

UA/18362/02/02
впр 06.10.2020

Переклад Інструкції для медичного застосування лікарського засобу: інформація для
пацієнта,

що маркетується та планується до ввозу на територію України

Аккофіл®

Склад

Діюча речовина: філграстим (Г-КСФ) (з використанням генетично модифікованих бактерій *E.coli*).

Г-КСФ - рекомбінантний людський гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор.

Допоміжні речовини: кислота оцтова льодяна, натрію гідроксид в перерахунку на натрій 0.02 мг, сорбіт (Е 420) 25 мг, полісорбат 80, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма та кількість діючої речовини на одиницю

Розчин для ін'єкцій в попередньо заповнених шприцах.

Аккофіл 30: 1 попередньо заповнений шприц (0,5 мл) містить 30 млн ОД (300 мкг) філграстиму;

Аккофіл 48: 1 попередньо заповнений шприц (5 мл) містить 48 млн ОД (480 мкг) філграстиму;

Показання/Сфера застосування

Аккофіл показаний для

- зменшення тривалості і тяжкості нейтропенії у пацієнтів (дорослих та дітей), які отримують інтенсивну мієлосупресивну хіміотерапію цитотоксичними препаратами з приводу злякисних новоутворень (за винятком хронічного мієлолейкозу та мієлодиспластичного синдрому). Для дітей, що страждають на гостру мієлоїдну лейкемію, не проводилося рандомізованого дослідження, однак є послідовні неконтрольовані чи нерандомізовані дослідження.
- для зменшення тривалості нейтропенії у хворих, які отримують високодозову хіміотерапію цитотоксичними препаратами з наступною аутологічною або алогенною трансплантацією кісткового мозку.
- для мобілізації периферичних стовбурових клітин крові (ПСКК).
- для тривалого використання для збільшення кількості нейтрофільних гранулоцитів та зменшення інфекцій у дітей та дорослих, які перенесли клінічно значущі інфекції протягом останніх 12 місяців та тричі задокументованої нейтропенії АНК $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$, в умовах вродженої, циклічної або важкої ідіопатичної нейтропенії.
- лікування стійкої нейтропенії (абсолютною кількістю нейтрофілів $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$) у пацієнтів з розгорнутою стадією ВІЛ-інфекції для зниження ризику бактеріальних інфекцій, коли інші методи лікування нейтропенії недоречні.

Дозування/Спосіб застосування

Пацієнти, які отримують цитотоксичну хіміотерапію з приводу злякисних захворювань.

Дозування

Рекомендована доза Аккофіл становить 0,5 млн ОД (5 мкг) на кілограм маси тіла на добу. Лікування з Аккофіл слід псчинати не раніше, ніж через 24 години після призначення цитотоксичної хіміотерапії.

Вміст одного попередньо наповненого шприца Аккофіл 30 (60 млн ОД/мл) відповідає добовій дозі, необхідній для пацієнта вагою 60 кг. Вміст одного попередньо наповненого шприца Аккофіл 48 відповідає добовій дозі, необхідній для пацієнта вагою 96 кг:

Опис	Об'єм розчину для ін'єкцій на 60 кг маси тіла
Аккофіл 30, попередньо наповнений шприц	0,5 мл (1 шприц-доза)

Тривалість лікування

Щоденне введення Аккофіл слід продовжувати до тих пір, поки очікувана кількість нейтрофілів не нормалізується після перевищення найнижчого числа нейтрофілів (надир). Після стандартної хіміотерапії, призначеної при солідних пухлинах, лімфомах та лімфоїдних лейкоміях, тривалість лікування може становити до 14 днів. Після індукційного та консолідаційного лікування гострого мієлоїдного лейкозу тривалість лікування може бути значно довшою (до 38 днів), залежно від типу, дози та режиму дозування цитотоксичної хіміотерапії.

У пацієнтів, які отримують цитотоксичну хіміотерапію, як правило, спостерігається короткотривале збільшення кількості нейтрофілів через 1-2 дні після початку лікування. Однак, щоб забезпечити тривалий терапевтичний успіх, прийом Аккофіл не слід переривати до того, як очікуваний надир (найнижчий показник) буде перевищений і кількість нейтрофілів нормалізується. Не рекомендується передчасне припинення лікування з Аккофіл, тобто до досягнення очікуваного надиру (найнижчого показника). Лікування слід припинити, коли кількість нейтрофілів досягла $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$, після перевищення надиру (найнижчої норми).

Спосіб застосування

Аккофіл можна вводити як щоденну підшкірну ін'єкцію, так і 30-хвилинну щоденну внутрішньовенну інфузію після розведення в 5% розчині глюкози (див. Інструкції для розчинення в розділі СПЕЦІАЛЬНІ ПРИМІТКИ).

У більшості випадків кращим є підшкірне введення. Результати одного з досліджень дозволяють припустити, що внутрішньовенне введення може скоротити тривалість дії. Клінічне значення цього спостереження у разі повторного введення не встановлено.

Пацієнти, які отримували цитотоксичну хіміотерапію, після якої відбулася трансплантація кісткового мозку

Дозування

Початкова рекомендована доза Аккофіл становить 1,0 млн ОД (10 мкг) на кілограм маси тіла на добу. Першу дозу Аккофіл слід ввести не раніше, ніж через 24 години після введення цитотоксичної хіміотерапії, але не пізніше, ніж через 24 години після пересадки кісткового мозку.

Тривалість лікування

Ефективність та безпеку застосування Аккофіл, що використовувався протягом 28 днів за цим показанням, не встановлено.

Коригування дози

Після того, як найнижчий показник нейтрофілів (надир) пройшов, добову дозу Аккофіл слід скоригувати відповідно до схеми, залежно від зміни формули крові:

Кількість нейтрофілів	Коригування дози Аккофіл
-----------------------	--------------------------

>>1,0× 10 ⁹ /л протягом 3 днів поспіль	Зменшити до 0.5 млн ОД (5 мкг)/кг/день
Якщо АНК >1,0×10 ⁹ /л протягом іще 3 днів поспіль	Припинити прийом Аккофіл
Якщо АНК під час лікування стає менше 1,0 ×10 ⁹ /л, дозу Аккофіл слід збільшувати відповідно до описаної вище схеми лікування.	

АНК = абсолютна кількість нейтрофілів

Спосіб застосування

Аккофіл вводять у вигляді 30-хвилинної або 24-годинної внутрішньовенної інфузії, або у вигляді 24-годинної безперервної підшкірної інфузії. Аккофіл повинен бути розведений у 20 мл 5% розчину глюкози (див. Інструкції щодо розчинення у розділі СПЕЦІАЛЬНІ ПРИМІТКИ).

Мобілізація периферичних стовбурових клітин крові (ПСКК). Мобілізація периферичних стовбурових клітин крові у пацієнтів, які отримують мієлосупресивну терапію з подальшим аутологічним переливанням ПСКК, з трансплантацією кісткового мозку або без неї, або у пацієнтів, які проходять апластичну терапію з подальшою пересадкою ПСКК.

Дозування

Рекомендована доза Аккофіл становить 1,0 млн ОД (10 мкг) на кілограм маси тіла на добу протягом 5-7 днів поспіль.

Тривалість лікування

Однієї-двох процедур лейкаферезу на 5 та 6 день, зазвичай, достатньо. При інших обставинах може бути необхідним додатковий лейкаферез. Прийом Аккофіл слід продовжувати до останнього лейкаферезу.

Спосіб застосування

Аккофіл вводять у вигляді безперервної 24-годинної підшкірної інфузії або у вигляді одноразової підшкірної ін'єкції. Перед інфузією, Аккофіл повинен бути розведений у 20 мл 5% розчину глюкози (див. Інструкції щодо розчинення у розділі СПЕЦІАЛЬНІ ПРИМІТКИ).

Мобілізація ПСКК після мієлосупресивної хіміотерапії

Дозування

Рекомендована доза Аккофілу становить 0,5 млн ОД (5 мкг) на кілограм маси тіла на добу з першого дня після закінчення хіміотерапії, допоки кількість нейтрофілів не повернеться до норми після очікуваного надиру (найнижчої кількості). Лейкаферез повинен відбуватися в період, коли абсолютна кількість нейтрофілів (АНК) змінюється з <0,5*10⁹/л до >5,0*10⁹/л. У пацієнтів, які раніше не проходили інтенсивної хіміотерапії, одного лейкаферезу часто буває достатньо. В інших випадках рекомендується додатковий лейкаферез.

У хворих, яким раніше проводили інтенсивну хіміотерапію, на тлі застосування препарату Аккофіл для мобілізації ПСКК може не відбуватися збільшення кількості ПСКК до рекомендованого мінімального рівня (загальний мінімальний приріст від лейкаферезу: >10 à 30* 10⁴ GM-CFC/кг або >1 à 2,5* 10⁶ CD34+клітин/кг).

Спосіб застосування

Аккофіл вводять підшкірно.

Мобілізація ПСКК у здорових донорів перед аlogenною трансплантацією ПСКК.

Мобілізацію клітин-попередників слід проводити лише під наглядом центрів, що мають досвід збору клітин-попередників від здорових донорів.

Дозування

Рекомендована доза Аккофіл становить 1 млн ОД (10 мкг) на кілограм маси тіла на добу протягом 4-5 днів поспіль. Лейкаферез необхідно починати на 5 день та продовжувати до 6 дня, якщо необхідно, щоб зібрати кількість 4×10^6 CD34+ клітин на кілограм маси тіла реципієнта. Безпека та ефективність введення Аккофіл здоровим донорам віком до 16 та від 60 років не оцінювались.

Спосіб застосування

Аккофіл вводять підшкірно.

Пацієнти з тяжкою спадковою, періодичною або ідіопатичною нейтропенією (ТХН)

Дозування

Спадкова нейтропенія: Початкова рекомендована доза Аккофіл становить 1,2 млн ОД (12 мкг) на кілограм маси тіла на добу, у вигляді єдиної дози або декількох.

Ідіопатична і періодична нейтропенія: Рекомендована початкова доза Аккофіл становить 0,5 млн ОД (5мкг) на кілограм маси тіла на добу, у вигляді єдиної дози або декількох.

Коригування дози

У кожного пацієнта дозу необхідно встановлювати індивідуально, щоб досягти мінімальної АНК в $1,5 \times 10^9$ /л. Для підтримання необхідної кількості нейтрофілів потрібне тривале щоденне введення препарату. Дозу слід подвоїти, якщо через 1-2 тижні не досягнуто цільового значення АНК $1,5 \times 10^9$ /л, і зменшити вдвічі, якщо АНК перевищує 10×10^9 /л. Швидше збільшення дози показано для пацієнтів з важкими інфекціями. Дози, що перевищують 14,5 млн ОД (145 мкг) на кілограм маси тіла на добу, є безпечними і добре переносяться.

Спосіб застосування

Аккофіл вводять підшкірно.

Пацієнти з ВІЛ-інфекцією

Дозування

Відновлення кількості нейтрофілів

Рекомендована початкова доза Аккофіл – 0,1 млн ОД/кг (1 мкг/кг) маси тіла на добу зі збільшенням дози до 0,4 млн ОД (4 мкг/кг) маси тіла на добу до нормалізації кількості нейтрофілів (АНК $> 2,0 \times 10^9$ /л. У клінічних дослідженнях більше 90% пацієнтів відреагували на цю дозу, і їх нейтропенія нормалізувалася протягом 2 днів (в середньому).

У рідкісних випадках (<10% пацієнтів) для відновлення кількості нейтрофілів доза препарату може бути збільшена до 1,0 млн ОД/кг (10 мкг/кг маси тіла на добу).

Підтримання нормальної кількості нейтрофілів

Як тільки нейтропенія відновлюється, слід визначити найефективнішу мінімальну дозу для підтримки нормальної кількості нейтрофілів. Підтримуюча доза становить 300 мкг/добу 2-3 рази на тиждень за альтернативною схемою (через добу). Залежно від АНК пацієнта, може знадобитися додаткове коригування дози для утримання кількості нейтрофілів вище $2,0 \times 10^9$ /л. Під час клінічних досліджень необхідно було вводити 300 мкг на добу від 1 до 7 днів на тиждень, щоб підтримувати АНК вище $2,0 \times 10^9$ /л; середня тривалість введення цієї дози становила 3 дні на тиждень. Тривале застосування препарату може бути необхідним для підтримання АНК $2,0 \times 10^9$ /л.

Спосіб застосування

Аккофіл вводять підшкірно.

Спеціальні рекомендації при дозуванні

Літні пацієнти

Особливих рекомендацій щодо застосування препарату Аккофіл пацієнтами літнього віку немає.

Пацієнти з печінковою або нирковою недостатністю

Дослідження результатів прийому філграстиму пацієнтами із вираженою нирковою або печінковою недостатністю показали, що фармакокінетичний та фармакодинамічний профілі практично схожі на ті, що спостерігаються у здорових осіб (див. ФАРМАКОКІНЕТИКА). Корекція дози для таких пацієнтів не потрібна.

Діти і підлітки

Рекомендації щодо дозування для педіатричних пацієнтів, які отримують мієлосупресивну цитотоксичну хіміотерапію, або для педіатричних пацієнтів з важкою спадковою, періодичною або ідіопатичною нейтропенією такі ж, як і для дорослих.

Дані клінічних досліджень педіатричних пацієнтів показують, що безпека та ефективність філграстиму порівнянна у дорослих та дітей, які пройшли мієлосупресивну хіміотерапію.

65% пацієнтів, які брали участь у клінічних дослідженнях з приводу важкої хронічної нейтропенії, були молодше 18 років. Лікування філграстимом у цій віковій групі, до якої в основному входили пацієнти з вродженою нейтропенією, виявилось ефективним. Що стосується педіатричних пацієнтів, які лікували важку хронічну нейтропенію, то не було виявлено різниці щодо профілю безпеки препарату порівняно з дорослими.

Протипоказання

Підвищена чутливість до діючої речовини чи до будь-яких допоміжних речовин.

Застереження та запобіжні заходи

ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ ЩОДО ЗАГАЛЬНИХ РИЗИКІВ ТА ПОБІЧНИХ ЕФЕКТІВ

Підвищена чутливість

Повідомлялося про випадки реакцій підвищеної чутливості, включаючи анафілаксію, у пацієнтів, які отримували філграстим під час початкового чи подальшого лікування. Пацієнтам з клінічно значимою підвищеною чутливістю до Аккофіл прийом препарату слід припинити. Не слід призначати Аккофіл пацієнтам з історією підвищеної чутливості до філграстиму та пегфілграстиму.

Побічні реакції з боку легень

Повідомлялося про побічні реакції з боку легень, зокрема про інтерстиціальну пневмонію після введення Г-КСФ. Ризик може бути збільшений у пацієнтів з недавньою історією легеневих інфільтратів або пневмонії. Поява легеневих розладів, таких як кашель, лихоманка та диспное, пов'язаних з рентгенологічними ознаками легеневих інфільтратів, а також погіршення функції легень можуть бути першими ознаками гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС). Прийом Аккофіл слід припинити та розпочати відповідне лікування.

Гломерулонефрит

Повідомлялося про гломерулонефрит у пацієнтів, які отримували філграстим та пегфілграстим. Зазвичай ці випадки зникають після зменшення дози або після припинення лікування філграстимом та пегфілграстимом. Рекомендується контроль показників сечі.

Синдром капілярного витоку

Повідомлялося про синдром капілярного витоку, який може загрожувати життю, якщо лікування затягується, після введення факторів росту гранулоцитарної лінії. Стан характеризується гіпотензією, гіпоальбумінемією, набряком та гемоконцентрацією. Пацієнти, що мають симптоми синдрому капілярного витоку, повинні перебувати під ретельним контролем та отримувати стандартне симптоматичне лікування, в тому числі й інтенсивну терапію (див. ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ).

Спленомегалія та розрив селезінки

Після введення філграстиму пацієнтам та здоровим донорам повідомлялося про випадки спленомегалії, які, як правило, розвивалися безсимптомно, та випадки розриву селезінки. Деякі випадки розриву селезінки були летальними. З цієї причини слід ретельно контролювати розмір селезінки (наприклад, за допомогою клінічного обстеження, УЗД). Пацієнтів, які скаржаться на біль у верхній лівій частині живота та/або у лівому плечі, слід перевірити на наявність збільшення розмірів селезінки або розриву селезінки. Встановлено, що зниження дози філграстиму сповільнює або зупиняє перебіг спленомегалії у пацієнтів з важкою хронічною нейтропенією. Для 3% пацієнтів була необхідна спленектомія.

Ріст злоякісних клітин

Гранулоцитарні фактори росту можуть сприяти росту *in vitro* не тільки мієлоїдних, а й немієлоїдних клітин. Оскільки клітини немієлоїдної пухлини також можуть експресувати рецептори Г-КСФ, слід припинити терапію Г-КСФ у пацієнтів з недостатньою реакцією на хіміотерапію.

Хронічний мієлоїдний лейкоз або мієлодиспластичний синдром. Безпека та ефективність філграстиму для пацієнтів з мієлодиспластичним синдромом або хронічним мієлоїдним лейкозом не визначені. Застосування Аккофілу при цих захворюваннях не показано. Особливу обережність слід проявляти при встановленні діагностичного розмежування гострої трансформації хронічного мієлоїдної лейкемії та гострої мієлобластної лейкемії.

Тромбоцитопенія

У пацієнтів, які отримували філграстим, спостерігали тромбоцитопенію.

Кількість тромбоцитів слід ретельно контролювати, особливо протягом перших тижнів лікування Аккофілом. Тимчасове припинення або зменшення дози Аккофіл слід розглянути для пацієнтів з важкою хронічною нейтропенією, у яких розвивається тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів $<100 \cdot 10^9/\text{л}$).

Лейкоцитоз

Лейкоцитоз $100 \cdot 10^9/\text{л}$ або більше спостерігався періодично у пацієнтів, які приймали філграстим у дозах, що перевищують 0,3 млн ОД (3 мкг) на кілограм на добу. Не зафіксовано жодних побічних реакцій, безпосередньо пов'язаних із цим ступенем лейкоцитозу. Однак через ризики лейкозу слід регулярно перевіряти формулу лейкоцитів через регулярні проміжки часу. Якщо кількість лейкоцитів перевищує $50 \cdot 10^9/\text{л}$ після очікуваного надиру (найнижчий показник), слід негайно припинити прийом Аккофіл. Крім того, якщо кількість лейкоцитів перевищує $70 \cdot 10^9/\text{л}$ під час прийому Аккофіл для мобілізації ПСКК, необхідно припинити прийом Аккофіл.

Тимчасовий лейкоцитоз (кількість лейкоцитів $> 50 \cdot 10^9/\text{л}$) спостерігався у 41% обстежених здорових донорів. Кількість лейкоцитів $> 75 \cdot 10^9/\text{л}$ виявлено у 2% здорових донорів.

Імуногенність

Як і для всіх терапевтичних білків, існує потенційний ризик імуногенності. Частота вироблення антитіл до філграстиму становить менше 1% у більш, ніж 1000 суб'єктів, які отримували філграстим під час клінічних досліджень, проведених Amgen; однак ці антитіла не були пов'язані з нейтралізуючою дією або з небажаними клінічними наслідками.

