килограм телесно тегло всеки ден като единична доза или разделена на няколко приема. Вашият лекар може след това да изследва кръвта Ви, за да види колко добре действа лечението с Ассофил и да се намери дозата, която е най-добра за вас. Продължителното лечение с Ассофил е необходимо за намаляване на неутропенията.

Ассофил и неутропения (нисък брой на определен вид бели кръвни клетки) при пациенти с HIV инфекция

Обичайната начална доза е между 0,1 милиона единици (1 микрограм) и 0,4 милиона единици (4 микрограма) на килограм телесно тегло всеки ден. Вашият лекар може да изследва кръвта Ви на редовни интервали, за да види колко добре действа лечението с Ассофил. След като броят на белите кръвни клетки се нормализира, може да е възможно да се намали честотата на прилагане на по-малко от един път на ден. Може да е необходимо продължително лечение с Ассофил, за да се поддържа нормален брой бели кръвни клетки в кръвта Ви.

Ассофил и трансплантация на периферни кръвни стволови клетки (стволови клетки, получени от кръвта, за да се използват при трансплантация на костен мозък)

Ако дарявате стволови клетки за себе си, обичайната доза е 0,5 милиона единици (5 микрограма) до 1 милион единици (10 микрограма) на килограм телесно тегло всеки ден. Лечението с Ассофил ще продължи до 2 седмици. Вашият лекар ще проследява кръвта Ви, за да определи най-подходящото време за получаването на стволовите клетки.

Ако дарявате стволови клетки за друг човек, обичайната доза е 1 милион единици (10 микрограма) на килограм телесно тегло всеки ден. Лечението с Ассофил ще продължи 4 до 5 дни. Вашият лекар ще извършва редовни изследвания на кръвта за определяне на най-доброто време за получаване на стволовите клетки.

Начин на приложение

Това лекарство се прилага чрез инжектиране – чрез интравенозна (i.v.) инфузия (капково) или чрез подкожна (s.c.) инжекция в тъканта точно под кожата.

Ако получавате това лекарство чрез подкожна инжекция, Вашият лекар може да Ви предложи да се научите как да си ги поставяте сами. Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви даде инструкции как да правите това (вижте по-долу информацията относно инструкциите за инжектиране на Ассофил). Не се опитвайте да си правите инжекциите сами без това обучение. Част от информацията, от която се нуждаете, е дадена в края на тази листовка, но правилното лечение на заболяването Ви изисква тясно и постоянно сътрудничество с Вашия лекар.

Инструкции за самостоятелно инжектиране

Този раздел съдържа информацията относно това, как самида си направите инжекция Ассофил. Важно е да не се опитвате да си правите сами инжекция преди да сте получили специално обучение от Вашия лекар или медицинска сестра. Ако не сте сигурни относно самостоятелното

инжектиране или имате някакви въпроси, моля поискайте помощ от Вашия лекар или медицинска сестра.

Как да си поставя сам инжекцията Ассофил?

Трябва да си поставите инжекцията в тъканта точно под кожата. Това се нарича подкожнаинжекция. Необходимо е поставянето на инжекцията да се извършва приблизително по едно и също време всеки ден.

Това, от което се нуждаете

За да си направите подкожна инжекция се нуждаете от:

- предварително напълнена спринцовка Ассофил;
- тампон, напоен със спирт.

Какво трябва да направя преди да си инжектирам подкожно Ассофил ?

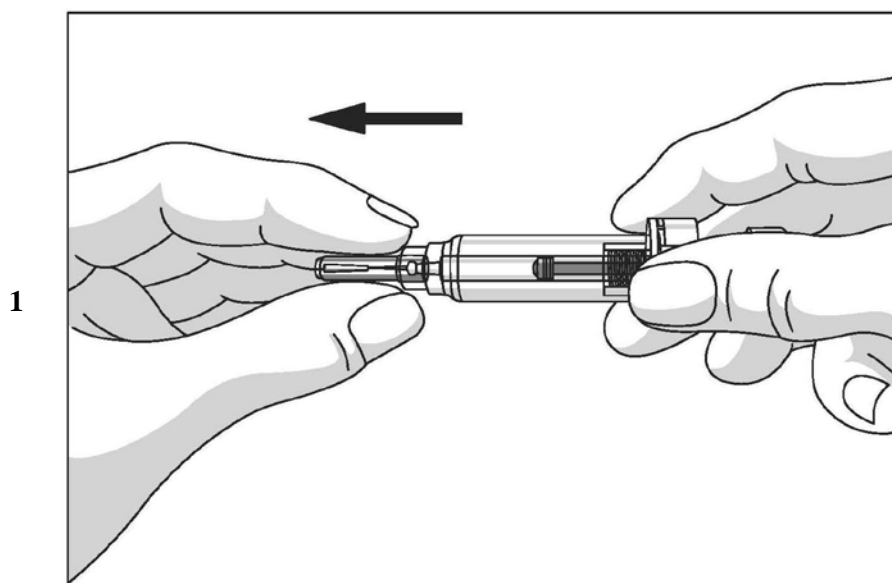
Уверете се, че капачката на иглата остава на спринцовката до момента, в който сте готови да инжектирате.

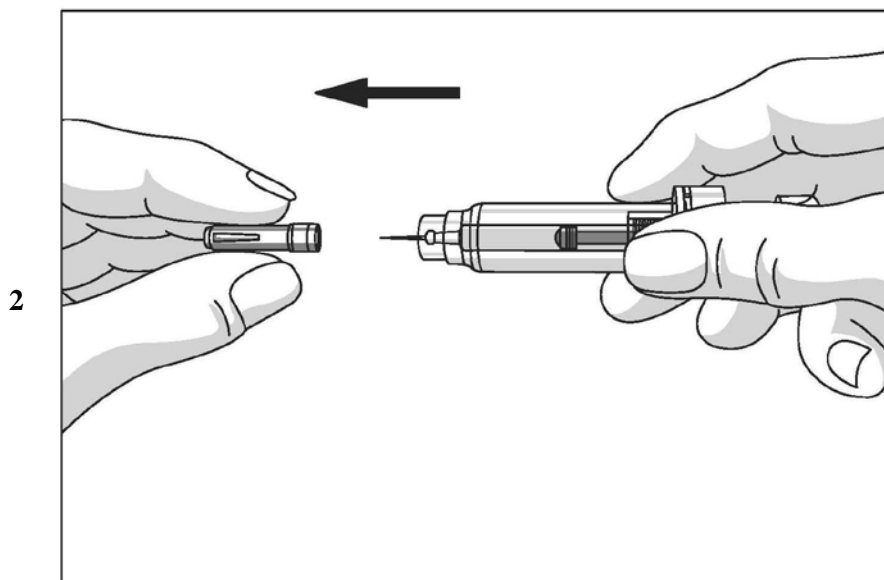
- а. Извадете предварително напълнената спринцовка Ассофил от хладилника.
- б. Проверете срока на годност върху етикета на предварително напълнената спринцовка (Годен до:). Не използвайте, ако датата е след последния ден от посочения месецили ако продуктът е бил държан извън хладилника за повече от 15 дни или е с изтекъл срок.
- в. Проверете външния вид на Ассофил. Той трябва да представлява бистра и безцветна течност. Не трябва да го използвате, ако съдържа видими частици.
- г. За да Ви е по-малко неприятно, оставете предварително напълнената спринцовка за 30 минути да достигне стайна температура или я задръжте внимателно в ръка за няколко минути. Не загрявайте Ассофил по никакъв друг начин (например *не* го загрявайте в микровълнова печка или в гореща вода).
- д. **Старателно измийте ръцете си.**
- е. Изберете удобно, добре осветено място и поставете всичко необходимо на достъпно разстояние (предварително напълнената спринцовка Ассофил и тампон, напоен със спирт).