Аортит

Повідомлялося про аортит після введення Г-КСФ у здорових осіб та онкологічних хворих. Серед симптомів були: підвищення температури, біль у животі, нездужання, біль у спині та посилення маркерів запалення (наприклад, С-реактивний білок та кількість лейкоцитів). У більшості випадків аортит діагностували за допомогою КТ та знімали його після припинення лікування Г-КСФ (див. також ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ).

Гематурія та протеїнурія

Гематурія та протеїнурія спостерігалися у невеликій кількості пацієнтів. Аналізи сечі слід робити регулярно.

ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ ЩОДО СУПУТНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Остеопороз

Контроль щільності кісток рекомендується пацієнтам, у яких вже є остеопороз і які протягом шести місяців безперервно приймали Аккофіл, оскільки випадки остеопорозу спостерігалися під час тривалого лікування.

Особливі запобіжні заходи для пацієнтів із серповидноклітинною анемією

За даними публікацій, велика кількість лейкоцитів несприятлива для пацієнтів, які страждають серповидноклітинною анемією. З цієї причини лікар повинен призначити Аккофіл надзвичайно обережно для цих пацієнтів і ретельно контролювати відповідні лабораторні показники. Він повинен брати до уваги можливий зв'язок зі спленомегалією та вазооклюзійними кризами.

Повідомлялося про кризу серповидноклітинної анемії, яка в деяких випадках виявилася смертельною при застосуванні філграстиму такими пацієнтами. Лікар повинен бути обережним при призначенні Аккофіл пацієнтам із серпоподібною ознакою або серповидноклітинною анемією.

Алергія на латекс

Захисний ковпачок містить природний каучук, який може викликати алергічну реакцію.

Непереносимість фруктози

Аккофіл містить сорбіт. Тому пацієнтам з рідкісною спадковою непереносимістю фруктози не слід застосовувати даний препарат.

Натрій

Аккофіл містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію в 1 попередньо наповненому шприці (0,5 мл розчину для ін'єкцій), тобто він по суті є "безнатрієвим".

ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ ЩОДО ХІМІОТЕРАПІЇ

Ризик, пов'язаний з підвищенням дози хіміотерапії.

Аккофіл не слід застосовувати для збільшення дозування цитотоксичної хіміотерапії, що перевищує рекомендований режим дозування. Необхідно вжити спеціальних заходів обережності щодо лікування пацієнтів, які отримують хіміотерапію у високих дозах, оскільки, з одного боку, досі не було продемонстровано покращення реакції пухлин на таке лікування, а з іншого - хіміотерапія з високою дозою може призвести до посилення токсичних ефектів, включаючи вплив на серце, легені, нервову систему та шкіру (див. професійну інформацію про застосовувані хіміотерапії).

Хіміотерапія при затримці мієлосупресії

Даних про ефективність філграстиму в хіміотерапії, що викликає затримку мієлосупресії - нітрозуреями або мітоміцином С, в тому числі введення мієлосупресивних доз антиметаболітів, таких як 5-FU або цитозин - арабінозид все ще недостатньо.

Вплив хіміотерапії на еритроцити та тромбоцити

Аккофіл значно знижує частоту тяжкої та фебрильної нейтропенії. Однак для пацієнтів, які отримували лікування схемою мієлотоксичної хіміотерапії, існує ризик розвитку тромбоцитопенії та анемії. Тому рекомендується регулярно перевіряти кількість тромбоцитів і гематокрит. Особлива обережність потрібна при застосуванні разом з хіміотерапевтичними засобами (комбінована або монотерапія), які, як відомо, викликають важку тромбоцитопенію.

Тромбоцитопенія

Пацієнти, які отримують Аккофіл після високих доз мієлосупресивної хіміотерапії, можуть мати підвищений ризик розвитку тромбоцитопенії.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО КОНТРОЛЮ ФОРМУЛИ КРОВІ

Лікування препаратом Аккофіл не запобігає виникненню тромбоцитопенії та анемії при прийомі мієлосупресивних препаратів. Оскільки під час лікування Аккофілом такі лікарські засоби в принципі можуть вводити пацієнтам у великих дозах або у великих кількостях, ризик тромбоцитопенії та анемії також може зростати. Рекомендується регулярно контролювати показники крові. Анемія та транзиторний ріст мієлоїдних стовбурових клітин - це інші гематологічні прояви, які також потребують ретельного моніторингу (див. розділ ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ ЩОДО ЗАГАЛЬНИХ РИЗИКІВ ТА ПОБІЧНИХ ЕФЕКТІВ, Тромбоцитопенія та ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ ЩОДО ХІМІОТЕРАПІЇ).

Інфекції, які можуть викликати мієлосупресію

Причиною нейтропенії може бути умовно-патогенна інфекція, наприклад, комплекс *Mycobacterium avium*, який проникає в кістковий мозок, або злоякісне утворення, наприклад, лімфома. Пацієнтам, які страждають від інфекції, що пронизує кістковий мозок, або від раку, слід додатково розглядати основну патологію на додаток до лікування нейтропенії препаратом Аккофіл. Механізм дії філграстиму на нейтропенію стосовно зазначених клінічних випадків недостатньо відомий.

ОСОБЛИВІ КАТЕГОРІЇ ПАЦІЄНТІВ / СПЕЦИФІЧНІ ПОКАЗАННЯ

Особливі заходи безпеки у пацієнтів, які проходять мобілізацію ПСКК

Оцінка кількості мобілізованих периферичних стовбурових клітин крові

При проведенні оцінки кількості ПСКК, мобілізованих у хворих, які отримали терапію із застосуванням Аккофіл, особливу увагу слід приділяти методу кількісного визначення. Результати проточного цитометричного аналізу кількості CD34+-клітин значно відрізняються залежно від застосованої методології визначення. Отже, слід з обережністю ставитися до результатів визначення їх кількості, отриманих в інших лабораторіях.

Результати статистичного аналізу взаємозв'язку кількості введених CD34+-клітин та швидкості нормалізації кількості тромбоцитів після проведення хіміотерапії із застосуванням високих доз хіміопрепаратів свідчать про складну, але постійну залежність.

Рекомендації стосовно необхідності забезпечення мінімального вмісту на рівні $> 2,0 \times 10^6$ CD34+ клітин/кг ґрунтуються на опублікованих даних про досвід адекватного відновлення гематологічних показників. При рівні, що перевищує мінімальний рекомендований, спостерігається швидша нормалізація, при рівні, меншому за рекомендований, – триваліша.

Мобілізація

Немає жодного рандомізованого порівняння двох рекомендованих методів мобілізації (філграстим окремо, або в поєднанні з мієлосупресивною хіміотерапією) в межах однієї популяції пацієнтів. Ступінь варіації між окремими пацієнтами та між лабораторними аналізами CD34+ клітин означає, що безпосереднє порівняння різних досліджень ускладнене. Тому важко рекомендувати оптимальний метод. Вибір методу мобілізації слід розглядати в зв'язку з загальними цілями лікування для окремого пацієнта.

Попереднє лікування цитотоксичними засобами та мобілізація ПСКК

У хворих, яким раніше проводили інтенсивну мієлосупресивну терапію, на тлі застосування препарату Аккофіл для мобілізації ПСКК може не відбуватися збільшення кількості ПСКК до рекомендованого мінімального рівня ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34+ клітин/кг).

Деякі цитотоксичні засоби проявляють особливу токсичність відносно клітин-попередників гемопоєзу та негативно впливають на їх мобілізацію. Тривале застосування препаратів мелфалан, карбоплатин або кармустин (BCNU) перед мобілізацією клітин-попередників може призвести до погіршення результатів. Однак одночасне застосування цих препаратів з філграстимом ефективно при мобілізації ПСКК. Якщо планується трансплантація ПСКК, рекомендується провести мобілізацію стовбурових клітин на ранній стадії лікування хворого. Особливу увагу слід звернути на кількість клітин-попередників, активованих у таких хворих до застосування препаратів хіміотерапії у високих дозах. Якщо результати мобілізації відповідно до вищенаведених критеріїв недостатні, слід розглянути застосування альтернативних методів лікування, які не потребують використання клітин-попередників.

Особливі заходи безпеки для здорових донорів, які проходять мобілізацію ПСКК

Мобілізація ПСКК здорових донорів впливає на стан їхнього здоров'я і застосовується винятково для отримання алогенних стовбурових клітин для трансплантації. Донори, яким проводять мобілізацію ПСКК для трансплантації, повинні відповідати стандартним вимогам за клінічними показниками та результатами лабораторних аналізів, що висуваються до донорів стовбурових клітин.

Якщо необхідно провести більше одного лейкоферезу, перед аферезом слід звернути особливу увагу донорам, кількість тромбоцитів яких становить $< 100 \times 10^9$ /л.

Як правило, не слід проводити аферез, якщо кількість тромбоцитів становить $< 75 \times 10^9$ /л.

Транзиторна тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів $< 100 \times 10^9$ /л) після введення філграстиму та лейкоферезу спостерігалася у 35% пацієнтів. Про деякі випадки зниження кількості тромбоцитів $< 50 \times 10^9$ /л було повідомлено.

Лейкоферез не слід проводити донорам, які потребують антикоагулянтної терапії або з порушеннями гемостазу.

Подальше введення філграстиму слід скасувати або зменшити його дозу у випадках зростання лейкоцитів до рівня, що перевищує 70×10^9 /л.

Моніторинг стану донорів, які отримують Г-КСФ для мобілізації ПСКК, слід продовжувати до нормалізації гематологічних показників.

У здорових донорів дані про тривалий прийом обмежені.

У період постмаркетингових досліджень надходили повідомлення про випадки побічних явищ з боку легенів (кровохаркання, інфільтрація легенів) у здорових донорів.

Визначення довготривалої безпеки препарату при введенні донорам триває.

Протягом періоду моніторингу до 4 років не повідомлялося про аномальне кровотворення у здорових донорів. Ризик сприяння утворенню злоякісних клонів мієлоїдних клітин не виключений.

Для забезпечення тривалого моніторингу безпеки рекомендується систематично повідомляти і реєструвати дані про донацію кожної стовбурової клітини та фіксувати їх.

Спеціальні запобіжні заходи для реципієнтів алогенних ПСКК, мобілізованих введенням Аккофіл

Дані свідчать про те, що імунологічній взаємодії алогенних ПСКК і реципієнта властивий більший ступінь ризику розвитку гострої та хронічної реакції «трансплантат проти хазяїна» порівняно з трансплантацією кісткового мозку (див. ХАРАКТЕРИСТИКИ/ВПЛИВ).

Особливі запобіжні заходи у пацієнтів з важкою спадковою, періодичною або ідіопатичною нейтропенією

Безпека та ефективність філграстиму не були встановлені для новонароджених та для пацієнтів з аутоімунною нейтропенією. Аккофіл не слід застосовувати пацієнтам з важкою вродженою нейтропенією, у яких розвивається лейкемія або виявляються ознаки прогресування лейкемії.

Трансформація у лейкоз або передлейкоз

Особлива обережність необхідна при діагностиці тяжкої хронічної нейтропенії, щоб диференціювати її від інших гематологічних захворювань, таких як апластична анемія, мієлодисплазія та мієлолейкоз.

До початку лікування слід провести розгорнутий аналіз крові з визначенням лейкоцитарної формули і кількості тромбоцитів, а також визначити морфологічну картину кісткового мозку і каріотип.

Виникнення мієлодиспластичного синдрому (МДС) або лейкемії у пацієнтів з тяжкою хронічною нейтропенією, які брали участь у клінічних дослідженнях результатів застосування філграстиму, спостерігається рідко (12,1% випадків протягом 5 років). Вказані порушення спостерігалися лише у пацієнтів зі спадковою нейтропенією. МДС та лейкемія є частими ускладненнями захворювання, їх зв'язок із терапією із застосуванням філграстиму є непевним. Приблизно у 12% пацієнтів (без цитогенетичних порушень до початку терапії) за результатами наступних аналізів спостерігались відхилення, у тому числі моносемія 7. Невідомо, чи підвищує довготривала терапія із застосуванням філграстиму у пацієнтів з тяжкою хронічною нейтропенією ризик цитогенетичних порушень, МДС або трансформації захворювання на лейкемію. Морфологічне та цитогенетичне обстеження кісткового мозку пацієнтів слід проводити регулярно, з інтервалом приблизно кожні 12 місяців.

Особливі запобіжні заходи для пацієнтів з ВІЛ-інфекцією

Кількість клітин крові

Необхідно ретельно контролювати абсолютну кількість нейтрофілів (АКН), особливо протягом перших тижнів терапії препаратом Аккофіл. Залежно від умов, у деяких хворих може спостерігатися дуже швидке і значне збільшення АКН при перших введеннях Аккофіл. Протягом перших днів застосування препарату рекомендується щодня визначати АКН. У подальшому АКН слід перевіряти мінімум 2 рази на тиждень протягом перших 2 тижнів і потім кожного тижня або через тиждень протягом усього курсу підтримуючої терапії. У разі перерви у застосуванні препарату Аккофіл в дозі 300 мкг/доба у хворих під час лікування може спостерігатися значне коливання АКН. З метою визначення мінімального рівня АКН (надіра) рекомендується проводити контроль загального аналізу крові перед кожним введенням препарату Аккофіл.

Особливі популяції пацієнтів

Досвід пацієнтів з важкими порушеннями функції печінки та/або нирок є обмеженим (див. ФАРМАКОКІНЕТИКА та ДОЗУВАННЯ/ СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ).

Вплив філграстиму у пацієнтів зі значним зменшенням кількості мієлоїдних клітин-попередників ще не вивчено. Оскільки Аккофіл діє в основному на дозрівання попередників нейтрофілів і, таким чином, збільшує кількість нейтрофілів у крові, його вплив може бути зменшений у пацієнтів із низькою кількістю попередників (наприклад, у пацієнтів, які пройшли променеву терапію або інтенсивну попередню хіміотерапію).

ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ ЩОДО ДІАГНОСТИКИ

Сканування кісток

Збільшення гемопоетичної активності кісткового мозку у відповідь на лікування факторами росту пов'язане з тимчасовими аномальними результатами сканування кісток. Це явище необхідно враховувати при інтерпретації результатів сканування.

Взаємодії

Безпека та ефективність введення препарату Аккофіл в той же день, що і мієлосупресивних цитотоксичних хіміопрепаратів, не встановлені. Через чутливість мієлоїдних клітин, що швидко діляться, до мієлосупресивної цитотоксичної хіміотерапії призначати препарат Аккофіл в інтервалі 24 години до або після введення цих препаратів не рекомендується. Є ознаки того, що при одночасному призначенні філграстиму і 5-фторурацилу тяжкість нейтропенії може посилитись.

Взаємодія з іншими гемопоетичними факторами росту і цитокінами до цих пір не вивчалась у клінічних дослідженнях (див. Несумісність у розділі ОСОБЛИВІ ПРИМІТКИ).

Оскільки літій стимулює вивільнення нейтрофілів, можливе посилення дії препарату Аккофіл при комбінованому введенні. Хоча ця взаємодія не була спеціально вивчена, немає ознак шкідливості, пов'язаної з цією взаємодією.

Вагітність/Годування грудьми

Вагітність

Безпека філграстиму для вагітних не встановлена. У літературі є повідомлення про те, що філграстим проходить плацентарний бар'єр у вагітних. За результатами досліджень на тваринах виявлена репродуктивна токсичність.

У кроликів, які отримували високі дози (набагато вище, ніж звичайне клінічне опромінення), що призводить до токсичності для матері, спостерігається підвищена частота ембріональної летальності. Препарат Аккофіл не рекомендується застосовувати у період вагітності, окрім випадків нагальної потреби.

Годування грудьми

Невідомо, чи проникає філграстим та його метаболіти у грудне молоко людини, тому цей препарат не вводять вагітним жінкам. Отже ризик для немовлят не можна виключити. Тому необхідно прийняти рішення стосовно припинення грудного вигодовування або застосування філграстиму з врахуванням користі грудного вигодовування для дитини і користі терапії для жінки.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Аккофіл має незначний вплив на здатність керувати автомобілем та іншими машинами. Після прийому Аккофіл може виникнути запаморочення (див. Розділ ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ). Досліджень стосовно впливу на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами не проводилось.

Побічні реакції

Список побічних реакцій

Клінічні дослідження Аккофіл не показали різниці між профілем безпеки Аккофіл та еталонним препаратом філграстим.

Дані, наведені в таблиці нижче, стосуються побічних реакцій, повідомлених у клінічних дослідженнях із застосуванням еталонного препарату філграстиму та у контексті спонтанного повідомлення. У межах кожної групи частоти побічні реакції представлені у порядку зменшення тяжкості.

Тип системи органів MedDRA	Побічні реакції			
	Дуже часто (≥1/10)	Часто (≥1/100, <1/10)	Нечасто (≥1/1'000, <1/100)	Рідко (≥1/10'000, <1/1'000)
<i>Інфекції та інвазії</i>		сепсис бронхіт Інфекції дихальних шляхів верхніх Інфекції сечовивідних шляхів		
<i>З боку крові та лімфатичної системи</i>	Анемія (21,1%) Тромбоцитопенія (15,7%) ^a	Спленомегалія Зниження гемоглобінемії ^f	Лейкоцитоз	Розрив селезінки Серповидноклітинна анемія, пов'язана з кризою
<i>З боку імунної системи</i>			Підвищена чутливість до медикаментів Підвищена чутливість Реакція "трансплантат проти господаря"	Анафілактична реакція
<i>З боку метаболізму та харчування</i>		Втрата апетиту Збільшення рівня лактатдегідрогенази у крові	Гіперурикемія Збільшення рівня сечової кислоти у крові	Зменшення глюкози в крові Хондрокальциноз пірофосфат (псевдоподагра) Дисбаланс об'єму рідини
<i>Психічні розлади</i>		Безсоння		
<i>З боку системи нервової</i>	Цефалгія (13,9%)	Запаморочення Гіпоестезія Парестезії		
<i>З боку судинної системи</i>		Гіпертензія Гіпотензія	Захворювання венооклюзійне	Аортит Ангіопатія Синдром капілярного витoku ^a
<i>З боку</i>		Кровохаркання	Несерцевий біль у	Фіброз легенів ^a

дихальної системи, органів грудної клітини та середостіння		Диспное Кашель Орофарингеальний біль Епістаксис	грудях Гострий респіраторний дистрес-синдром ^а Дихальна недостатність ^а Набряк легенів Легеневий крововилив Інтерстиціальна хвороба легенів Легеневий інфільтрат Гіпоксія	Ларингофарингеальний біль
З боку шлунково-кишкового тракту	Бльвота (21,2%) Нудота (19,5%) Діарея (18,6%)	Біль у роті ^г Закреп ^г		
З боку печінки		Гепатомегалія Збільшення лужних фосфатаз у крові	Збільшення аспартатамінотрансфераз Збільшення гаммаглутаміл-трансфераз	
З боку шкіри та підшкірної тканини	Алопеція (13,6%)	Еритема Висип	Висип макулопапульозний	Нейтрофільний гострий фебрильний дерматоз (синдром Світа) Шкірний васкуліт ^а
З боку кістково-м'язової системи та сполучних тканин	Біль у м'язах та кістках ^в (27,7%)	М'язові спазми	Остеопороз	Зниження щільності кісток Загострення ревматоїдного артрити
З боку нирок та сечовивідних шляхів		Гематурія Дизурія	Протеїнурія	Розлади сечовипускання Гломерулонефрит Аномалія розвитку сечовивідних шляхів
Загальні порушення	Втома (11,9%) Запалення слизових оболонок (12,9%) Лихоманка (28,9%)	Астенія Болі Дискомфорт Периферичний набряк ^г	Реакція на місці введення	
Травми, отруєння та		Реакція на переливання ^г		

a

процедурні ускладнення				
------------------------	--	--	--	--

б Повідомлялося про випадки GvHD та смертей у пацієнтів після алогенної трансплантації кісткового мозку

с в тому числі біль у кістках, біль у спині, артралгія, міалгія, біль у кінцівках, болі в опорно-руховому апараті, болі в опорно-руховому апараті у грудях, біль у шиї

г Побічні реакції з найбільшою частотою захворювання у пацієнтів, які отримували філграстим порівняно з плацебо та пов'язані з наслідками основного злоякісного утворення або цитотоксичною хіміотерапією

Опис вибраних побічних реакцій

Реакції підвищеної чутливості до ліків

Повідомлялося про реакції підвищеної чутливості, включаючи анафілаксію, висип, кропив'янку, ангіоневротичний набряк, задишку та гіпотензію під час першого лікування та під час продовження лікування, під час клінічних досліджень та післямаркетингового досвіду. В цілому про такі симптоми повідомлялося частіше після IV введення. Іноді повторне введення препарату призводить до повторного виникнення симптомів, що говорить про причинно-наслідкові зв'язки. Аккофіл слід відмінити у разі сильної алергічної реакції.