Как да подготвя своята инжекция Ассофил?

Преди да си инжектирате Ассофил, трябва да направите следното:

1. Хванете спринцовката и внимателно махнете капачката на иглата без въртене. Издърпайте направо, както е показано на фигури 1 и 2. Не докосвайте иглата и не натискайте буталото.



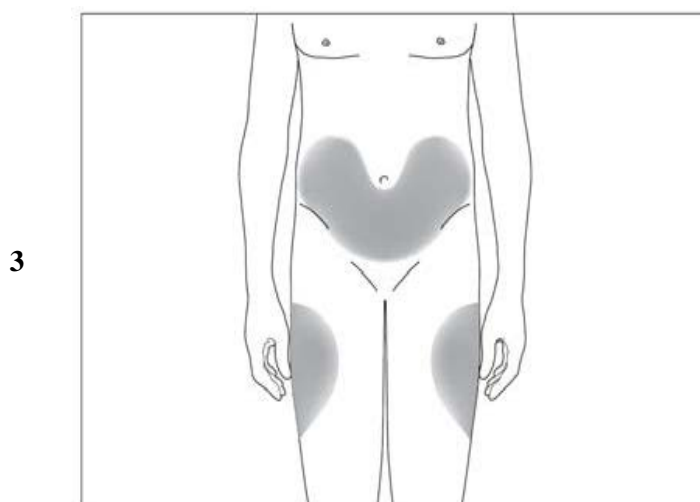


2. Може да забележите малко въздушно мехурче в предварително напълнената спринцовка. Не е необходимо да отстранявате мехурчето въздух преди да инжектирате. Инжектирането на разтвора с въздушното мехурче е безвредно.
3. Спринцовката може да съдържа повече течност, отколкото Ви е необходимо. Използвайте скалата върху резервоара на спринцовката, както следва, за да определите правилната доза Асофил, която е предписал Вашият лекар. Изгласкайте ненужното количество течност като натиснете буталото до цифрата (ml) върху спринцовката, която отговаря на предписаната от Вашия лекар доза.
4. Проверете отново, за да се уверите, че дозата Асофил в спринцовката е точна.
5. Сега можете да използвате предварително напълнената спринцовка.

Къде трябва да си поставя инжекцията?

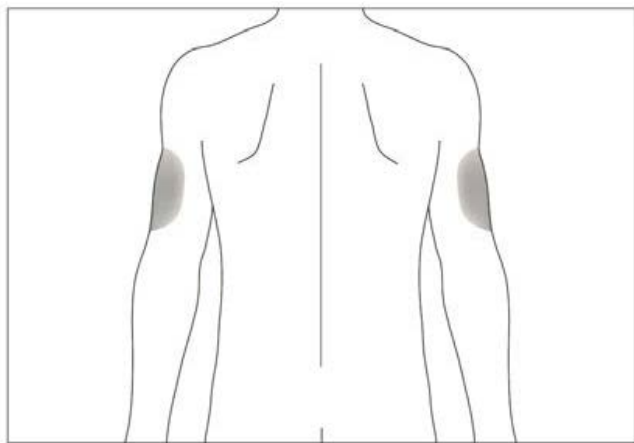
Най-подходящите места за самостоятелно поставяне на инжекцията са:

- горната част на бедрата; и
- корема, с изключение на участъка около пъпа (вижте фигура 3)



Ако някой друг Ви поставя инжекцията, може да използва и задната част на ръцете Ви (вижте фигура 4).

4

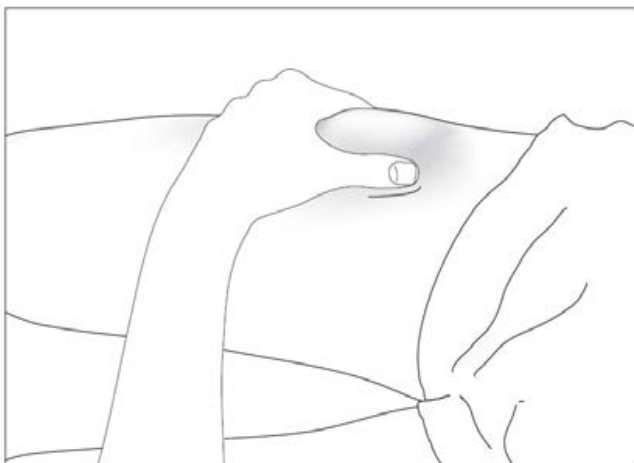


Добре е да променяте мястото на инжектиране всекидневно, за да избегнете риска от болезненост в мястото на инжектиране.

Как да си поставя инжекцията?

- а. Дезинфектирайте мястото на инжектиране с тампон, напоен със спирт и захванете кожна гънка между палеца и показалеца си, без да притискате (вижте фигура 5).

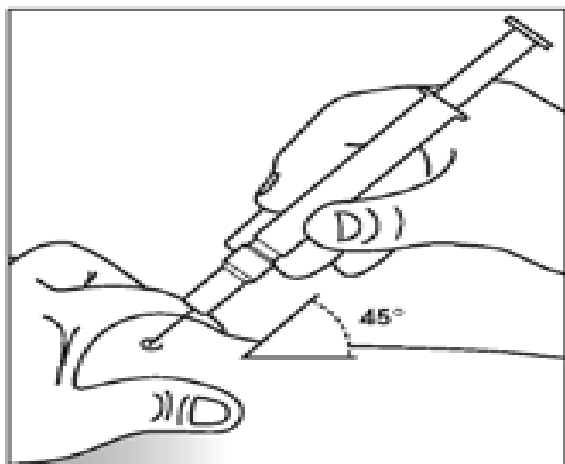
5



Предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата

- б. Въведете иглата изцяло в кожата, както е показано от Вашия лекар или медицинска сестра (вижте фигура 6).
- в. Издърпайте леко буталото, за да проверите дали няма прободен кръвоносен съд. Ако видите кръв в спринцовката, извадете иглата и я поставете на друго място.
- г. Като държите кожата захваната през цялото време, натиснете буталото бавно и равномерно, до инжектиране на цялата доза и до края на хода на буталото. Не отпускате натиска върху буталото!
- д. Инжектирайте само дозата, предписана от Вашия лекар.
- е. След инжектирането на течността, отстранете иглата, като поддържате натиска върху буталото и след това отпуснете кожата си.
- ж. Поставете използваната спринцовка в контейнера за изхвърляне. Използвайте всяка спринцовка само за една инжекция.