Побічні реакції з боку легень

Про випадки легеневих побічних реакцій, включаючи інтерстиціальну пневмонію, легеневий набряк та легеневі інфільтрати, повідомлялося в клінічних та післямаркетингових дослідженнях. Деякі з цих випадків призвели до дихальної недостатності або гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), які можуть мати летальний результат (див. ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ).

Синдром капілярного витоку

Повідомлялося про синдром капілярного витоку після використання факторів росту з лінії гранулоцитів. Ці явища, як правило, з'являються у пацієнтів із запущеними злоякісними патологіями, сепсисом, які отримували багаторазову хіміотерапію або перенесли аферез після мобілізації ПСКК (див. ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ).

Спленомегалія та розрив селезінки

Після прийому філграстиму спостерігали спленомегалію та розрив селезінки. Деякі випадки розриву селезінки виявилися смертельними (див. ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ).

Лейкоцитоз та тромбоцитопенія

Після прийому філграстиму спостерігалися випадки лейкоцитозу та тромбоцитопенії (див. ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ).

Серповидноклітинна анемія

Постмаркетингові звіти про ізольовані серповидноклітинні кризи надходили про пацієнтів із серповидноклітинною ознакою або серповидноклітинною анемією (див. ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ).

Шкірний васкуліт

Повідомлялося про шкірний васкуліт у пацієнтів, які отримували філграстим.

Діти і підлітки

Дані клінічних досліджень у дітей та підлітків показують, що безпека та ефективність філграстиму порівнянна у дорослих та дітей, які отримують цитотоксичну хіміотерапію, що дозволяє припустити, що немає вікової різниці у фармакокінетиці філграстиму. Єдиним систематично повідомленим побічним ефектом був м'язово-скелетний біль, який не відрізняється від досвіду дорослого населення.

Недостатньо даних для подальшої оцінки використання Аккофілу у дітей та підлітків.

Інші особливі групи пацієнтів

Літні пацієнти

Жодної суттєвої різниці в безпеці чи ефективності не спостерігалось між людьми старше 65 років та молодшими дорослими (> 18 років), які отримували цитотоксичну хіміотерапію. Клінічний досвід не виявив різниці у відповідях, отриманих у пацієнтів літнього та молодшого віку. Недостатньо даних для оцінки використання Аккофілу у літніх людей за іншими затвердженими показаннями.

Діти та підлітки з НКС

Повідомлялося про зниження щільності кісткової тканини та остеопороз у дітей та підлітків із важкою хронічною нейтропенією, що хронічно лікувались філграстимом.

Передозування

Симптоми передозування філграстиму невідомі. Пацієнти з вираженою хронічною нейтропенією, які отримували дози, що перевищують 14,5 млн ОД (145 мкг) на кілограм маси тіла на день, не мали патологічних симптомів. У пацієнтів, які отримували цитотоксичну хіміотерапію з пересадкою кісткового мозку, було показано, що дози до 7,0 млн ОД (70 мкг) на кілограм маси тіла добре переносяться.

При передозуванні через 1-2 дні після припинення лікування препаратом кількість нейтрофілів зазвичай знижується на 50%, а через 1-7 днів повертається до норми.

Властивості/Вплив

Код АТС: L03AA02

Аккофіл є біоподібним.

Філграстим - це високоочищений неглікозильований білок, що складається з 175 амінокислот. Філграстим отримують із штамів *E. coli*, що була генетично модифікована шляхом додавання гена, що кодує людський гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор.

Аккофіл - це лікарський засіб, виготовлений біологічними / біотехнологічними методами, що в основному нагадує еталонний препарат філграстиму, який вже дозволений (біоподібний). У чотирьох різних дослідженнях фази I на здорових добровольцях Аккофіл та еталонний препарат філграстиму показали порівнянну фармакокінетику (біоеквівалентність) після одноразового внутрішньовенного та підшкірного введення, а також після багаторазового підшкірного введення; їх фармакодинаміка була також порівнянною щодо абсолютної кількості нейтрофілів як для Стах, так і для АUCt (IC до 95% між 80-125%). Під час дослідження фази III, що включало 110 пацієнтів (ПП), які страждають на рак молочної залози (стадія IIa, IIb або IIIa) та отримують хіміотерапію ТАС, Аккофіл показав клінічну ефективність, порівнянну з результатами, опублікованими для еталонного препарату філграстим, що стосується первинного критерію "кількість днів з вираженою нейтропенією ($0,5 \cdot 10^9/л$)", а також інші вторинні критерії оцінки.

Механізм дії.

Людський гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор – глікопротеїн – регулює створення функціонально активних нейтрофільних гранулоцитів та їх вихід у кров з кісткового мозку

Фармакодинаміка

Філграстим значно збільшує кількість нейтрофільних гранулоцитів у периферичній крові вже протягом перших 24 годин після введення та одночасно призводить до деякого збільшення кількості моноцитів. У деяких пацієнтів з важкою хронічною нейтропенією філграстим також може незначно підвищити кількість циркулюючих еозинофілів та базофілів до нормальних значень. У деяких пацієнтів спостерігається еозинофілія або базофілія ще до початку лікування. Збільшення кількості нейтрофільних гранулоцитів при застосуванні препарату в діапазоні рекомендованих доз залежить від величини дози їх функціональні властивості нормальні або посилені, про що свідчать результати дослідження хемотаксису і фагоцитозу.

Застосування філграстиму, як первинне, так і після хіміотерапії, активує клітини-попередники гемоцитів периферичної крові (КПГПК). Периферичні стовбурові клітини крові (ПСКК) можна забирати у хворого і вводити йому після лікування цитостатиками у високих дозах або замість пересадки кісткового мозку або як доповнення до неї. ПСКК також можна вводити як підтримку після (високо) мієлосупресивної цитотоксичної хіміотерапії. Введення КПГПК прискорює відновлення кровотворення, зменшує небезпеку геморагічних ускладнень і потребу у переливанні тромбоцитарної маси.

У здорових донорів доза філграстиму, що становить 10 мкг на кілограм маси тіла на добу, що вводиться підшкірно протягом 4 - 5 днів поспіль, дає в більшості випадків вихід $> 4 \cdot 10^6$ CD34+ клітин на кілограм маса тіла реципієнта після двох лейкоферезів.

Після лікування філграстимом кількість нейтрофілів у крові зменшується приблизно на 50% через 1 - 2 дні, і повертається до нормальних значень через 1 - 7 днів. Лікування філграстимом призводить до значного зниження захворюваності, тяжкості та тривалості як нейтропенії, так і фебрильних епізодів, які часто спостерігаються після лікування цитостатичною хіміотерапією або апластичною хіміотерапією з подальшою трансплантацією кісткового мозку. Пацієнтів під хіміотерапією, які також отримували філграстим, потрібно госпіталізувати рідше та на короткий термін. Крім того, їм можна рідше використовувати антибіотики, ніж пацієнтам, які пройшли хіміотерапію без додаткового лікування.

Лікування філграстимом значно скорочує тривалість фебрильної нейтропенії, застосування антибіотиків та госпіталізацію після індукційної хіміотерапії у пацієнтів з гострим мієлоїдним лейкозом. Поява лихоманки та зафіксованих інфекцій за таких умов не зменшувалася. Ефективність Г-КСФ ще не встановлена у пацієнтів, які внаслідок зменшення спинального резерву вже мають лейкопенію до початку лікування (наприклад, після великої променевої терапії та/або повторних циклах хіміотерапії). У цих пацієнтів лікування Г-КСФ не може тимчасово замінити звичайне коригування доз хіміотерапії.

У ретроспективному європейському дослідженні було вивчено використання Г-КСФ після алогенної трансплантації кісткового мозку у пацієнтів з гострою лейкемією. В ньому зазначено, що використання Г-КСФ пов'язане з підвищеним ризиком реакції "трансплантат проти господаря" (GvHD), смертності, пов'язаної з лікуванням (TRM) та смертності. Інше міжнародне ретроспективне дослідження пацієнтів з гострим або хронічним мієлоїдним лейкемією не виявило впливу на GvHD, TRM та смертність. Мета-аналіз досліджень з алогенної трансплантації, в тому числі результати дев'яти проспективних рандомізованих досліджень, восьми ретроспективних досліджень та одного контрольного випадку, не виявив впливу на ризик виникнення гострої реакції GvHD або ранньої смертності внаслідок лікування.

Відносний ризик (СІ 95%) реакцій трансплантата проти господаря (GvHD) та смертності, пов'язаної з лікуванням (TRM) після лікування Г-СКФ після пересадки кісткового мозку

Публікація	Період	№	Гостра GvHD II	Хронічна	TRM
------------	--------	---	----------------	----------	-----

	дослідження		- IV стадії	GvHD	
Мета-аналіз (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Ретроспективне європейське дослідження	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Ретроспективне міжнародне дослідження (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

a Аналіз включав дослідження, пов'язані з трансплантацією кісткового мозку в цей період; в деяких дослідженнях застосовували GM-CSF (фактор, що стимулює колонію гранулоцитів-макрофагів)

b Аналіз включав пацієнтів, які отримували трансплантацію кісткового мозку в цей період

Лікування філграстимом дітей або дорослих з важкою хронічною нейтропенією (тяжка спадкова, періодична або ідіопатична нейтропенія) викликає збільшення абсолютної кількості нейтрофілів в периферичній крові, а також зниження інфекцій та їх наслідків.

Застосування філграстиму у ВІЛ-інфікованих пацієнтів утримує кількість нейтрофілів у межах норми, дозволяючи вводити протівірусні препарати та/або інші мієлосупресивні препарати у звичайній дозі. Немає жодних доказів того, що проліферація ВІЛ стимулюється у пацієнтів, інфікованих вірусом та яких лікують філграстимом.

Як і інші гемопоетичні фактори росту, Г-КСФ виявив *in vitro* стимулюючу дію на ріст ендотеліальних клітин людини.

Фармакокінетика

Абсорбція

Існує позитивна лінійна кореляція між дозою та сироватковою концентрацією філграстиму, незалежно від того, вводять філграстим внутрішньовенно або підшкірно. Максимальні концентрації філграстиму в сироватці між 5 та 1840 нг/мл були продемонстровані після введення разових доз у межах від 1,7 до 69,0 мкг на кілограм маси тіла (коротка 30-хвилинна в/в інфузія). Після підшкірного введення рекомендованої дози вимірювали сироваткові концентрації до максимум 118 нг/мл і вони залишалися вище 10 нг/мл протягом 8-16 годин. Обчислений обсяг розподілу в крові становив приблизно 150 мл/кг.

Виведення

Кліренс філграстиму має кінетику першої ступеня після підшкірного та внутрішньовенного введення. Загальний визначений кліренс становив 0,6 мл/хв/кг. Середній період напіввиведення становив приблизно 3,5 год.

Під час безперервних вливань філграстиму протягом 28 днів у пацієнтів, які мали ауто трансплантат кісткового мозку, не було даних про накопичення продукту, період напіввиведення залишався порівняним.

Фармакокінетичний профіль, встановлений при концентрації 0,96 мг/мл, представляє незначну різницю, пов'язану з концентрацією, порівняно з нижчими концентраціями 0,6 мг/мл та 0,3 мг/мл. Ця різниця не впливає на загальну фармакодинамічну відповідь (вимірюється відповідно до реакції нейтрофілів).

Кінетика для певних груп пацієнтів

Пацієнти з нирковою і печінковою недостатністю.

У дослідженні, в якому брали участь 12 пацієнтів з різним ступенем ниркової функції, спостерігали підвищення C та AUC, а також зменшення обсягу розподілу та кліренсу у суб'єктів із кінцевою стадією ниркової хвороби порівняно зі здоровими добровольцями та пацієнтами із помірною нирковою недостатністю. Оскільки середні профілі АНК були однаковими між різними ступенями ниркової функції, у тому числі у пацієнтів із кінцевою стадією ниркової хвороби, коригування дози філграстиму не потрібне для пацієнтів з порушенням функції нирок. Результати дослідження 12 пацієнтів з порушеннями роботи печінки показують, що фармакокінетика та фармакодинаміка філграстиму є порівнянними у суб'єктів із порушеннями роботи печінки та у здорових осіб. Тому коригування дози не потрібно пацієнтам з порушеннями роботи печінки.

Доклінічні дані

Експресія рецепторів фактора росту гранулоцитів (Г-КСФ) була спостережена у певних злоскісних клітинах. Не можна виключити, що філграстим може виступати фактором росту при деяких видах пухлин.

Канцерогенний потенціал філграстиму не вивчений. Філграстим не індукував генетичні мутації бактерій, ні за наявності, ні за відсутності ферментної системи, що метаболізує препарат. Філграстим не мав помітного впливу на фертильність самця чи самки щура або на час гестації самок у дозі до 500 мкг/кг.

Особливі примітки

Несумісність

Аккофіл не слід розводити в сольових розчинах. Про сумісність Аккофіл з пластиком після розведення для інфузії див. у розділі "Примітки щодо поводження".

Стабільність

Наповнені шприци Аккофіл призначені для одноразового використання. Будь-який невикористаний розчин, що залишився, необхідно утилізувати.

Ліки не слід застосовувати після дати, зазначеної після слова EXP на контейнері.

Інформація щодо зберігання

Зберігати в холодильнику (2-8°C).

Випадкове потраплення Аккофіл до температур нижче температури замерзання не має негативного впливу на стабільність продукту.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Зберігати в оригінальній упаковці, захищати від світла. Протягом терміну придатності лікарський засіб можна вийняти з холодильника та зберігати один раз при кімнатній температурі (не вище 25°C) протягом не більше 15 днів. Після закінчення цього часу ліки більше не слід повертати в холодильник і їх слід утилізувати.

Фізико-хімічна стійкість розведеного розчину для інфузії була продемонстрована протягом 24 годин при температурі від +2°C до +8°C. З мікробіологічної точки зору продукт слід використовувати негайно. Якщо його не використати негайно, відповідальність за термін придатності та умови зберігання несе виключно користувач. Якщо розведення не проводиться в контрольованих та затверджених асептичних умовах, розчин не слід зберігати більше 24 годин при температурі від +2°C до +8°C.

Примітки щодо поводження

Інструкція для розведення Аккофіл перед інфузією

При необхідності Аккофіл можна розвести в 5% розчині глюкози для інфузії. Розведений філграстим можна адсорбувати на склі та пластмасі. Однак якщо розведення проводиться правильно, розчин сумісний зі склом і з пластмасами, такими як полівінілхлорид, поліпропілен та кополімери поліпропілену та поліетилену. Якщо після розведення концентрація філграстиму становить менше 1,5 млн ОД (15 мкг) на мл розчину для інфузії, людський альбумін слід додавати до отримання кінцевої концентрації 2 мг. альбуміну на 1 мл розчину для інфузій.

Приклад розведення: якщо кінцевий об'єм розведеного розчину становить 20 мл, але концентрація філграстиму менше 30 млн ОД (300 мкг), потрібно додати 0,2 мл 20% розчину альбуміну людини. Аккофіл ніколи не слід розводити до кінцевої концентрації менше 0,2 млн ОД (2 мкг) на мл розчину для інфузії.

Аккофіл не містить консервантів. Через ризик мікробного забруднення попередньо наповнені шприци Аккофіл призначені для одноразового використання. Будь-які невикористані ліки чи відходи слід утилізувати відповідно до чинного національного законодавства.

Реєстраційний номер

66715 (Swissmedic).

Опис

Аккофіл 30:

попередньо заповнений шприц з 0,5 мл розчину для ін'єкцій; 5 [A]

Аккофіл 48:

попередньо заповнений шприц з 0,5 мл розчину для ін'єкцій; 5 [A]

Заявник

Аккорд Хелскеа АГ, 4103, м. Боттмінген

Дата подання інформації

травень 2019

Переклад з німецької на українську здійснено перекладачем Амеліною Світланою Миколаївною



INTAS	Artwork No.	INTA-1858-00	Colours Used
	Customer	Accord	Pantone Black
	Description	Accofil 30(MU) and 48(MU) 0.5ml PFS CH Inset Eris	
	Market	GH	
	Language	FR/DE	
	Size	90 x 450 mm (PIL)	
	Min. Font Size	8 and 7 pt. (Tablet)	Change Control No.: NA
Color	1	Folded size: ~123.75 mm X ~37.50 mm	
Date	20.06.2019	Front Page	
Prepared By Regulatory Affairs	Checked By Regulatory Affairs	Approved By Quality Assurance	
Michael Locher 2019.07.03 07:29:28 +02'00'	Bhavesh Kakadiya Quality Support Manager Regulatory Affairs INTAS Pharmaceuticals Limited, 44 Chandrasekhar Road, Chennai-600 088, India www.intaspharma.com 91 44 2454 4242	Nilesh Patel Quality Support Manager Regulatory Affairs INTAS Pharmaceuticals Limited, 44 Chandrasekhar Road, Chennai-600 088, India www.intaspharma.com 91 44 2454 4242	

Nos. of fold-11
Type of paper- Bible
GSM of Paper : 40±10 gsm
Finishing-Required "Tear Here" tap to closing.

Accofil®

Composition
Principe actif: Filgrastimum (G-CSF) (produit à partir de bactéries *E. coli* génétiquement modifiées).
G-CSF signifie: facteur de croissance granulocytaire humain méthionylé, recombinant et non glycosylé.
Excipients: Acidum aceticum glaciale, natrii hydroxidum corresp. natrium 0.02 mg, sorbitolum (E420) 25 mg, polysorbatum 80, aqua ad injectabilia.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité
Solution injectable en seringues préremplies.
Accofil 30: 1 seringue préremplie (0,5 ml de solution injectable) renferme 30 millions d'unités (MU) (soit 300 µg) de filgrastim.
Accofil 48: 1 seringue préremplie (0,5 ml de solution injectable) renferme 48 millions d'unités (MU) (soit 480 µg) de filgrastim.

- Indications/Possibilités d'emploi**
Accofil est indiqué
- dans la réduction de la durée et de la sévérité des neutropénies observées chez les patients (adultes et enfants) traités par une chimiothérapie cytotoxique à effet fortement myélosuppressif pour une affection maligne (*exception faite de la leucémie myéloïde chronique et du syndrome myélodysplasique*). Chez l'enfant souffrant de leucémie myéloïde aiguë, il n'a pas été effectué d'étude randomisée, mais il existe des études séquentielles non contrôlées ou non randomisées.
 - dans la réduction de la durée des neutropénies observées chez les patients traités par des chimiothérapies cytotoxiques à hautes doses et soumis par la suite à une autogreffe ou à une allogreffe de moelle osseuse.
 - pour la mobilisation des cellules précurseurs du sang périphérique (PBPC).
 - pour l'utilisation à long terme visant à accroître le nombre de granulocytes neutrophiles et à réduire les infections chez des enfants et des adultes ayant présenté des infections cliniquement significatives au cours des 12 derniers mois ainsi qu'une neutropénie ANC <0,5x 10⁹/l documentée à trois reprises, s'inscrivant dans le cadre d'une neutropénie congénitale, d'une neutropénie cyclique ou d'une neutropénie idiopathique sévères.
 - pour le traitement d'une neutropénie persistante (ANC ≤1,0x 10⁹/l) chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé afin de réduire le risque d'infection bactérienne lorsque d'autres options destinées à corriger la neutropénie sont inadéquates.

Posologie/Mode d'emploi
Patients traités par chimiothérapie cytotoxique à cause d'une affection maligne

Posologie
La dose recommandée de Accofil est de 0,5 MU (5 µg) par kilogramme de poids corporel par jour. Le traitement par Accofil doit être instauré au plus tôt 24 heures après l'administration d'une chimiothérapie cytotoxique.
Le contenu d'une seringue préremplie de Accofil 30 (60 millions d'unités/ml) correspond à la dose journalière nécessaire pour un patient pesant 60 kilogrammes. Le contenu d'une seringue préremplie de Accofil 48 correspond à la dose journalière nécessaire pour un patient pesant 96 kilogrammes.

Présentation	Volume de solution injectable par 60 kilogrammes de poids corporel
Accofil 30, seringue préremplie	0,5 ml (1 seringue préremplie)

Durée du traitement
L'administration quotidienne de Accofil doit être poursuivie jusqu'à ce que le nombre de neutrophiles attendu se soit de nouveau normalisé, une fois le taux le plus faible de neutrophiles (nadir) dépassé. Après une chimiothérapie standard validée pour tumeurs solides, lymphomes et leucémies lymphoïdes, la durée du traitement peut aller jusqu'à 14 jours. Après le traitement d'induction et de consolidation d'une leucémie myéloïde aiguë, la durée du traitement peut être nettement plus longue (jusqu'à 38 jours), en fonction du type, de la dose et du schéma posologique de la chimiothérapie cytotoxique administrée.
Chez les patients recevant une chimiothérapie cytotoxique, une

Durée du traitement
Une ou deux leucaphèreses aux jours 5 et 8 sont souvent suffisantes. Dans d'autres circonstances, des leucaphèreses supplémentaires peuvent être nécessaires. Le traitement par Accofil doit être poursuivi jusqu'à la dernière leucaphèreses.

Mode d'emploi
Accofil est administré en perfusion sous-cutanée continue sur 24 heures ou sous forme d'injection sous-cutanée unique. Avant d'être perfusé, Accofil doit être dilué avec 20 ml d'une solution de glucose à 5% (voir Instructions pour la dilution dans la rubrique REMARQUES PARTICULIÈRES).

Mobilisation de PBPC après chimiothérapie myélosuppressive
Posologie
La dose recommandée de Accofil est de 0,5 MU (5 µg) par kilogramme de poids corporel par jour à partir du premier jour suivant la fin de la chimiothérapie jusqu'à ce que le nombre de neutrophiles soit redevenu normal après le nadir attendu (taux le plus faible). La leucaphèreses doit avoir lieu au cours de la période pendant laquelle le nombre absolu de neutrophiles (ANC) passe de <0,5x 10⁹/l à >5,0x 10⁹/l. Chez les patients n'ayant pas été soumis antérieurement à une chimiothérapie intensive, une seule leucaphèreses est souvent déjà suffisante. Dans les autres cas, des leucaphèreses complémentaires sont recommandées.
Chez les patients ayant été soumis antérieurement à une chimiothérapie très intensive et auxquels Accofil a été administré pour la mobilisation des PBPC, il se peut que le nombre de PBPC soit insuffisant pour que le gain minimal recommandé soit garanti (gain minimal global à partir des échantillons de leucaphèreses: ≥10 à 30x 10⁶ GM-CFC/kg ou ≥1 à 2,5x 10⁶ cellules CD34⁺/kg).

Mode d'emploi
Accofil est administré par voie sous-cutanée.

Mobilisation des PBPC chez les donneurs sains pour la transplantation allogénique
La mobilisation des cellules progénitrices ne doit être entreprise que sous la surveillance de centres expérimentés dans la collecte de cellules progénitrices chez des donneurs sains.

Posologie
La dose recommandée de Accofil est de 1 MU (10 µg) par kilogramme de poids corporel par jour pendant 4 à 5 jours consécutifs. Les leucaphèreses doivent être commencées au jour 5 et poursuivies jusqu'au jour 8 si nécessaire, afin de collecter une quantité de 4x 10⁶ cellules CD34⁺ par kilogramme de poids corporel du receveur. La sécurité et l'efficacité de Accofil chez des donneurs sains <18 ans ou >60 ans n'ont pas été étudiées.

Mode d'emploi
Accofil est administré par voie sous-cutanée.

Patients avec neutropénie congénitale, neutropénie cyclique ou neutropénie idiopathique sévères

Posologie
Neutropénie congénitale: La dose initiale recommandée de Accofil est de 1,2 MU (12 µg) par kilogramme de poids corporel par jour, en dose unique ou en plusieurs doses.
Neutropénie idiopathique ou cyclique: La dose initiale recommandée de Accofil est de 0,5 MU (5 µg) par kilogramme de poids corporel par jour en dose unique ou en plusieurs doses.

Adaptation de la dose
Chez chaque patient, la dose doit à tout prix être fixée individuellement, de manière à atteindre un ANC minimal de 1,5x 10⁹/l. L'administration quotidienne au long cours est indiquée pour maintenir un nombre de neutrophiles adéquat. La dose doit être doublée si, après 1-2 semaines, la valeur cible de 1,5x 10⁹ ANC/l n'a pas été atteinte, et réduite de moitié si l'ANC dépasse 10x 10⁹/l. Une augmentation plus rapide de la dose est indiquée chez les patients présentant des infections graves. Des doses supérieures à 14,5 MU (145 µg) par kilogramme de poids corporel par jour sont sûres et ont été bien tolérées.

Mode d'emploi
Accofil est administré par voie sous-cutanée.

КОPIЯ ВІРНА


hausse transitoire du nombre des neutrophiles est typiquement observée 1 à 2 jours après le début du traitement. Néanmoins, pour assurer un succès thérapeutique durable, Accofil ne doit pas être interrompu avant que le nadir attendu (taux le plus faible) n'ait été dépassé et que le nombre de neutrophiles se soit normalisé. Un arrêt prématuré du traitement par Accofil, à savoir avant l'atteinte du nadir attendu (taux le plus faible), n'est pas recommandé. Il convient d'arrêter le traitement lorsque le nombre de neutrophiles a atteint $1,0 \times 10^9/l$, une fois le nadir (taux le plus faible) dépassé.

Mode d'emploi

Accofil peut être administré en injection sous-cutanée quotidienne ou en perfusion intraveineuse quotidienne de 30 minutes après dilution dans une solution de glucose à 5% (voir *Instructions pour la dilution* dans la rubrique REMARQUES PARTICULIÈRES). Dans la plupart des cas, l'administration sous-cutanée est préférable. Les résultats d'une étude portant sur l'administration de doses uniques donnent à penser qu'une administration par voie intraveineuse peut réduire la durée d'action. La signification clinique de cette observation dans le cas d'une administration répétée n'est pas établie.

Patients traités par chimiothérapie cytotoxique et soumis par la suite à une greffe de moelle osseuse

Posologie

La dose initiale recommandée de Accofil est de 1,0 MU (10 µg) par kilogramme de poids corporel par jour. La première dose par Accofil doit être instaurée au plus tôt 24 heures après l'administration de la chimiothérapie cytotoxique, mais dans les 24 heures suivant la greffe de moelle osseuse.

Durée du traitement

L'efficacité et l'innocuité de Accofil administré pendant plus de 28 jours dans cette indication n'ont pas été établies.

Adaptation de la dose

Une fois passé le plus faible taux de neutrophiles (nadir), la dose quotidienne de Accofil doit être adaptée selon le schéma suivant, en fonction des modifications de la formule sanguine:

Nombre de neutrophiles	Adaptation de la dose de Accofil
$>1,0 \times 10^9/l$ pendant 3 jours consécutifs	Réduire à 0,5 MU (5 µg/kg/jour)
Si l'ANC est $>1,0 \times 10^9/l$ pendant 3 jours consécutifs supplémentaires	Arrêter le traitement par Accofil
Si l'ANC devient inférieur à $1,0 \times 10^9/l$ en cours de traitement, la dose de Accofil devra être réaugmentée selon schéma thérapeutique décrit ci-dessus.	

ANC = nombre absolu de neutrophiles

Mode d'emploi

Accofil est administré en perfusion intraveineuse de 30 minutes ou de 24 heures, ou en perfusion sous-cutanée continue de 24 heures. Accofil doit être dilué dans 20 ml de solution de glucose à 5% (voir *Instructions pour la dilution* dans la rubrique REMARQUES PARTICULIÈRES).

Mobilisation des cellules précurseurs du sang périphérique (PBPC)

Mobilisation de cellules souches du sang périphérique chez des patients soumis à un traitement myélosuppresseif suivi d'une transfusion de PBPC autologues, avec ou sans greffe de moelle osseuse, ou chez des patients soumis à un traitement aplasiant suivi d'une perfusion de PBPC

Posologie

La dose recommandée de Accofil est de 1,0 MU (10 µg) par kilogramme de poids corporel par jour pendant 5 à 7 jours consécutifs.

Patients infectés par le VIH

Posologie

Pour corriger la neutropénie

La dose initiale recommandée de Accofil est de 0,1 MU (1 µg) par kilogramme de poids corporel par jour avec tirage jusqu'au maximum de 0,4 MU (4 µg) par kilogramme de poids corporel par jour, jusqu'à ce que le nombre des neutrophiles se soit normalisé et puisse se maintenir à ce niveau (ANC $>2,0 \times 10^9/l$). Au cours des études cliniques, plus de 90% des patients ont répondu à ce dosage et leur neutropénie s'est normalisée en 2 jours (médiane).

Chez un faible nombre de patients (<10%), des doses allant jusqu'à 1,0 MU (10 µg) par kilogramme de poids corporel par jour se sont avérées nécessaires pour corriger la neutropénie.

Pour maintenir un taux de neutrophiles normal

Dès que la neutropénie est corrigée, la dose minimale la plus efficace permettant de maintenir un nombre de neutrophiles normal doit être déterminée. On recommande un premier ajustement posologique avec une administration sous-cutanée de 300 µg par jour tous les deux jours. En fonction de l'ANC du patient, une adaptation posologique supplémentaire peut se révéler nécessaire pour que le nombre des neutrophiles reste supérieur à $2,0 \times 10^9/l$. Au cours des études cliniques, il a été nécessaire d'administrer 300 µg par jour durant 1 à 7 jours par semaine pour maintenir l'ANC supérieur à $2,0 \times 10^9/l$; la durée médiane d'administration de cette dose était de 3 jours par semaine. Un traitement à long terme peut s'avérer nécessaire pour maintenir un ANC de $2,0 \times 10^9/l$.

Mode d'emploi

Accofil est administré par voie sous-cutanée.

Instructions spéciales pour la posologie

Patients âgés

Etant donné que l'expérience acquise chez les patients âgés est encore peu importante, il n'est pas possible d'émettre des recommandations posologiques spéciales à l'intention de ce groupe de patients.

Patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique

Des études avec filgrastim chez des patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère ont montré que les profils pharmacocinétique et pharmacodynamique sont pratiquement similaires à ceux observés chez les sujets normaux (voir PHARMACOCINÉTIQUE). Un ajustement des doses n'est pas nécessaire chez ces patients.

Enfants et adolescents

Les recommandations posologiques pour les patients pédiatriques qui reçoivent une chimiothérapie cytotoxique myélosuppresseive ou pour des patients pédiatriques avec une neutropénie congénitale, une neutropénie cyclique ou une neutropénie idiopathique sévères sont identiques à celles valant pour les adultes.

Des données provenant d'études cliniques portant sur des patients pédiatriques montrent que la sécurité et l'efficacité de filgrastim sont comparables chez des adultes et des enfants qui avaient été soumis à une chimiothérapie myélosuppresseive.

85% des patients traités dans le cadre d'études cliniques pour une neutropénie chronique sévère avaient moins de 18 ans. Le traitement par filgrastim dans ce groupe d'âge, qui comprenait essentiellement des patients souffrant de neutropénie congénitale, s'est révélé efficace. En ce qui concerne les patients pédiatriques traités pour une neutropénie chronique sévère, aucune différence n'a été constatée pour le profil de sécurité du produit par rapport aux adultes.

КОПИЯ ВІРНА

Contre-indications

Accofil ne doit pas être administré aux patients présentant une hypersensibilité connue au principe actif ou à l'un des excipients conformément à la composition.

Mises en garde et précautions

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS RELATIVES AUX RISQUES ET EFFETS INDÉSIRABLES GÉNÉRAUX

Hypersensibilité

Des cas de réactions d'hypersensibilité, incluant une anaphylaxie, ont été rapportés chez des patients traités par filgrastim, lors du traitement initial ou des traitements suivants. Accofil doit être arrêté de façon définitive chez les patients présentant une hypersensibilité cliniquement significative. Ne pas administrer Accofil chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité au filgrastim et pegfilgrastim.

Effets indésirables pulmonaires

Des effets indésirables pulmonaires, notamment une pneumonie interstitielle après administration de G-CSF ont été rapportés. Le risque peut être accru chez les patients ayant une anamnèse récente d'infiltrats pulmonaires ou de pneumonie. L'apparition de troubles pulmonaires, tels que toux, fièvre et dyspnée associés à des signes radiologiques d'infiltrats pulmonaires ainsi que la détérioration de la fonction pulmonaire peuvent être les premiers signes d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA). Le traitement par Accofil doit être arrêté et un traitement approprié doit être instauré.

Glomérulonéphrite

Des cas de glomérulonéphrite ont été signalés chez des patients ayant reçu le filgrastim et le pegfilgrastim. En règle générale, ces cas ont disparu après une réduction posologique ou l'arrêt du traitement par le filgrastim et le pegfilgrastim. Une surveillance des valeurs urinaires est recommandée.

Syndrome de fuite capillaire

Un syndrome de fuite capillaire, pouvant menacer le pronostic vital si le traitement est retardé, a été signalé après l'administration de facteurs de croissance de la lignée granulocytaire et est caractérisé par une hypotension, une hypoalbuminémie, des œdèmes et une hémococoncentration. Les patients développant des symptômes du syndrome de fuite capillaire doivent être étroitement surveillés et recevoir un traitement symptomatique standard, qui peut inclure la nécessité d'un traitement aux soins intensifs (voir rubrique EFFETS INDÉSIRABLES).

Splénomégalie et rupture splénique

Après l'administration de filgrastim à des patients et à des donneurs sains, des cas de splénomégalie qui ont généralement évolué de façon asymptomatique et des cas de ruptures de la rate ont été rapportés. Quelques cas de rupture splénique ont été d'issue fatale. C'est la raison pour laquelle la taille de la rate doit être surveillée étroitement (p.ex. par examen clinique, échographie). Le diagnostic de rupture de la rate devra être évoqué chez les donneurs et/ou chez les patients qui se plaignent de douleurs au niveau de l'hypochondre gauche ou de la région de l'épaule. Il a été constaté qu'une réduction de la dose de filgrastim a permis un ralentissement ou l'arrêt de l'évolution de la splénomégalie chez les patients présentant une neutropénie chronique sévère. Chez 3% des patients, une splénectomie a été nécessaire.

Croissance de cellules malignes

Les facteurs de croissance granulocytaire peuvent promouvoir in vitro la croissance non seulement de cellules myéloïdes, mais aussi de cellules non myéloïdes. Etant donné que des cellules de tumeurs non myéloïdes peuvent également exprimer des récepteurs de G-CSF, l'arrêt du traitement par le G-CSF doit être envisagé chez les patients présentant une réponse insuffisante à la chimiothérapie.

Leucémie myéloïde chronique ou syndrome myélodysplasique

des patients atteints d'anémie falciforme. Le médecin doit être prudent lors de la prescription de Accofil chez les patients porteurs du trait drépanocytaire ou atteints d'anémie falciforme.

Allergie au latex

Le capuchon de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex) susceptible de provoquer des réactions allergiques.

Intolérance au fructose

Accofil contient du sorbitol. Les patients présentant une intolérance héréditaire rare au fructose ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

Accofil contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par seringue préremplie (0,5 ml de solution injectable), c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS RELATIVES À LA CHIMIOTHÉRAPIE

Risques associés à la chimiothérapie à hautes doses

Accofil ne doit pas être utilisé pour augmenter la posologie de chimiothérapies cytotoxiques au-delà du schéma posologique recommandé. Des précautions particulières doivent être prises pour le traitement des patients sous chimiothérapie à hautes doses car d'une part, une amélioration de la réponse de tumeurs à un tel traitement n'a pas été démontrée jusqu'à présent et d'autre part, une chimiothérapie hautement dosée peut conduire à des effets toxiques accrus y compris des effets cardiaques, pulmonaires, neurologiques et dermatologiques (voir aussi l'information professionnelle des chimiothérapies respectives utilisées).

Chimiothérapie avec myélosuppression retardée

Les données relatives à l'efficacité de filgrastim en cas de chimiothérapie induisant une myélosuppression retardée - par des nitroso-urées ou la mitomycine C, p.ex. ou impliquant l'administration de doses myélosuppressives d'antimétabolites tels que le 5-FU ou le cytosine-arabinoside sont encore insuffisantes.