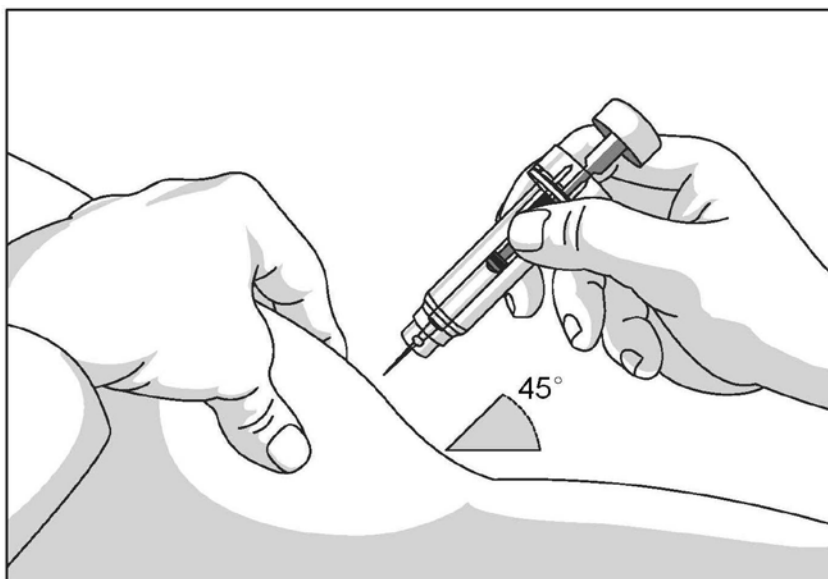
6



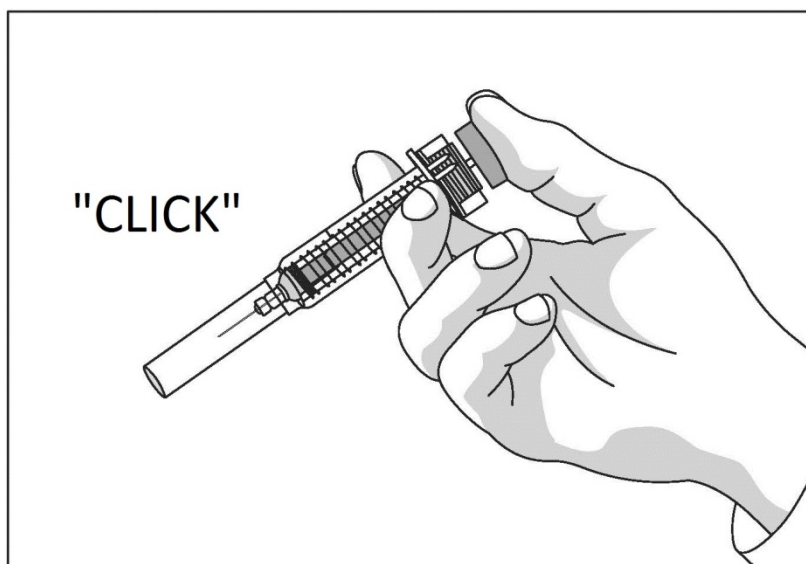
Предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата

- з. Въведете изцяло иглата в кожата, както е показано от Вашия лекар или медицинска сестра (вижте фигура 7).
- и. Издърпайте леко буталото, за да се уверите, че не сте пробили кръвоносен съд. Ако забележите кръв в спринцовката, извадете иглата и я въведете в друг участък.
- й. Инжектирайте само дозата, предписана от Вашия лекар като следвате инструкциите по-долу.
- к. Като държите кожата си захваната през цялото време, натиснете буталото бавно и равномерно, докато държите ограничителя за пръсти до инжектиране на цялата доза и до края на хода на буталото. Не отпускате натиска върху буталото!
- л. След инжектиране на течността, отстранете иглата като държите спринцовката под същия ъгъл и поддържате натиск върху буталото, след което пуснете кожата. Предпазителят автоматично ще покрие иглата и ще се чуе щракване, което ще потвърди активирането му (вижте фигура 8). Предпазителят на иглата няма да се задейства докато не бъде приложена цялата доза.

7



8



Запомнете

Ако имате някакви проблеми, моля не се страхувайте да помолите Вашия лекар или медицинската сестра за помощ и съвет.

Изхвърляне на използваните спринцовки

- Предпазителят за иглата предпазва от наранявания от убождане след употреба, така че не са необходими специални предпазни мерки при изхвърляне. Изхвърлете спринцовката, както е указано от Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Accofil

Ако сте използвали повече от необходимата доза Accofil, свържете се с Вашия лекар или фармацевт възможно най-скоро.

Ако сте пропуснали да използвате Accofil

Не прилагайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата инжекция. Свържете се с Вашия лекар, за да обсъдите кога да инжектирате следващата доза.

Ако сте спрели употребата Accofil

Вашият лекар ще Ви каже кога да спрете да използвате Accofil. Напълно нормално е да има няколко курса на лечение с Accofil .