Influence de la chimiothérapie sur les érythrocytes et les thrombocytes
Accofil réduit significativement l'incidence des neutropénies sévères et fébriles. Il reste néanmoins un risque, chez les patients traités selon un schéma de chimiothérapie myélotoxique, de développer une thrombopénie et une anémie. On recommande par conséquent de contrôler régulièrement le nombre de thrombocytes et l'hématocrite. Une prudence particulière est de rigueur pour l'utilisation avec les agents chimiothérapeutiques (associés ou en monothérapie) connus pour provoquer une thrombopénie sévère.

Thrombopénie

Les patients qui reçoivent Accofil après l'administration de doses élevées d'une chimiothérapie myélosuppressive peuvent présenter un risque accru de développer une thrombopénie.

RECOMMANDATIONS EN MATIÈRE DE CONTRÔLE DE LA FORMULE SANGUINE

Le traitement par Accofil seul n'empêche pas l'apparition d'une thrombopénie et d'une anémie sous médicaments myélosuppressifs. Comme, au cours du traitement par Accofil, de tels médicaments peuvent par principe être administrés à hautes doses ou en grande quantité au patient, le risque de thrombopénie et d'anémie peut également augmenter. Il est recommandé de surveiller régulièrement la formule sanguine. Une anémie et une augmentation passagère des cellules souches myéloïdes sont d'autres manifestations hématoLOGIQUES nécessitant également une étroite surveillance (voir aussi rubriques MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS RELATIVES AUX RISQUES ET EFFETS INDÉSIRABLES GÉNÉRAUX et EFFETS INDÉSIRABLES Thrombopénie et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS RELATIVES À LA CHIMIOTHÉRAPIE).

КОPIЯ ВІРНА

La sécurité et l'efficacité de filgrastim chez les patients présentant un syndrome myélodysplasique ou une leucémie myéloïde chronique n'ont pas été déterminées. L'emploi de Accofil n'est pas indiqué dans ces maladies. Il convient de faire preuve d'une prudence toute particulière lorsqu'il s'agit d'établir la distinction diagnostique entre la transformation aiguë d'une leucémie myéloïde chronique et une leucémie aiguë myéloblastique.

Thrombocytopénie

Une thrombocytopénie a été observée chez les patients traités par filgrastim.

Le nombre des thrombocytes doit être surveillé étroitement, et ce tout particulièrement pendant les premières semaines du traitement par Accofil. Un arrêt transitoire ou une réduction de la dose de Accofil doivent être envisagés chez les patients présentant une neutropénie chronique sévère qui développent une thrombocytopénie (nombre de thrombocytes <100 x 10⁹/l).

Leucocytose

Une leucocytose de 100 x 10⁹/l ou plus a été observée occasionnellement chez des patients recevant filgrastim à des doses supérieures à 0,3 MU (3 µg) par kilogramme et par jour. Aucun effet indésirable directement imputable à ce degré de leucocytose n'a été signalé. Toutefois, en raison des risques que fait courir une hyperleucocytose, des contrôles réguliers de la formule leucocytaire doivent être réalisés à intervalles réguliers. Si le nombre de leucocytes dépasse 50 x 10⁹/l après le nadir attendu (taux le plus faible), Accofil doit être arrêté immédiatement. Par ailleurs, si le nombre de leucocytes dépasse 70 x 10⁹/l pendant l'administration de Accofil au titre de la mobilisation des PBPC, l'arrêt de Accofil est nécessaire.

Une leucocytose transitoire (numération leucocytaire >50 x 10⁹/l) a été observée chez 41% des donneurs sains examinés. On a relevé une numération leucocytaire >75 x 10⁹/l chez 2% des donneurs sains.

Immunogénicité

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque potentiel d'immunogénicité. L'incidence du développement d'anticorps fixant le filgrastim est de moins de 1% chez plus de 1000 sujets ayant reçu le filgrastim dans le cadre d'études cliniques réalisées par Amgen; néanmoins, ces anticorps n'ont pas été associés à une action neutralisante ou à des conséquences cliniques indésirables.

Aortite

Une aortite a été signalée après administration de G-CSF chez des sujets sains et des patients atteints d'un cancer. Les symptômes ressentis comprenaient: fièvre, douleurs abdominales, malaise, maux de dos et augmentation des marqueurs inflammatoires (p.ex. protéine C-réactive et nombre de globules blancs). Dans la plupart des cas, l'aortite a été diagnostiquée par un examen TDM et a été résolue après l'arrêt du traitement par G-CSF (voir également rubrique EFFETS INDÉSIRABLES).

Hématurie et protéinurie

Une hématurie et une protéinurie ont été observées chez un petit nombre de patients. Il convient donc de procéder régulièrement à des analyses d'urine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS RELATIVES AUX COMORBIDITÉS

Ostéoporose

Un contrôle de la densité des os est recommandé chez les patients présentant déjà une ostéoporose et traités par Accofil pendant plus de six mois en continu, car des cas d'ostéoporose ont été observés lors de traitements au long cours.

Précautions particulières chez les patients atteints d'une anémie falciforme

D'après les publications, un nombre élevé de leucocytes est défavorable chez les patients souffrant d'une anémie falciforme. Pour cette raison, le médecin ne doit utiliser Accofil qu'avec prudence chez ces patients et doit surveiller étroitement les valeurs de laboratoire correspondantes. Il doit prendre en considération le rapport éventuel avec une splénomégalie et des crises vaso-occlusives. Des crises de drépanocytose, ayant entraîné une issue fatale dans certains cas, ont été rapportées lors de l'utilisation de filgrastim chez

Infections susceptibles d'entraîner une myélosuppression

L'origine d'une neutropénie peut être une infection opportuniste, par exemple due au complexe Mycobacterium avium qui infiltre la moelle osseuse, ou une atteinte maligne comme un lymphome. Chez les patients souffrant d'une infection infiltrant la moelle osseuse ou d'un cancer, un traitement adapté de la pathologie de base doit être envisagé en plus du traitement de la neutropénie par Accofil. Le mécanisme d'action de filgrastim sur la neutropénie en rapport avec les tableaux cliniques mentionnés n'est pas suffisamment connu.

GROUPES DE PATIENTS PARTICULIERS/INDICATIONS SPECIFIQUES

Précautions particulières chez les patients qui se soumettent à une mobilisation des PBPC

Estimation des rendements en cellules souches progénitrices

Il convient d'attacher une attention particulière à la méthode de quantification utilisée pour déterminer le taux de cellules progénitrices collectées chez les patients traités par Accofil. Les résultats de la quantification des cellules CD34⁺ par cytométrie de flux varient suivant la précision de la méthode utilisée. Les recommandations de taux basées sur des études d'autres laboratoires doivent donc être interprétées avec prudence.

L'analyse statistique montre qu'il existe une relation complexe mais continue entre le nombre de CD34⁺ réinjectés et la rapidité de la récupération plaquettaire après chimiothérapie à haute dose.

La recommandation d'un rendement minimum de cellules CD34⁺ ≥2 x 10⁶ par kilogramme de poids corporel est basée sur les valeurs empiriques publiées qui ont entraîné une récupération hématologique correcte. Il semble que des rendements en CD34⁺ supérieurs à cette norme soient liés à une récupération plus rapide, et des rendements inférieurs à une récupération plus lente.

Mobilisation

Il n'y a pas d'étude comparative prospective randomisée des deux méthodes recommandées de mobilisation des cellules souches périphériques (filgrastim seul ou en association avec une chimiothérapie myélosuppressive) chez les mêmes populations de patients. Le degré de variation des taux de cellules CD34⁺ entre les patients et entre les dosages rend difficile la comparaison directe entre les études. Il est donc difficile de recommander la méthode idéale. Le choix de la méthode de mobilisation appropriée doit prendre en compte l'objectif thérapeutique global pour chaque patient.

Traitement préalable par des agents cytotoxiques et une mobilisation des PBPC

Les patients ayant reçu au préalable un traitement myélosuppresseur très intensif, puis traités par Accofil pour une mobilisation des cellules souches périphériques peuvent ne pas présenter une mobilisation suffisante des cellules souches pour obtenir le rendement minimal recommandé (cellules CD34⁺ ≥2,0 x 10⁶ par kilogramme de poids corporel).

Certains agents cytotoxiques sont particulièrement toxiques pour les cellules souches sanguines et peuvent diminuer leur mobilisation. Des agents tels que le melphalan, la carmustine (BCNU) et le carboplatine peuvent réduire le rendement en cellules souches s'ils sont administrés pendant de longues périodes avant l'initiation de la mobilisation des cellules souches envisagée. En revanche, l'administration de ces produits associée à celle de filgrastim s'est montrée favorable pour la mobilisation de cellules souches. Si une greffe de cellules souches périphériques est envisagée, la mobilisation de ces cellules doit être réalisée dans une phase précoce du traitement du patient. Une attention particulière doit être apportée chez ces patients au nombre de cellules souches mobilisées avant l'administration de chimiothérapie à haute dose. Si des rendements insuffisants sont constatés, selon les critères définis ci-dessus, d'autres schémas de traitement ne nécessitant pas l'utilisation de cellules souches sanguines doivent être envisagés.

Précautions particulières chez les donneurs sains qui se soumettent à une mobilisation des PBPC

La mobilisation des cellules souches sanguines périphériques est sans bénéfice clinique direct pour le donneur sain et doit être envisagée uniquement dans le cadre d'une allogreffe de cellules souches. La mobilisation des PBPC ne doit être envisagée que chez des don-

neurs qui répondent aux critères de sélection pour un don de cellules souches, à savoir des paramètres biologiques normaux, avec une attention particulière pour les valeurs hématologiques.

S'il est nécessaire de pratiquer plus d'une leucaphérèse, une attention particulière doit être accordée avant l'aphérèse aux donneurs dont le nombre de plaquettes est <100x 10⁹/l.

En général, aucune apherèse ne doit être effectuée si la numération plaquettaire est <75x 10⁹/l.

Des thrombopénies transitoires (nombre de plaquettes <100x 10⁹/l) ont été observées après administration de filgrastim et leucaphérèse chez 35% des donneurs sains examinés. Des cas isolés avec des valeurs <50x 10⁹/l ont également été rapportés.

La leucaphérèse ne doit pas être effectuée chez les donneurs sous traitement anticoagulant ou présentant des troubles connus de l'hémostase.

L'administration de Accofil doit être arrêtée ou la dose diminuée si le nombre de leucocytes dépasse 70x 10⁹/l.

Les donneurs ayant reçu du facteur de croissance granulocytaire pour la mobilisation des cellules souches sanguines périphériques doivent être suivis jusqu'à ce que les paramètres hématologiques soient redevenus normaux.

Chez les donneurs sains, les données sur l'administration à long terme sont limitées.

Dans le cadre de la surveillance post-commercialisation, des effets indésirables pulmonaires (hémoptysie, infiltrats pulmonaires) ont été rapportés chez les donneurs sains.

Un suivi de sécurité à long terme des donneurs est en cours.

Au cours d'une période de surveillance allant jusqu'à 4 ans, aucune anomalie de l'hématopoïèse n'a été rapportée chez les donneurs sains. Néanmoins, le risque de développement d'un clone de cellules myéloïdes malignes ne peut être exclu.

Il est recommandé que chaque don de cellules souches fasse l'objet d'un rapport et d'un enregistrement systématiques par les centres d'aphéreses afin d'assurer le suivi de la sécurité à long terme.

Précautions particulières chez les receveurs de cellules souches sanguines périphériques allogéniques obtenues après mobilisation par Accofil

Des cas de réaction du greffon contre l'hôte (GVHD) et des cas de décès ont été rapportés chez des patients ayant reçu du G-CSF après une greffe allogénique de moelle osseuse (voir PROPRIÉTÉS/ EFFETS).

Précautions particulières chez des patients avec neutropénies congénitales, cycliques ou idiopathiques sévères

La tolérance et l'efficacité de filgrastim n'ont pas été établies chez le nouveau-né et les patients souffrant de neutropénie auto-immune.

Accofil ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de neutropénie congénitale sévère qui développent une leucémie ou présentent des signes d'évolution vers une leucémie.

Transformation en leucémie ou préleucémie

Une attention particulière doit être accordée au diagnostic différentiel d'une neutropénie chronique sévère afin de la distinguer d'autres troubles hématologiques tels que l'anémie aplastique, les syndromes myélodysplasiques et la leucémie myéloïde.

Une numération-formule sanguine complète avec numérations leucocytaire et plaquettaire ainsi qu'une évaluation de la morphologie et du caryotype de la moelle osseuse doivent être effectuées avant le traitement.

Chez des patients présentant une neutropénie congénitale et traités à long terme par filgrastim (12,1% pendant 5 ans), des cas de syndrome myélodysplasique ou de leucémie ont été enregistrés. Ces observations ont été faites uniquement chez des patients atteints de neutropénie congénitale. Les syndromes myélodysplasiques et la leucémie sont des complications naturelles de la maladie, dont la relation avec le traitement par filgrastim est incertaine. Chez un sous-groupe composé d'environ 12% des patients qui ne présentaient aucune anomalie cytogénétique lors de l'évaluation initiale, des contrôles de routine répétés ont mis en évidence des modifications anormales, notamment une monosomie 7. On ne sait pas encore très bien si la poursuite du traitement chez des patients présentant un trouble de la cytogénèse favorise la survenue d'anomalies cytogénétiques, de myélodysplasies ou d'une transformation leucémique. Il est recommandé d'effectuer, tous les 12 mois environ, des examens morphologiques et cytogénétiques de la moelle osseuse.

Précautions particulières chez les patients infectés par le VIH

Numération formule sanguine

Grossesse/Allaitement

Grossesse

Il n'existe aucune donnée sur l'innocuité de filgrastim chez la femme enceinte. Il existe dans la littérature des observations montrant que le filgrastim traverse la barrière placentaire chez les femmes enceintes. Les expérimentations animales ont montré une toxicité de reproduction.

Chez le lapin ayant reçu des doses élevées (exposition très supérieure à l'exposition clinique habituelle), entraînant une toxicité maternelle, une incidence accrue de létalité embryonnaire a été observée. Accofil ne doit pas être administré pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue.

Allaitement

Etant donné que l'on ignore dans quelle mesure filgrastim passe dans le lait maternel, ce médicament ne doit pas être administré aux femmes qui allaitent. Un risque pour le nouveau-né/enfant en bas âge ne peut pas être exclu. Il est nécessaire de décider s'il convient d'arrêter l'allaitement ou de s'abstenir/interrompre le traitement par Accofil, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Accofil a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des vertiges peuvent survenir après l'administration de Accofil (voir rubrique EFFETS INDÉSIRABLES). Aucune étude sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines n'a été effectuée.

Effets indésirables

Résumé des effets indésirables

Des études cliniques menées avec Accofil n'ont montré aucune différence entre le profil de sécurité de Accofil et celui de la préparation de référence de filgrastim.

Les données figurant dans le tableau ci-dessous concernent les effets indésirables rapportés lors des études cliniques avec la préparation de référence de filgrastim et dans le cadre des notifications spontanées. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables			
	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100, <1/10)	Peu fréquent (≥1/1'000, <1/100)	Rare (≥1/10'000, <1/1'000)
Infections et infestations		Septicémie Bronchite Infections des voies respiratoires supérieures Infections des voies urinaires		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie (21,1%) Thrombopénie (15,7%)*	Splénomégalie* Diminution de l'hémoglobémie*	Leucocytose*	Rupture splénique* Anémie falciforme associée à une crise*
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité médicamenteuse Hypersensibilité*	Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Perte d'appétit Élévation du taux de lactate déshydrogénase dans le sang	Hyperuricémie Élévation de l'acide urique dans le sang	Diminution du glucose dans le sang Chondrocalcinoose pyrophosphate (Pseudo-goutte) Déséquilibre du volume liquidien

КОPIЯ ВІРНА

Le nombre absolu des neutrophiles (ANC) doit être étroitement surveillé, particulièrement au cours des premières semaines de traitement par Accofil. Selon les circonstances, certains patients réagissent très rapidement aux premières administrations de Accofil par une élévation considérable du nombre des neutrophiles. Il est recommandé de mesurer quotidiennement l'ANC au cours des premiers jours où Accofil est administré. Pendant les deux premières semaines, il est recommandé de mesurer l'ANC au moins deux fois par semaine, puis, pendant le traitement d'entretien, une fois par semaine ou une fois toutes les deux semaines. Durant l'administration intermittente de 300 µg/jour de filgrastim, l'ANC des patients peut considérablement varier dans le temps. Pour déterminer la valeur minimale de l'ANC d'un patient, on recommande de prélever les échantillons sanguins prévus pour cette mesure immédiatement avant l'administration de Accofil.

Populations particulières de patients
L'expérience chez les patients souffrant de troubles sévères des fonctions hépatique et/ou rénale est limitée (voir PHARMACOCINÉTIQUE et POSOLOGIE/MODE D'EMPLOI).
Les effets de filgrastim chez les patients présentant une baisse significative du nombre des cellules progénitrices myéloïdes n'ont pas encore été étudiés. Etant donné que Accofil agit principalement sur la maturation des précurseurs de polynucléaires neutrophiles, et accroît ainsi le nombre des neutrophiles dans le sang, son effet peut être réduit chez les patients ayant un faible nombre de précurseurs (comme chez les patients ayant suivi une radiothérapie ou chimiothérapie intensives préalables).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS RELATIVES AUX PROCÉDURES DIAGNOSTIQUES

Imagerie osseuse
Une augmentation de l'activité hématopoïétique de la moelle osseuse en réponse à un traitement par des facteurs de croissance a été associée à des résultats de scintigraphie osseuse transitoirement anormaux. Ce phénomène doit être pris en compte lors de l'interprétation des résultats de l'imagerie osseuse.

Interactions
L'efficacité et l'innocuité de filgrastim en cas d'administration le même jour qu'un traitement chimiothérapeutique cytotoxique à effet myélosuppressif n'ont pas été établies de manière explicite. En raison de la sensibilité à la chimiothérapie cytotoxique myélosuppressive des cellules myéloïdes se multipliant rapidement, Accofil ne doit pas être administré au cours des 24 heures précédant ou suivant la chimiothérapie. Il existe des indices permettant de penser que l'administration concomitante de filgrastim et de 5-fluorouracile peut parfois entraîner une aggravation aiguë de la neutropénie.
D'éventuelles interactions avec d'autres facteurs de croissance hématopoïétiques et d'autres cytokines n'ont jusqu'à présent pas été évaluées au cours d'études cliniques (voir *Incompatibilités* dans la rubrique REMARQUES PARTICULIÈRES).
Etant donné que le lithium favorise le relargage des neutrophiles, il est vraisemblable qu'il potentialise l'effet de filgrastim. Bien que cette interaction n'ait pas été spécifiquement étudiée, il n'existe aucun indice de nocivité liée à cette interaction.