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Незабавно съобщете на Вашия лекар по време на лечението:

- ако развиете алергична реакция, включително слабост, спад на кръвното налягане, затруднено дишане, оток на лицето (анафилаксия), кожен обрив, сърбящ обрив (уртикария), оток на лицето, устните, устата, езика или гърлото (ангиоедем) и задух (диспнея).
При онкологични пациенти често се наблюдава свръхчувствителност;
- ако имате кашлица, повишена температура и затруднено дишане (диспнея), тъй като това може да бъде признак на остър респираторен дистрес синдром при възрастни (ARDS). ARDS е нечест при онкологични пациенти;

- ако получите болка в горната лява част на корема (абдоминална болка), болка в лявото подребрие или болка в горната част на рамото, понеже това може да е свързано с проблем със слезката Ви (уголемяване на слезката (спленомегалия) или руптура на слезката).
- ако се лекувате за тежка хронична неутропения и имате кръв в урината (хематурия). Вашият лекар може периодично да изследва урината Ви, ако имате тази нежелана реакция или ако в урината Ви се открие белтък (протеинурия).
- ако имате някой от следните или съчетание от следните странични ефекти: отоци или подпухналост, които може да са свързани с по-рядко уриниране, затруднено дишане, подуване на корема и усещане за пълнота, и общо чувство на умора. По принцип, тези симптоми се развиват скоротечно.

Възможно е това да са симптоми на необичайно състояние (може да засегне до 1 на 100 души), наречено синдром на пропускливост на капилярите, при който кръвта изтича от малките кръвоносни съдове в организма и се налага спешна медицинска помощ.

- ако имате комбинация от някой от следните симптоми:
 - висока температура, треперене или усещане за много студено, ускорена сърдечна честота, объркване или дезориентация, задух, много силна болка или дискомфорт и лепкава или потна кожа

Това може да са симптоми на състояние, наречено „сепсис“ (наричано още „отравяне на кръвта“), тежка инфекция с възпалителен отговор на цялото тяло, която може да бъде животозастрашаваща и се нуждае от спешна медицинска помощ.

- ако имате увреждане на бъбреците (гломерулонефрит). Увреждане на бъбреците се наблюдава при пациенти, приемали Асофил. Обадете се веднага на лекаря си, ако се появи подпухналост на лицето или глезените, кръв в урината или кафяво оцветяване в урината или ако забележите, че уринирате по-малко от обичайното.

Много честа нежелана лекарствена реакция към Асофил е болката в мускулите или костите Ви (мускуло-скелетна болка), която може да бъде облекчена с прием на стандартни болкоуспокояващи лекарства (аналгетици). При пациенти, подложени на трансплантация на стволови клетки или костномозъчна трансплантация, е възможно да се развие реакция на присадката срещу приемателя (GvHD) – това е реакция на донорските клетки срещу пациента, който получава трансплантата; белезите и симптомите включват обрив по дланите и ходилата и язви и рани в устата, червата, черния дроб, кожата или очите, белите дробове, вагината и ставите. Много често при здрави донори на стволови клетки се наблюдава повишаване на броя на белите кръвни клетки (левкоцитоза) и понижаване на броя на тромбоцитите, което намалява способността на кръвта да се съсирва (тромбоцитопения), и те ще бъдат проследявани от Вашия лекар.