Affections psychiatriques		Insomnie		
Affections du système nerveux	Céphalées (13,9%)	Vertiges Hypoesthésie Paresthésie		
Affections vasculaires		Hypertension Hypotension	Maladie veinoocclusive	Aortite Angiopathie Syndrome de fente capillaire*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Hémoptysie Dyspnée Toux Douleurs oropharyngées Épistaxis	Douleurs thoraciques non cardiaques Syndrome de détresse respiratoire aiguë* Insuffisance respiratoire* Œdème pulmonaire* Hémorragie pulmonaire Maladie pulmonaire interstitielle Infiltrats pulmonaires Hypoxie	Fibrose pulmonaire* Douleurs laryngo-pharyngées
Affections gastro-intestinales	Vomissements (21,2%) Nausées (19,5%) Diarrhée (18,6%)	Douleurs buccales* Constipation*		
Affections hépatobiliaires		Hépatomégalie Élévation des phosphatases alcalines dans le sang	Élévation des aspartates aminotransférases Élévation des gammaglutamyl transférases	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie (13,6%)	Erythème Rash	Rash maculo-papuleux	Dermatose aiguë fébrile neutrophilique (syndrome de Sweet) Vasculite cutanée*

КОPIЯ ВІРНА

Affections musculéo-squelettiques et systémiques	Douleurs musculéo-squelettiques ^a (27,7%)	Spasmes musculaires	Ostéoporose	Diminution de la densité osseuse Exacerbation de la polyarthrite rhumatoïde
Affections du rein et des voies urinaires		Hématurie Dysurie	Protéinurie	Troubles de la miction Glomérulonéphrite Anomalie urinaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue (11,9%) Inflammation des muqueuses (12,9%) Fièvre (28,9%)	Asthénie Douleurs Malaise ^b Oedème périphérique ^c	Reaction au site d'injection	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Reaction à la transfusion ^d		

^a voir rubrique Description d'effets indésirables sélectionnés
^b Des cas de GvHD et des décès ont été rapportés chez des patients après greffe allogénique de moelle osseuse
^c incluant douleur osseuse, douleur au dos, arthralgie, myalgie, douleur dans les extrémités, douleur musculéo-squelettique, douleur musculéo-squelettique de la poitrine, douleur du cou
^d Effets indésirables avec les incidences les plus élevées chez les patients traités par filgrastim par rapport au placebo et associés aux séquelles de la malignité sous-jacente ou de la chimiothérapie cytotoxique

Description d'effets indésirables sélectionnés
Réactions d'hypersensibilité aux médicaments
 Des réactions d'hypersensibilité, notamment anaphylaxie, éruption cutanée, urticaire, angio-œdème, dyspnée et hypotension, ont été rapportés lors du premier traitement et lors de la poursuite du traitement au cours des études cliniques et après la commercialisation. Dans l'ensemble, ces symptômes ont été rapportés plus fréquemment après administration IV. Parfois, la réadministration du produit a entraîné la réapparition des symptômes, suggérant ainsi une relation de cause à effet. Accofil doit être définitivement arrêté en cas de réaction allergique grave.

Effets indésirables pulmonaires
 Des cas d'effets indésirables pulmonaires incluant pneumonie interstitielle, œdème pulmonaire et infiltrats pulmonaires ont été rapportés au cours des études cliniques et après la commercialisation. Certains de ces cas ont entraîné une insuffisance respiratoire ou un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) pouvant avoir une issue fatale (voir rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Syndrôme de fuite capillaire
 Des cas de syndrôme de fuite capillaire ont été signalés après l'utilisation de facteurs de croissance de la lignée granulocytaire. Ces événements sont généralement apparus chez des patients ayant des pathologies malignes à un stade avancé, une septicémie, traités par de multiples chimiothérapies ou ayant subi une apherèse après mobilisation des PBPC (voir rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Splénomégalie et rupture splénique
 Des cas de splénomégalie et rupture splénique ont été observés après l'administration de filgrastim. Certains cas de rupture splé-

sous-cutanées multiples; leur pharmacodynamique était elle aussi comparable en ce qui concerne le nombre absolu de neutrophiles aussi bien pour la C_{max} que pour l'AUC₀₋₂₄ (IC à 95% entre 80-125%). Au cours d'une étude de phase III à bras unique incluant 110 patientes (PP) atteintes d'un cancer du sein (stade IIa, IIb ou IIIa) et sous chimiothérapie TAC, Accofil a montré une efficacité clinique comparable aux résultats publiés pour la préparation de référence de filgrastim en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire «nombre de jours avec neutropénie sévère (< 0,5 * 10⁹/l)» ainsi que les autres critères d'évaluation secondaires.

Mécanisme d'action
 Le facteur de croissance granulocytaire humain est une glycoprotéine induisant la production et la libération de granulocytes neutrophiles fonctionnels à partir de la moelle osseuse.

Pharmacodynamique
 Le filgrastim entraîne, au cours des 24 heures suivant son administration, une nette augmentation du nombre des neutrophiles circulant dans le sang, qui s'accompagne d'une légère élévation des monocytes. Chez certains patients atteints de neutropénie chronique sévère, filgrastim peut également accroître faiblement le nombre d'éosinophiles et de basophiles circulants jusqu'aux valeurs normales. Une éosinophilie ou basophilie s'observent chez certains patients avant même l'instauration du traitement. Aux posologies recommandées, l'augmentation du taux sanguin de neutrophiles est fonction de la dose administrée. Des études cliniques ont montré que les neutrophiles produits par le corps humain en réponse à un traitement par filgrastim présentent une faculté de phagocytose et de production de superoxydes normales ou accrues.

L'utilisation de filgrastim, seul ou après une chimiothérapie, mobilise la libération de précurseurs hématopoïétiques dans le sang périphérique. Ces cellules progénitrices du sang périphérique (PBPC) peuvent être isolées, puis reperfusées après un traitement cytotoxique aplasiant, soit à la place, soit en plus d'une greffe de moelle osseuse. Les PBPC peuvent aussi être administrées à titre de soutien après une chimiothérapie cytotoxique (fortement) myélosuppressive. La perfusion de PBPC accélère la récupération hématopoïétique, raccourcit la période de risque de complications hémorragiques et réduit la nécessité de transfuser des thrombocytes.

Chez des donneurs sains, une dose de filgrastim de 10 µg par kilogramme de poids de corporel par jour administrée par voie sous-cutanée durant 4 à 5 jours consécutifs génère, dans la majorité des cas un rendement ≥4 x 10⁶ cellules CD34⁺ par kilogramme de poids corporel du receveur après deux leucaphèreses.

Au terme du traitement par filgrastim, le nombre de neutrophiles dans le sang décroît d'environ 50% en 1 à 2 jours, et retrouve des valeurs normales en 1 à 7 jours. Le traitement par filgrastim entraîne une réduction significative de l'incidence, de la sévérité et de la durée tant de la neutropénie que des épisodes fébriles fréquemment observés après un traitement par une chimiothérapie cytostatique ou une chimiothérapie aplasiant suivie d'une greffe de moelle osseuse. Les patients sous chimiothérapie traités également par filgrastim doivent être hospitalisés moins souvent et moins longtemps. De plus, ils doivent avoir moins souvent recours aux traitements antibiotiques, que les patients ayant été soumis à une chimiothérapie sans traitement complémentaire.

Le traitement par filgrastim réduit significativement la durée de la neutropénie fébrile, le recours aux antibiotiques et les hospitalisations consécutives à une chimiothérapie d'induction chez des patients présentant une leucémie myéloïde aiguë. La survenue de fièvre et d'infections documentées n'a pas été réduite dans de telles conditions. L'efficacité du G-CSF n'a pas encore été établie chez les patients qui, par suite d'une diminution de leur réserve médullaire, présentent déjà une leucopénie avant l'instauration du traitement (p.ex. après radiothérapie étendue et/ou cycles répétés de chimiothérapie). Chez ces malades, le traitement par le G-CSF ne peut pas remplacer temporairement l'adaptation habituelle des doses de chimiothérapie.

nique ont été d'issue fatale (voir rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Leucocytose et thrombocytopenie

Après l'administration de filgrastim, des cas de leucocytose et de thrombocytopenie ont été observés (voir rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Crises drépanocytaires

Après la commercialisation, des cas isolés de crises drépanocytaires ont été rapportés chez des patients porteurs du trait drépanocytairé ou atteints d'anémie falciforme (voir rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Vasculature cutanée

Des cas de vasculature cutanée ont été rapportés chez des patients traités par filgrastim.

Enfants et adolescents

Les données fournies par les études cliniques effectuées chez des enfants et des adolescents montrent que la sécurité et l'efficacité de filgrastim sont comparables chez les adultes et les enfants recevant des chimiothérapies cytotoxiques, suggérant l'absence de différence liée à l'âge dans la pharmacocinétique du filgrastim. Le seul effet indésirable systématiquement rapporté a été les douleurs musculo-squelettiques, ce qui n'est pas différent de l'expérience dans la population adulte.

Les données sont insuffisantes pour évaluer davantage l'utilisation de Accofil chez les enfants et les adolescents.

Autres groupes particuliers de patients

Patients âgés

Aucune différence globale de sécurité ou d'efficacité n'a été observée entre les personnes âgées de plus de 65 ans et les adultes plus jeunes (>18 ans) recevant des chimiothérapies cytotoxiques. L'expérience clinique n'a identifié aucune différence dans les réponses obtenues chez les patients âgés et les patients adultes plus jeunes. Les données sont insuffisantes pour évaluer l'utilisation de Accofil chez les personnes âgées dans d'autres indications approuvées.

Enfants et adolescents atteints de NCS

Des cas de diminution de la densité osseuse et d'ostéoporose ont été rapportés chez des enfants et adolescents atteints de neutropénie chronique sévère et traités de façon chronique par filgrastim.

Surdosage

Les conséquences d'un surdosage en filgrastim ne sont pas encore connues. Des patients atteints de neutropénie chronique sévère et ayant reçu des doses supérieures à 14,5 MU (145 µg) par kilogramme de poids corporel par jour ont présenté aucun symptôme pathologique. Chez les patients ayant reçu une chimiothérapie cytotoxique suivie d'une greffe de moelle osseuse, des doses allant jusqu'à 7,0 MU (70 µg) par kilogramme de poids corporel se sont avérées bien tolérées.

En cas de surdosage, l'arrêt du traitement par Accofil est habituellement suivi d'une chute de 50% du nombre de neutrophiles en 1 à 2 jours et d'une normalisation de leur taux en 1 à 7 jours.

Propriétés/Effets

Code ATC: L03AA02

Accofil est un biosimilaire.

Le filgrastim est une protéine non glycosylée, hautement purifiée, composée de 175 acides aminés. Le filgrastim est produit à partir de souches d'*E. coli* modifiée génétiquement par l'adjonction du gène codant pour le facteur de croissance granulocytaire humain.

Accofil est un médicament fabriqué par méthodes biologiques/biotechnologiques, qui ressemble globalement à une préparation de référence de filgrastim déjà autorisée (biosimilaire). Dans quatre études de phase I différentes menées chez des volontaires sains, Accofil et la préparation de référence de filgrastim ont montré une pharmacocinétique comparable (bioéquivalence) après administration intraveineuse et sous-cutanée unique ainsi qu'après administrations

Une étude européenne rétrospective a examiné l'utilisation du G-CSF après une greffe allogénique de moelle osseuse chez des patients souffrant d'une leucémie aiguë. Elle a indiqué que l'utilisation de G-CSF est associée à un risque accru de réaction du greffon contre l'hôte (GvHD), de mortalité associée au traitement (treatment related mortality, TRM) et de mortalité. Une autre étude rétrospective internationale auprès de patients souffrant d'une leucémie myéloïde aiguë ou chronique n'a constaté aucune influence sur la GvHD, la TRM et la mortalité. Une méta-analyse d'études sur la transplantation allogénique, incluant les résultats de neuf études randomisées prospectives, de huit études rétrospectives et d'une étude cas-témoins, n'a révélé aucune influence sur le risque de GvHD aiguë ou chronique ou de mortalité précoce due au traitement.

Risque relatif (CI à 95%) de réactions du greffon contre l'hôte (GvHD) et de mortalité associée au traitement (TRM) après un traitement par le G-CSF à la suite d'une greffe de moelle osseuse

Publication	Période de l'étude	n	GvHD aiguë de grade II à IV	GvHD chronique	TRM
Méta-analyse (2003)	1986-2001*	1193	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Etude européenne rétrospective (2004)	1992-2002*	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Etude internationale rétrospective (2006)	1995-2000*	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,88; 1,39)	1,26 (0,98; 1,67)

* L'analyse a inclus des études impliquant des greffes de moelle durant cette période; certaines études utilisaient du GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)

* L'analyse a inclus des patients recevant une greffe de moelle durant cette période

Le traitement par filgrastim de l'enfant ou de l'adulte atteints de neutropénie chronique sévère (neutropénies congénitale, cyclique ou idiopathique sévères) induit une augmentation du nombre absolu de neutrophiles dans le sang périphérique ainsi qu'une diminution des infections et de leurs conséquences.

L'utilisation de filgrastim chez les patients infectés par le VIH maintient le nombre des neutrophiles dans les limites de la normale, ce qui permet d'administrer des médicaments antiviraux et/ou d'autres préparations myélosuppressives à leur dose habituelle. Rien n'indique que la prolifération du VIH est stimulée chez les patients infectés par le virus et traités par le filgrastim.

Comme pour d'autres facteurs de croissance hématopoïétique, le G-CSF a montré *in vitro* un effet stimulant sur la croissance des cellules endothéliales humaines.

Pharmacocinétique

Absorption

Il existe une corrélation linéaire positive entre la dose et la concentration sérique du filgrastim, que filgrastim soit administré par voie intraveineuse ou par voie sous-cutanée. Des concentrations sériques maximales de filgrastim comprises entre 5 et 1840 ng/ml ont été mises en évidence après administration de doses uniques allant de 1,7 à 89,0 µg par kilogramme de poids corporel (perfusion i.v. brève de 30 minutes). Après l'administration sous-cutanée de la dose recommandée, des concentrations sériques atteignant au maximum 118 ng/ml ont été mesurées et elles sont demeurées supérieures à 10 ng/ml pendant 8 à 16 heures. Le volume de distribution calculé dans le sang était approximativement de 150 ml/kg.

Élimination

La clairance du filgrastim suit une cinétique de premier ordre après administration tant sous-cutanée qu'intraveineuse. La clairance totale déterminée a été de 0,8 ml/min/kg. La demi-vie moyenne d'élimi-

КОPIЯ ВІРНА

nation a été de 3,5 heures environ.

Lors de perfusions continues de filgrastim effectuées pendant une durée maximale de 28 jours chez des patients ayant subi une autogreffe de moelle osseuse, il n'a été constaté aucun signe d'accumulation du produit, la demi-vie étant demeurée comparable.

Le profil pharmacocinétique établi à la concentration de 0,20 mg/ml présente une différence négligeable liée à la concentration par rapport aux concentrations plus faibles de 0,6 mg/ml et 0,3 mg/ml. Cette différence n'a aucune influence sur la réponse pharmacodynamique globale (mesurée d'après la réponse des neutrophiles).

Cinétique pour certains groupes de patients

Patients en insuffisance rénale et hépatique

Dans le cadre d'une étude portant sur 12 patients présentant différents degrés de fonction rénale, une augmentation de la C_{max} et de l'AUC ainsi qu'une diminution du volume de distribution et de la clairance ont été observées chez les sujets atteints d'insuffisance rénale terminale en comparaison à des volontaires sains et à des patients atteints d'insuffisance rénale modérée. Dans la mesure où les profils des moyennes d'ANC étaient similaires entre les différents degrés de fonction rénale, y compris lors d'insuffisance rénale terminale, un ajustement de la dose de filgrastim n'est pas nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale. Les résultats d'une étude portant sur 12 patients présentant une insuffisance hépatique montrent que la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de filgrastim sont comparables chez les sujets présentant une insuffisance hépatique et chez les sujets sains. Par conséquent, un ajustement posologique n'est pas nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Données précliniques

L'expression de récepteurs du facteur de croissance granulocytaire (G-CSF) a été mise en évidence dans certaines cellules malignes. On ne peut exclure que le filgrastim agisse éventuellement comme un facteur de croissance dans certains types de tumeurs.

Le potentiel cancérogène du filgrastim n'a pas été étudié. Le filgrastim n'a pas induit de mutations génétiques dans les bactéries, ni en présence, ni en l'absence d'un système enzymatique métabolisant le médicament. Le filgrastim n'a pas eu d'effet perceptible sur la fertilité du rat mâle ou femelle ou sur le temps de gestation des femelles à une dose allant jusqu'à 500 µg/kg.

Remarques particulières

Incompatibilités

Accofil ne doit pas être dilué dans des solutions salines. Pour la compatibilité de Accofil avec des matériaux plastiques après dilution pour perfusion, voir «Remarques concernant la manipulation».

Stabilité

Les seringues préremplies de Accofil sont à usage unique. Jeter toute la solution restante non utilisée.

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention EXP sur le récipient.

Remarques concernant le stockage

Conserver au réfrigérateur (2-8 °C).

L'exposition accidentelle de Accofil à des températures inférieures au point de congélation n'a aucune répercussion néfaste sur la stabilité du produit.

Tenir hors de la portée des enfants.

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Pendant sa durée de vie, le médicament peut être sorti du réfrigérateur et être stocké une fois à température ambiante (pas à plus de 25 °C) pendant une période n'excédant pas 15 jours. Après expiration de ce délai, le médicament ne doit plus être remis au réfrigérateur et il doit être éliminé.

La stabilité physico-chimique de la solution pour perfusion diluée a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre +2 °C et +8 °C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation du produit sont sous la seule responsabilité de l'utilisateur. Si la dilution n'est pas effectuée sous des conditions aseptiques contrôlées et validées, la solution ne doit pas être conservée plus de 24 heures à une température comprise entre +2 °C et +8 °C.

Remarques concernant la manipulation

Instructions pour la dilution de Accofil avant perfusion

Si besoin est, Accofil peut être dilué dans une solution de glucose à 5% pour perfusion. Le filgrastim dilué peut être adsorbé sur le verre et les matières plastiques. Cependant, si la dilution est correctement effectuée, la solution est compatible avec le verre et avec des plastiques tels que le polychlorure de vinyle, le polypropylène et les copolymères de polypropylène et de polyéthylène. Si, après dilution, la concentration de filgrastim est inférieure à 1,5 MU (15 µg) par ml de solution pour perfusion, de l'albumine humaine doit être ajoutée jusqu'à ce que l'on obtienne une concentration finale de 2 mg d'albumine par ml de solution pour perfusion.

Exemple de dilution: si le volume final de la solution diluée est de 20 ml, mais que la concentration de filgrastim est inférieure à 30 MU (300 µg) il faut ajouter 0,2 ml de solution d'albumine humaine à 20%. Accofil ne doit en aucun cas être dilué à une concentration finale inférieure à 0,2 MU (2 µg) par ml de solution pour perfusion.

Accofil ne contient aucun agent conservateur. Du fait du risque de contamination microbienne, les seringues préremplies de Accofil sont à usage unique. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation nationale en vigueur.

Numéro d'autorisation

06715 (Swissmedic).

Présentation

Accofil 30: Seringues préremplies à 0,5 ml de solution injectable: 5 [A]

Accofil 48: Seringues préremplies à 0,5 ml de solution injectable: 5 [A]

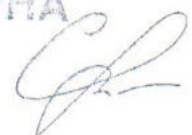
Titulaire de l'autorisation


Accord Healthcare AG, 4100 Ratingen

Mise à jour de l'information

Mai 2019.

КОPIЯ ВІРНА



	Artwork No.	AW-QA-1858-00	Colours Used
	Customer	Accord	Pantone Black
	Description	Accofil 30MU and 48MU/0.5mL PFS CH Insert Eris	
	Market	CH	
	Language	FR/DE	
	Size	990 x 450 mm (PIL)	
	Min. Font Size	8 and 7 pt. (Table)	Change Control No. : NA
	Color	1	Folded size- ~123.75 mm X ~37.50 mm
	Date	20.06.2019	Back Page
Prepared By Regulatory Affairs		Checked By Regulatory Affairs	
Michael Locher Michael Locher 2019.07.03 07:28:49 +02'00'		Bhavesh Kakadiya Digitally signed by Bhavesh Kakadiya DN: cn=Bhavesh Kakadiya, o=Accord Healthcare Limited, ou=Healthcare.com, c=GB Date: 2019.07.03 15:18:19 +05'30'	
Michael Locher		Nilesh Patel Digitally signed by Nilesh Patel DN: cn=Nilesh Patel, o=Accord Healthcare Ltd UK, ou=Quality Assurance, email=nilesh_patel@accord-healthcare.com, c=GB Date: 2019.07.03 11:10:40 +05'30'	

Accofil®

Zusammensetzung

Wirkstoff: Filgrastimum (G-CSF) (aus gentechnisch veränderten E. coli-Bakterien hergestellt). G-CSF steht für: rekombinanter unglykosylierter humaner Methionin-Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor.
Hilfsstoffe: Acidum aceticum glaciale, natrii hydroxidum cor-resp. natrium 0,02 mg, sorbitolum (E420) 25 mg, polysorbatum 80, aqua ad injectabilia.

Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Injektionslösung in Fertigspritzen.
 Accofil 30: 1 Fertigspritze (0,5 ml Injektionslösung) enthält 30 Millionen Einheiten (entspricht 300 µg) Filgrastim.
 Accofil 48: 1 Fertigspritze (0,5 ml Injektionslösung) enthält 48 Millionen Einheiten (entspricht 480 µg) Filgrastim.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Accofil ist indiziert zur:

- Verkürzung der Dauer und Verminderung der Schwere von Neutropenien bei Patienten (Erwachsene und Kinder), die wegen einer malignen Erkrankung mit einer stark myelosuppressiven, zytotoxischen Chemotherapie behandelt werden (ausgenommen sind die chronische myeloische Leukämie und das myelodysplastische Syndrom). Bei Kindern mit akuter myeloischer Leukämie sind keine randomisierten Studien durchgeführt worden, aber es gibt sequentielle unkontrollierte oder nicht randomisierte Studien.
- Verkürzung der Dauer von Neutropenien bei hochdosierter zytotoxischer Chemotherapie mit anschließender autologer oder allogener Knochenmarktransplantation.
- Mobilisierung von Vorläuferzellen des peripheren Blutes (PBPC).
- Langzeitanwendung zur Erhöhung der Neutrophilenzahl und Verminderung der Infektionen bei Kindern und Erwachsenen mit klinisch signifikanten Infektionen während der vergangenen 12 Monate und dreimalig dokumentierter Neutropenie ANC <0,5 × 10⁹/l bei schwerer kongenitaler Neutropenie, zyklischer Neutropenie und idiopathischer Neutropenie.
- Behandlung einer persistierenden Neutropenie (ANC ≤1,0 × 10⁹/l) bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion zur Verminderung des Risikos einer bakteriellen Infektion, wenn andere Möglichkeiten zur Behandlung der Neutropenie nicht geeignet sind.

Dosierung/Anwendung

Patienten, die wegen einer malignen Erkrankung mit einer zytotoxischen Chemotherapie behandelt werden

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Accofil beträgt 0,5 Mio.E. (5 µg) pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag. Die Behandlung mit Accofil sollte frühestens 24 Stunden nach Anwendung einer zytotoxischen Chemotherapie begonnen werden. Der Inhalt einer Fertigspritze Accofil 30 (80 Millionen Einheiten/ml) entspricht der benötigten Tagesdosis für einen Patienten mit 60 Kilogramm Körpergewicht. Der Inhalt einer Fertigspritze Accofil 48 entspricht der benötigten Tagesdosis für einen Patienten mit 96 Kilogramm Körpergewicht:

Packung	Injektionslösungsvolumen pro 60 Kilogramm Körpergewicht
Accofil 30, Fertigspritze	0,5 ml (1 Fertigspritze)

autologer PBPC Transfusion mit oder ohne Knochenmarktransplantation unterziehen oder bei Patienten, die sich einer aplastischen Therapie mit nachfolgender PBPC Infusion unterziehen

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Accofil beträgt 1,0 Mio.E. (10 µg) pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag an 5 bis 7 aufeinanderfolgenden Tagen.

Behandlungsdauer

Meist sind ein oder zwei Leukapheresen an den Tagen 5 und 6 ausreichend. Unter Umständen kann die Durchführung zusätzlicher Leukapheresen notwendig sein. Die Behandlung mit Accofil sollte bis zur letzten Leukapherese aufrechterhalten werden.

Art der Anwendung

Accofil kann entweder als subkutane Dauerinfusion über 24 Stunden, oder als einzelne subkutane Injektion verabreicht werden. Für Infusionen sollte Accofil mit 20 ml 5%iger Glukose-Lösung verdünnt werden (siehe Hinweise zur Verdünnung im Kapitel «Sonstige Hinweise»).

Mobilisierung von PBPC nach einer myelosuppressiven Chemotherapie

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Accofil beträgt 0,5 Mio.E. (5 µg) pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag vom ersten Tag nach der Beendigung der Chemotherapie, bis der zu erwartende Nadir (tiefstes Absinken) durchschritten wurde und die Neutrophilenzahl wieder Normalwerte erreicht hat. Die Leukapherese sollte während des Zeitraums durchgeführt werden, in dem die absolute Neutrophilenzahl (ANC) von <0,5 × 10⁹/l auf >5,0 × 10⁹/l ansteigt. Für Patienten, die sich vorher keiner umfangreichen Chemotherapie unterzogen haben, reicht oft schon eine Leukapherese aus. Andernfalls werden zusätzliche Leukapheresen empfohlen. Patienten, die sich vorher einer sehr umfangreichen myelosuppressiven Therapie unterzogen haben und denen Accofil zur Mobilisierung von PBPC verabreicht wurde, können ungenügende PBPC aufweisen, um den empfohlenen Mindestertrag zu produzieren (minimaler Gesamtertrag aus den Leukaphereseproben: ≥10 bis 30 × 10⁶ GM-CFC/kg oder ≥1 bis 2,5 × 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg).

Art der Anwendung

Accofil wird als subkutane Injektion verabreicht.

Mobilisierung von PBPC bei gesunden Spendern für die allogene Transplantation

Die Mobilisierung von Progenitorzellen sollte nur unter Aufsicht von Zentren vorgenommen werden, die Erfahrung bei der Gewinnung von Progenitorzellen bei gesunden Spendern haben.

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Accofil beträgt 1,0 Mio.E. (10 µg) pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag an 4 bis 5 aufeinanderfolgenden Tagen. Mit der Leukapherese sollte an Tag 5 begonnen werden und sollte – falls nötig – bis Tag 6 fortgeführt werden, um 4 × 10⁶ CD34⁺-Zellen pro Kilogramm Körpergewicht des Empfängers zu gewinnen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Accofil bei gesunden Spendern <18 Jahren oder >80 Jahren wurde nicht untersucht.

Art der Anwendung

Accofil wird als subkutane Injektion verabreicht.

KOPIЯ ВІРНА



Behandlungsdauer

Die tägliche Verabreichung von Accofil sollte so lange andauern, bis die erwartete Neutrophilenzahl nach dem tiefsten Absinken der Werte (Nadir) wieder den normalen Bereich erreicht hat. Im Anschluss an eine bewährte Standard-Chemotherapie solider Tumoren, Lymphome und lymphatischer Leukämie ist mit einer Behandlungsdauer von bis zu 14 Tagen zu rechnen. Im Anschluss an die Induktions- und Konsolidierungstherapie einer akuten myeloischen Leukämie kann die Behandlungsdauer wesentlich länger sein (bis zu 38 Tage), je nach Art, Dosis und Dosierungsschema der verwendeten zytotoxischen Chemotherapie.

Bei Patienten, die eine zytotoxische Chemotherapie erhalten, wird typischerweise 1 bis 2 Tage nach Beginn einer Behandlung eine vorübergehende Steigerung der Neutrophilenzahl beobachtet. Zur Erzielung eines anhaltenden Therapieerfolges, sollte Accofil jedoch nicht abgesetzt werden, bevor der zu erwartende Nadir (tiefstes Absinken) überwunden ist und die Neutrophilenzahl wieder im normalen Bereich liegt. Ein vorzeitiger Abbruch der Behandlung mit Accofil, d.h. noch vor Erreichen des zu erwartenden Nadirs (tiefstes Absinken), wird nicht empfohlen. Wenn die Neutrophilenzahl nach Durchlaufen des Nadirs (tiefstes Absinken) $1,0 \times 10^9/l$ erreicht hat, sollte die Behandlung abgesetzt werden.

Art der Anwendung

Accofil kann als tägliche subkutane Injektion oder als tägliche intravenöse Infusion über 30 Minuten nach Verdünnen mit 5%iger Glukose-Lösung verabreicht werden (siehe Hinweise zur Verdünnung im Kapitel «Sonstige Hinweise»).

In den meisten Fällen wird die subkutane Verabreichung vorgezogen. Es liegen Hinweise aus einer Studie mit Einzeldosisverabreichung vor, wonach eine intravenöse Verabreichung die Wirkungsdauer verkürzen kann. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtung hinsichtlich der Mehrdosisverabreichung ist nicht geklärt.

Patienten die mit einer zytotoxischen Chemotherapie behandelt werden mit anschliessender Knochenmarktransplantation

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis von Accofil beträgt 1,0 Mio.E. (10 µg) pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag. Die erste Behandlung mit Accofil sollte frühestens 24 Stunden nach Verabreichung der zytotoxischen Chemotherapie und spätestens 24 Stunden nach der Knochenmarktransplantation erfolgen.

Behandlungsdauer

Für eine Anwendung von mehr als 28 Tagen in dieser Indikation sind die Wirksamkeit und Sicherheit von Accofil nicht belegt.

Dosisanpassung

Nachdem die Neutrophilenzahl den Nadir (tiefstes Absinken) durchschritten hat, sollte die tägliche Gabe von Accofil den Veränderungen im Blutbild wie folgt angepasst werden:

Neutrophilenzahl	Accofil Dosisanpassung
$>1,0 \times 10^9/l$ an 3 aufeinanderfolgenden Tagen	Dosis reduzieren auf 0,5 Mio.E. (5 µg)/kg täglich
Falls ANC für weitere 3 Tage noch $>1,0 \times 10^9/l$	Accofil absetzen
Falls die ANC im Verlauf der Behandlung unter $1,0 \times 10^9/l$ abfällt, sollte die Dosis von Accofil gemäss den oben genannten Schritten wieder erhöht werden.	

ANC = Absolute Neutrophilenzahl

Art der Anwendung

Accofil wird als intravenöse Infusion über 30 Minuten oder 24 Stunden, oder als subkutane Dauertropfinfusion über 24 Stunden verabreicht. Accofil sollte mit 20 ml 5%iger Glukose-Lösung verdünnt werden (siehe Hinweise zur Verdünnung im Kapitel «Sonstige Hinweise»).

Mobilisierung von Vorläuferzellen des peripheren Blutes (PBPC)

Mobilisierung peripherer Blutstammzellen bei Patienten, die sich einer myelosuppressiven Therapie mit nachfolgender

Patienten mit schwerer kongenitaler Neutropenie, zyklischer Neutropenie und idiopathischer Neutropenie

Dosierung

Kongenitale Neutropenie: Die empfohlene Initialdosis von Accofil beträgt 1,2 Mio.E. (12 µg) pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag als Monodosis oder aufgeteilt.

Idiopathische oder zyklische Neutropenie: Die empfohlene Initialdosis von Accofil beträgt 0,5 Mio.E. (5 µg) pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag als Monodosis oder aufgeteilt.

Dosisanpassung

Bei jedem Patienten muss die Dosis individuell so gewählt werden, dass ein ANC Minimalwert von $1,5 \times 10^9/l$ erreicht wird. Eine tägliche Langzeitanwendung ist angezeigt, um eine adäquate Neutrophilenzahl aufrechtzuerhalten. Die Dosis soll verdoppelt werden, wenn nach 1–2 Wochen der ANC Zielwert von $1,5 \times 10^9/l$ nicht erreicht wurde, und halbiert werden, wenn ein ANC Wert von $>10,0 \times 10^9/l$ überschritten wird. Eine schnellere Erhöhung der Dosis ist bei Patienten mit schweren Infektionen angezeigt. Dosen von mehr als 14,5 Mio.E. (145 µg) pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag sind sicher und gut vertragen worden.

Art der Anwendung

Accofil wird als subkutane Injektion verabreicht.

Patienten mit HIV-Infektion

Dosierung

Zur Behebung der Neutropenie

Die empfohlene Initialdosis von Accofil beträgt 0,1 Mio.E. (1 µg) pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag mit Titration bis maximal 0,4 Mio.E. (4 µg) pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag, bis sich die Neutrophilenzahl normalisiert hat und auf diesem Niveau gehalten werden kann (ANC $>2,0 \times 10^9/l$). In klinischen Studien sprachen $>90\%$ der Patienten auf diese Dosierung an und erreichten im Median innerhalb von 2 Tagen einen normalen Neutrophilenwert.

Bei einer geringen Anzahl Patienten ($<10\%$) waren Dosen von bis zu 1,0 Mio.E. (10 µg) pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag notwendig, um die Neutropenie zu beheben.

Zur Aufrechterhaltung einer normalen Neutrophilenzahl

Sobald die Neutropenie behoben worden ist, sollte die wirksamste Mindestdosis ermittelt werden, mit der sich eine normale Neutrophilenzahl aufrechterhalten lässt. Eine anfängliche Dosisanpassung, die auf die subkutane Verabreichung von 300 µg/Tag alle zwei Tage durch subkutane Injektion ausgerichtet ist, wird empfohlen. Eine weitere Dosisanpassung kann je nach ANC des Patienten erforderlich sein, um die Neutrophilenzahl auf $>2,0 \times 10^9/l$ zu halten. In klinischen Studien war es nötig, an 1 bis 7 Tagen pro Woche 300 µg pro Tag zu verabreichen, damit ein ANC von $>2,0 \times 10^9/l$ aufrechterhalten werden konnte; die Verabreichung erfolgte im Median an 3 Tagen pro Woche. Eine Langzeitmedikation kann erforderlich sein, um einen ANC von $2,0 \times 10^9/l$ aufrechtzuerhalten.

Art der Anwendung

Accofil wird als subkutane Injektion verabreicht.

Spezielle Dosierungsanweisungen**Ältere Patienten**

Da zurzeit erst wenige Erfahrungen in der Behandlung älterer Patienten vorliegen, ist es nicht möglich, spezielle Dosierungsempfehlungen für diese Patientengruppe anzugeben.

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Studien mit Filgrastim bei Patienten mit Einschränkungen der Nieren- oder Leberfunktion haben gezeigt, dass sich das pharmakokinetische oder pharmakodynamische Profil kaum von dem bei Gesunden unterscheidet (siehe «Pharmakokinetik»). Eine Dosisanpassung ist daher bei diesen Patienten nicht erforderlich.

КОPIЯ ВІРНА

Kinder und Jugendliche

Die Dosierungsempfehlungen pro Kilogramm Körpergewicht für pädiatrische Patienten, die eine myelosuppressive zytotoxische Chemotherapie erhalten oder pädiatrische Patienten mit schwerwiegender kongenitaler Neutropenie, zyklischer Neutropenie und idiopathischer Neutropenie, sind identisch mit denjenigen für Erwachsene.

Daten aus klinischen Studien mit pädiatrischen Patienten zeigen, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Filgrastim bei Erwachsenen und Kindern, die eine myelosuppressive Chemotherapie erhalten, vergleichbar sind.

85% der im Rahmen klinischer Studien zu schwerer chronischer Neutropenie behandelten Patienten waren jünger als 19 Jahre. Die Behandlung hat sich bei dieser Altersgruppe, die überwiegend aus Patienten mit kongenitaler Neutropenie bestand, als wirksam erwiesen. Bei pädiatrischen Patienten, die wegen schwerer chronischer Neutropenie behandelt wurden, zeigten sich im Vergleich zu Erwachsenen keine Unterschiede beim Sicherheitsprofil des Präparates.

Kontraindikationen

Accofil darf nicht angewendet werden bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN IM ZUSAMMENHANG MIT ALLGEMEINEN RISIKEN UND UNERWÜNSCHTEN WIRKUNGEN

Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeitsreaktionen, darunter Anaphylaxie, wurden bei Patienten, die Filgrastim erhielten, bei der Erst- oder Folgebehandlung berichtet. Accofil sollte dauerhaft abgesetzt werden bei Patienten, die eine klinisch signifikante Überempfindlichkeit zeigen. Accofil darf nicht angewendet werden bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Filgrastim oder Pegfilgrastim.

Pulmonale Nebenwirkungen

Es wurde über pulmonale Nebenwirkungen, insbesondere interstitielle Pneumonie, nach G-CSF Verabreichung berichtet. Für Patienten mit einer kürzlichen Vorgeschichte von Lungeninfiltraten oder Pneumonie kann ein erhöhtes Risiko bestehen. Das Auftreten von pulmonalen Beschwerden wie Husten, Fieber und Atemnot in Verbindung mit radiologischen Hinweisen auf pulmonale Infiltrate sowie einer Verschlechterung der Lungenfunktion können erste Anzeichen eines akuten Atemnotsyndroms (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) sein. Die Behandlung mit Accofil sollte abgebrochen und eine angemessene Therapie eingeleitet werden.

Glomerulonephritis

Bei Patienten, die Filgrastim und Pegfilgrastim erhielten, wurde über Glomerulonephritis berichtet. Im Allgemeinen klangen die Fälle von Glomerulonephritis nach einer Dosisreduktion oder Absetzen der Behandlung mit Filgrastim und Pegfilgrastim ab. Eine Überwachung der Urinwerte wird empfohlen.

Kapillarlecksyndrom

Über Kapillarlecksyndrom, das bei Verzögerung der Behandlung lebensbedrohlich sein kann, wurde nach Verabreichung von Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren berichtet, das durch Hypotonie, Hypoalbuminämie, Ödem und Hämokonzentration charakterisiert ist. Patienten, die Symptome des Kapillarlecksyndroms entwickeln, sollten engmaschig überwacht werden und eine symptomatische Standardbehandlung erhalten, die die Notwendigkeit einer Behandlung auf der Intensivstation einschliessen kann (siehe Kapitel UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN).