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести нежелани лекарствени реакции (срещат се при повече от 1 на 10 души, приемащи Асофил):

- повръщане
- гадене
- необичаен косопад или изтъняване на косата (алопеция)
- умора
- болезненост и оток на лигавицата на храносмилателната система от устата до ануса (възпаление на лигавиците)
- намаляване на броя на тромбоцитите, което намалява способността на кръвта да се съсирва (тромбоцитопения)
- нисък брой на червени кръвни клетки (анемия)
- висока температура (пирексия)

- главоболие
- диария

Чести нежелани лекарствени реакции (срещат се при повече от 1 на 100 души, приемащи Асcofil):

- възпаление на белия дроб (бронхит)
- инфекция на горните дихателни пътища
- инфекция на пикочните пътища
- намален апетит
- проблеми със съня (безсъние)
- замаяност
- понижено чувство на чувствителност, особено по кожата (хипоестезия)
- вкочаненост или изтръпване на ръцете или краката (парестезия)
- ниско кръвно налягане (хипотония)
- високо кръвно налягане (хипертония)
- кашлица
- изкашляне на кръв (хемоптиза)
- болка в устата и гърлото (орофарингеална болка)
- кръвене от носа (епистаксис)
- запек
- болка в устата
- уголемяване на черния дроб (хепатомегалия)
- обрив
- зачервяване на кожата (еритема)
- мускулен спазъм
- болка при уриниране (дисурия)
- болка в гръдния кош
- болка
- обща слабост (астения)
- общо неразположение (неразположение)
- подуване на китките на ръцете и ходилата на краката (периферен оток)
- повишаване на някои ензими в кръвта
- промени в химичните показатели на кръвта
- реакция, свързана с трансфузията (преливането)

Нечести нежелани лекарствени реакции (срещат се при повече от 1 на 1 000 души, приемащи Асcofil):

- повишаване на броя на белите кръвни клетки (левкоцитоза)
- алергична реакция (свръхчувствителност)
- отхвърляне на трансплантиран костен мозък (реакция на присадката срещу приемателя)
- високо ниво на пикочна киселина в кръвта, което може да причини подагра (хиперурикемия) (повишена пикочна киселина в кръвта)
- увреждане на черния дроб, причинено от запушване на малките вени в черния дроб (вено-оклузивно заболяване)
- белите дробове не функционират както трябва, причинявайки задух (респираторна недостатъчност)
- подуване и/или течност в белите дробове (белодробен оток)
- възпаление на белите дробове (интерстициално белодробно заболяване)
- аномалии, открити при рентгенова снимка на белите дробове (белодробна инфилтрация)
- кръвене от белия дроб (белодробен кръвоизлив)
- липса на абсорбция на кислород в белия дроб (хипоксия)
- неравен кожен обрив (макуло-папулозен обрив)
- заболяване, което причинява по-слаба плътност на костите, прави костите по-слаби, по-крехки и е възможно счупване (остеопороза)

- реакция на мястото на инжектиране

Редки нежелани лекарствени реакции (срещат се при повече от 1 на 10 000 души, приемащи Асcofil):

- Възпаление на аортата (големият кръвоносен съд, който пренася кръвта от сърцето към останалата част на тялото), вижте точка 2.
- силна болка в костите, гръдния кош, червата или ставите (сърповидно-клетъчна анемия с криза)
- внезапна животозастрашаваща алергична реакция (анафилактична реакция)
- болка и подуване на ставите, подобно на подагра (псевдоподагра)
- промяна в начина, по който се регулират течностите в организма, което може да доведе до подпухване (нарушения в обема на течностите)
- възпаление на кръвоносните съдове в кожата (кожен васкулит)
- лилави надигнати болезнени рани по крайниците и понякога по лицето и шията с повишена температура (Синдром на Sweets)
- влошаване на ревматоидния артрит
- необичайни промени в урината
- намалена костна плътност

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Асcofil

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и предварително напълнената спринцовка след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C). Да не се замразява.

Спринцовката може да се извади от хладилника и да се остави на стайна температура (не повече от 25°C) за еднократен период, който завършва в рамките на обозначения срок на годност, в продължение на максимум 15 дни. В края на този период, продуктът не трябва да се поставя обратно в хладилника, а трябва да се изхвърли.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте това лекарство, ако забележите мътнина, промяна в цвета му или частици в него.

Не поставяйте обратно капачето върху използваните игли, тъй като може да се убодете. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Accofil

- Активното вещество е филграстим. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 48 милиона единици (480 микрограма) филграстим в 0,5 ml, съответстващо на 0,96 mg/ml.
- Другите съставки са оцетна киселина, натриев хидроксид, сорбитол (E420), полисорбат 80 и вода за инжекции.

Как изглежда Accofil и какво съдържа опаковката

Accofil представлява бистър, безцветен инжекционен или инфузионен разтвор в предварително напълнена спринцовка, градуирана от 0,1 ml до 1 ml с 1/40 деления върху тялото на спринцовката, с инжекционна игла. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,5 ml разтвор.

Accofil се предлага в опаковки, съдържащи 1, 3, 5, 7 и 10 предварително напълнени спринцовки с предварително фиксиран предпазител на иглата в отделен блистер или без предпазител за иглата/блистер и тампони, напоени със спирт.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Accord Healthcare Limited
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow, Middlesex HA1 4HF
Обединено Кралство

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK /
EE / EL / FI / HR / HU / IS / LT /
LV / LX / MT / NL / NO / PT /
PL / RO / SE / SI / SK / UK**
Accord Healthcare Limited
Tel : +44 (0)208 863 1427

FR
Arrow Génériques
Tél: +33 4 72 72 60 72

ES
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

IT
Accord Healthcare Limited
Tel: +39 02 94323700

Дата на последно преразглеждане на листовката:

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Ассофил не съдържа консерванти. Поради потенциалната опасност от микробна контаминация, спринцовките Ассофил са предназначени само за еднократна употреба.

Случайното излагане на минусови температури за период до 24 часа не повлиява отрицателно стабилността на Ассофил. Ако излагането е било за период от време повече от 24 часа или съдържанието е замръзвало повече от един път, Ассофил НЕ трябва да се използва.

С цел да се подобри проследяемостта на гранулоцит-колониостимулиращите фактори (G-CSF), името (Ассофил) и партидният номер на приложения продукт трябва да бъдат ясно записани в картоната на пациента.

Ассофил не трябва да се разрежда с разтвор на натриев хлорид. Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените по-долу. Разрежданият филграстим може да полепне по стъкло и пластмасови материали, ако не е разреден по начина, указан по-долу.

Ако е необходимо, Ассофил може да се разрежда в 5% глюкоза. Разреждане до крайна концентрация под 0,2 MU (2 µg) на ml не се препоръчва при никакви обстоятелства.

Преди употреба разтворът трябва да се провери визуално. Трябва да се използват само бистри разтвори без наличие на видими частици.

При пациенти, лекувани с филграстим, разреден до концентрации под 1,5 MU (15 µg) на ml, е необходимо добавянето на човешки серумен албумин (HSA) до постигане на крайна концентрация 2 mg/ml. Пример: В крайния инжекционен обем от 20 ml, общи дози филграстим под 30 MU (300 µg) трябва да се прилагат с добавен 0,2 ml разтвор на човешки албумин 200 mg/ml (20%).

Разреден в 5% глюкоза, Ассофил е съвместим със стъкло и редица пластмаси, в това число PVC, полиолефин (съполимер на полипропилен и полиетилен) и полипропилен.

След разреждане:

Доказана е химична и физична стабилност на разреждения инфузионен разтвор при употреба за период от 24 часа при 2 °C до 8 °C. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 24 часа при температура 2 до 8 °C, освен когато разтварянето е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

Използване на предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата

Предпазителят за иглата покрива иглата след инжектирането, за да се избегне нараняване от убождане. Той не повлиява нормалното функциониране на спринцовката. Натискайте буталото бавно и равномерно до инжектиране на цялата доза и до края на хода на буталото. Отстранете спринцовката от пациента, като поддържате натиска върху буталото. Предпазителят за иглата ще покрие иглата при отпускането на буталото.

Използване на предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата

Приложете дозата според стандартния протокол.

Изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.