Aortitis

Bei Patienten, die G-CSF (wie z.B. Filgrastim) erhielten, wurde über Aortitis berichtet. Zu den Symptomen, die auftraten, zählten Fieber, abdominale Schmerzen, Unwohlsein, Rückenschmerzen und erhöhte Entzündungsmarker (z.B. C-reaktives Protein und Anzahl weisser Blutkörperchen). In den meisten Fällen wurde die Aortitis durch CT-Scan diagnostiziert und klang nach Absetzen von G-CSF im Allgemeinen wieder ab (siehe auch Kapitel «Unerwünschte Wirkungen»).

Hämaturie/Proteinurie

Hämaturie/Proteinurie tritt bei einer kleinen Anzahl von Patienten auf. Regelmässige Hämanalysen sind deshalb angezeigt.

Natrium

Accofil enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Fertigspritze (0.5 ml Injektionslösung), d.h. es ist nahezu «natriumfrei».

WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN IM ZUSAMMENHANG MIT CO-MORBIDITÄTEN

Osteoporose

Bei Patienten mit vorbestehender Osteoporose wird eine Überwachung der Knochendichte empfohlen, wenn länger als sechs Monate ununterbrochen mit Accofil behandelt wird, da unter Langzeittherapie Fälle von Osteoporose beobachtet wurden.

Besondere Vorsichtsmassnahmen bei Patienten mit Sichelzellanämie

Publikationen zufolge ist bei Patienten mit Sichelzellanämie eine hohe Leukozytenzahl nachteilig. Aus diesem Grund sollte der Arzt bei diesen Patienten Accofil nur unter Vorsicht anwenden und die entsprechenden Laborwerte engmaschig überwachen. Er sollte den möglichen Zusammenhang zu Splenomegalie und vaso-okklusiven Krisen berücksichtigen. Bei Patienten mit Sichelzellanämie, die Filgrastim erhielten, wurde über Sichelzellkrisen berichtet, die in einigen Fällen tödlich verliefen. Aus diesem Grund ist eine Behandlung von Patienten mit Sichelzellanämie oder Sichelzellanämie mit Accofil nur unter Vorsicht angezeigt.

Latex-Allergie

Die Nadelkappe der Fertigspritze enthält trockenen Naturkautschuk (ein Latexderivat), der allergische Reaktionen verursachen könnte.

Fruktose-Intoleranz

Accofil enthält Sorbitol. Patienten mit der seltenen erblichen Fruktoseintoleranz dürfen dieses Arzneimittel nicht anwenden.

WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN IM ZUSAMMENHANG MIT DER CHEMOTHERAPIE

Risiken bei hochdosierter Chemotherapie

Accofil darf nicht angewendet werden, um die Dosierung der zytotoxischen Chemotherapeutika über das empfohlene Dosierungsschema hinaus zu erhöhen. Besondere Vorsicht sollte bei der Behandlung von Patienten mit hochdosierter Chemotherapie angewendet werden, da zum einen ein verbessertes Ansprechen von Tumoren auf eine solche Behandlung bis jetzt nicht nachgewiesen werden konnte, und zum anderen hohe Dosen an Chemotherapeutika zu verstärkten toxischen Wirkungen, einschliesslich kardialen, pulmonalen, neurologischen und dermatologischen Wirkungen führen können (vgl. hierzu auch die Fachinformationen der jeweils verwendeten Chemotherapeutika).

КОПІЯ ВІРНА

Splenomegalie und Milzruptur

Nach Verabreichung von Filgrastim wurde bei Patienten und gesunden Spendern über Fälle von Splenomegalie, die im Allgemeinen asymptomatisch verliefen, und Fälle von Milzruptur berichtet. Einige Fälle von Milzrupturen verliefen tödlich. Deshalb sollte die Grösse der Milz sorgfältig überwacht werden (z.B. durch klinische Untersuchung, Ultraschall). Die Diagnose einer Milzruptur sollte bei Spendern und/oder Patienten in Betracht gezogen werden, die über linksseitige Oberbauchschmerzen oder Schmerzen in der Schulterregion berichten. Es wurde festgestellt, dass durch eine Verringerung der Dosis von Filgrastim das Fortschreiten der Milzvergrößerung bei Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie verlangsamt oder verhindert wurde. Bei 3% der Patienten erwies sich eine Splenektomie als erforderlich.

Wachstum von malignen Zellen

Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren können in vitro neben dem Wachstum von Zellen myeloischen Ursprungs in ähnlicher Weise auch das Wachstum von Zellen nicht-myeloischen Ursprungs fördern. Da auch Zellen von nicht-myeloischen Tumoren G-CSF-Rezeptoren exprimieren können, sollte bei Patienten mit ungenügendem Ansprechen auf die Chemotherapie ein Abbruch der G-CSF-Behandlung erwogen werden.

Chronische myeloische Leukämie oder myelodysplastisches Syndrom

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Verabreichung von Filgrastim an Patienten mit myelodysplastischem Syndrom oder chronischer myeloischer Leukämie sind nicht ermittelt worden. Accofil ist für die Anwendung bei diesen Erkrankungen nicht indiziert. Besondere Vorsicht ist bei der diagnostischen Unterscheidung zwischen der Blastentransformation einer chronischen myeloischen Leukämie und einer akuten myeloischen Leukämie geboten.

Thrombozytopenie

Es wurde über Thrombozytopenie bei Patienten, die Filgrastim erhielten, berichtet.

Die Thrombozytenzahlen sollten engmaschig überwacht werden, v.a. in den ersten paar Wochen der Behandlung mit Accofil. Eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung oder Reduzierung der Dosis von Accofil sollte bei Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie in Betracht gezogen werden, die eine Thrombozytopenie entwickeln (Plättchenzahl $<100 \times 10^9/l$).

Leukozytose

Während der Behandlung mit Filgrastim in Dosen von mehr als 0,3 Mio.E. (3 µg) pro Kilogramm und Tag wurden gelegentlich Leukozytosen von $100 \times 10^9/l$ und darüber beobachtet. Über Nebenwirkungen, die direkt mit einem solchen Grad der Leukozytose assoziiert werden können, wurde nicht berichtet. Wegen der möglichen Risiken im Zusammenhang mit einer Leukozytose sollten regelmässige Kontrollen des weissen Blutbildes erfolgen. Bei Leukozytenzahlen von mehr als $50 \times 10^9/l$ nach Durchschreiten des zu erwartenden Nadirs (tiefstes Absinken) sollte Accofil sofort abgesetzt werden. Wenn während der Verabreichung von Accofil zur Mobilisierung von PBPC die Leukozytenzahl auf über $70 \times 10^9/l$ ansteigt, muss Accofil abgesetzt werden.

Eine vorübergehende Leukozytose (WBC $>50 \times 10^9/l$) wurde bei 41% der untersuchten gesunden Spender beobachtet. WBC-Zahlen von $>75 \times 10^9/l$ wurden bei 2% der gesunden Spender beobachtet.

Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht ein Potenzial für Immunogenität. Die Inzidenz der Entwicklung bindender Antikörper liegt bei weniger als 1% in mehr als 1000 Probanden, die Filgrastim während klinischer Argen Studien erhielten; sie waren jedoch nicht mit neutralisierender Aktivität oder unerwünschten klinischen Folgen assoziiert.

Chemotherapie mit verzögerter Myelosuppression

Die Wirksamkeit von Filgrastim bei Chemotherapie mit verzögerter Myelosuppression, z.B. mit Nitrosehamstoffen oder mit Mitomycin C oder mit myelosuppressiven Dosen von Antimetaboliten wie 5-FU oder Cytosin-arabinsid, ist noch nicht genügend dokumentiert.

Einfluss der Chemotherapie auf Erythrozyten und Thrombozyten

Accofil reduziert die Inzidenz von schwerer und febriler Neutropenie signifikant. Trotzdem bleibt für den Patienten, der nach einem myelotoxischen Chemotherapie-Schema behandelt wird, das Risiko, eine Thrombozytopenie und Anämie zu entwickeln, bestehen. Deshalb wird empfohlen, die Thrombozytenzahl und den Hämatokrit regelmässig zu überprüfen. Besondere Vorsicht wird bei Chemotherapeutika (Einzelsubstanzen und Kombinationen) geboten, die bekanntermassen schwere Thrombozytopenien verursachen können.

Thrombozytopenie

Patienten die Accofil nach höheren Dosen an myelosuppressiven Chemotherapeutika erhalten, können einem grösseren Risiko ausgesetzt sein, eine Thrombozytopenie zu entwickeln.

EMPFEHLUNGEN FÜR BLUTBILD MONITORING

Die Behandlung mit Accofil allein verhindert nicht, dass es unter myelosuppressiven Medikamenten zu einer Thrombozytopenie und einer Anämie kommt.

Da dem Patienten unter der Behandlung mit Accofil solche Medikamente grundsätzlich in höheren Dosen oder in grösserer Zahl verabreicht werden können, erhöht sich unter Umständen auch das Risiko für eine Thrombozytopenie und Anämie. Eine regelmässige Überwachung des Blutbildes wird empfohlen. Eine Anämie und eine vorübergehende Erhöhung myeloischer Stammzellen sind weitere Veränderungen des Blutbildes, die ebenfalls einer engen Überwachung bedürfen (siehe auch Kapitel WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN IM ZUSAMMENHANG MIT ALLGEMEINEN RISIKEN UND UNERWÜNSCHTEN WIRKUNGEN Thrombozytopenie und WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN IM ZUSAMMENHANG MIT DER CHEMOTHERAPIE).

Infektionen, die eine Myelosuppression verursachen

Die Ursache einer Neutropenie kann eine opportunistische Infektion sein, die zum Beispiel durch den Mycobacterium-avium-Komplex, die das Knochenmark infiltriert, oder eine maligne Erkrankung wie ein Lymphom hervorgerufen wird. Bei Patienten, die bekanntermassen an einer knochenmarkinfiltrierenden Infektion oder einem Malignom leiden, sollte zusätzlich zur Behandlung der Neutropenie mit Accofil eine geeignete Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankung erwogen werden. Der Wirkmechanismus von Filgrastim auf die Neutropenie im Zusammenhang mit eben erwähnten Krankheitsbildern ist nicht hinreichend bekannt.

BESONDERE PATIENTENGRUPPENSPEZIFISCHE INDIKATIONEN

Spezielle Vorsichtsmassnahmen bei Patienten die sich einer PBPC Mobilisierung unterziehen

Überprüfung der Ausbeute an Progenitorzellen

Bei der quantitativen Bestimmung der Progenitorzellen von mit Accofil behandelten Patienten sollte besondere Aufmerksamkeit auf die zu verwendende Methode gelegt werden. Die Ergebnisse der CD34-Zellzahlbestimmung mittels Durchflusszytometrie hängen von der Genauigkeit der verwendeten Methodik ab. Empfehlungen von Zahlen, die auf den Untersuchungen anderer Laboratorien basieren, sollten daher mit Vorsicht interpretiert werden. Statistische Auswertungen weisen auf eine zwar komplexe, jedoch in gleichbleibendem Verhältnis zueinander stehende Wechselbeziehung zwischen der Anzahl reinfundierter CD34-Zellen und der Plättchenregenerationsrate nach hochdosierter Chemotherapie hin.

КОPIЯ ВІРНА

Die Empfehlung einer Minimalanzahl von $\geq 2,0 \times 10^9$ CD34⁺-Zellen pro Kilogramm Körpergewicht basiert auf veröffentlichten Erfahrungswerten, die zu einer angemessenen hämatologischen Regeneration führten. Über diesen Wert hinausgehende Mengen scheinen mit einer schnelleren, geringere Mengen mit einer langsameren Erholung zu korrelieren.

Mobilisierung

Es gibt keine prospektiv randomisierten Vergleichsuntersuchungen der beiden empfohlenen Methoden zur Mobilisierung peripherer Stammzellen (Filgrastim allein oder in Kombination mit myelosuppressiver Chemotherapie) innerhalb desselben Patientenkollektivs. Der Grad der Unterschiede zwischen den einzelnen Patienten und zwischen den Laborbestimmungen der CD34⁺-Zellmengen erschwert einen direkten Vergleich zwischen unterschiedlichen Studien. Da es aus diesem Grund schwierig ist, eine optimale Methode zu empfehlen, sollte die Wahl der geeigneten Mobilisierungsmethode jeweils unter Berücksichtigung der Gesamtbehandlungsziele für den einzelnen Patienten erfolgen.

Vorangegangene Behandlung mit zellschädigenden Substanzen und Mobilisierung von PBPC

Bei zuvor sehr intensiv mit myelosuppressiver Therapie behandelten Patienten, bei denen nachfolgend Accofil zur Mobilisierung der peripheren Blutstammzellen eingesetzt wird, kann es vorkommen, dass die Mobilisierung dieser Blutzellen nicht ausreicht, um die empfohlene Minimalanzahl von $\geq 2,0 \times 10^9$ CD34⁺-Zellen pro Kilogramm Körpergewicht zu erzielen. Einige zytotoxische Substanzen weisen eine besondere Toxizität auf die Blutstammzellen auf und können die Mobilisierung dieser Zellen negativ beeinflussen. Werden vor der beabsichtigten Mobilisierung der Stammzellen über längere Zeit Substanzen wie Melphalan, Carmustin (BCNU) und Carboplatin eingesetzt, so können diese die Ausbeute an Stammzellen vermindern. Dagegen hat sich die Gabe von Melphalan, Carboplatin oder BCNU in Kombination mit Filgrastim als förderlich für die Mobilisierung der Stammzellen erwiesen. Ist die Transplantation peripherer Blutstammzellen beabsichtigt, so sollte die Mobilisierung der Stammzellen in einer frühen Behandlungsphase des Patienten erfolgen. Bei solchermaßen behandelten Patienten sollte die Anzahl mobilisierter Stammzellen vor Durchführung einer hochdosierten Chemotherapie besonders beachtet werden. Wenn die Ausbeuten den oben ausgeführten Kriterien zufolge nicht ausreichend sind, so sollten alternative Behandlungsformen in Erwägung gezogen werden, bei denen der Einsatz von Blutstammzellen nicht erforderlich ist.

Spezielle Vorsichtsmaßnahmen bei gesunden Spendern, die sich einer PBPC Mobilisierung unterziehen

Die Mobilisierung von peripheren Blutstammzellen bietet keinen direkten klinischen Nutzen für gesunde Spender und sollte nur zum Zwecke allogener Stammzelltransplantation in Erwägung gezogen werden.

Die PBPC Mobilisierung sollte nur bei Spendern erwogen werden, die die Auswahlkriterien für eine Stammzellspende in Bezug auf normale Laborparameter unter spezieller Berücksichtigung der hämatologischen Werte erfüllen.

Falls mehr als eine Leukaphese angezeigt ist, sollte vor der Apherese den Spendern mit einer Plättchenzahl von $< 100 \times 10^9/l$ spezielle Beachtung geschenkt werden.

Im Allgemeinen sollte bei einer Plättchenzahl $< 75 \times 10^9/l$ keine Apherese durchgeführt werden.

Bei 35% der untersuchten gesunden Spender wurde nach Verabreichung von Filgrastim und Durchführung einer Leuk-

Andere spezielle Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten mit HIV-Infektion

Blutbild

Die Absolute Neutrophilenzahl (ANC) sollte - insbesondere in den ersten Behandlungswochen mit Accofil - engmaschig überwacht werden. Gewisse Patienten sprechen unter Umständen sehr rasch und mit einem beträchtlichen Anstieg der Neutrophilenzahl auf die ersten Gaben von Accofil an. Es wird empfohlen, die ANC in den ersten Tagen der Verabreichung von Accofil täglich zu bestimmen. Für die ersten 2 Wochen gilt die Empfehlung, die ANC mindestens zweimal wöchentlich zu messen und anschliessend, während der Erhaltungstherapie, einmal pro Woche oder einmal alle zwei Wochen. Während der intermittierenden Verabreichung von $300 \mu g/Tag$ Filgrastim kann die ANC der Patienten im zeitlichen Verlauf beträchtlich schwanken. Zur Bestimmung der Minimalwerte der ANC eines Patienten wird empfohlen, die für die ANC-Messung vorgesehenen Blutproben unmittelbar vor der Verabreichung von Accofil zu entnehmen.

Besondere Patientenpopulationen

Die Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Leber- und/oder Nierenfunktionsstörung sind beschränkt (siehe PHARMAKOKINETIK UND DOSIERUNG/ANWENDUNG).

Die Wirkung von Filgrastim bei Patienten mit einer stark verminderten Anzahl von myeloischen Progenitorzellen ist noch nicht untersucht worden. Da Accofil hauptsächlich auf die Reifung der neutrophilen Vorläuferzellen wirkt, mit entsprechender Erhöhung der Neutrophilenwerte im Blut, kann die Wirkung bei Patienten mit geringerer Anzahl von Vorläuferzellen vermindert sein (wie bei denjenigen Patienten mit vorausgegangener extensiver Strahlen- oder Chemotherapie).

WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN IM ZUSAMMENHANG MIT DIAGNOSTISCHEN VERFAHREN

Knochenimaging

Eine erhöhte hämatopoetische Aktivität des Knochenmarks als Antwort auf eine Therapie mit Wachstumsfaktoren wurde mit vorübergehend abnormalen Knochenscans in Verbindung gebracht. Dies sollte bei der Interpretation der Ergebnisse von Darstellungen der Knochen mittels bildgebender Verfahren berücksichtigt werden.

Interaktionen

Die Wirksamkeit und die Sicherheit von Filgrastim bei Verabreichung am selben Tag wie myelosuppressive zytotoxische Chemotherapeutika sind nicht eindeutig belegt. Wegen der Empfindlichkeit von sich schnell teilenden myeloischen Zellgruppen gegenüber einer myelosuppressiven zytotoxischen Chemotherapie sollte Accofil innerhalb eines Zeitraums von 24 Stunden vor oder nach einer entsprechenden Chemotherapie nicht verabreicht werden. Es gibt Hinweise, dass bei einer gleichzeitigen Verabreichung von Filgrastim und 5-Fluorouracil der Schweregrad der Neutropenie unter Umständen akut verschlimmert werden kann.

Möglicherweise auftretende Wechselwirkungen mit anderen hämatopoetischen Wachstumsfaktoren und Zytokinen sind im Rahmen klinischer Studien bisher nicht untersucht worden (vgl. auch Abschnitt **Inkompatibilitäten** im Kapitel SONSTIGE HINWEISE).

Da Lithium die Freisetzung von neutrophilen Granulozyten fördert, potenziert Lithium wahrscheinlich die Effekte von Filgrastim. Obwohl diese Wechselwirkung nicht direkt untersucht wurde, gibt es keine Hinweise darauf, dass eine solche Interaktion schädlich ist.

КОПІЯ ВІРНА

apherese über eine vorübergehende Thrombozytopenie (Thrombozytenwerte <100 x 10⁹/l) berichtet. Vereinzelt Fälle mit Werten <50 x 10⁹/l wurden ebenfalls beobachtet. Bei Spendern, die mit Antikoagulantien behandelt werden oder bei denen Störungen der Hämostase bekannt sind, sollte keine Leukapherese durchgeführt werden.

Die Gabe von Accofil sollte unterbrochen werden oder die Dosis reduziert werden, wenn die Leukozytenzahl auf >70 x 10⁹/l steigt.

Spender, die Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren zur Mobilisierung von peripheren Blutstammzellen erhalten, sollten bis zur Normalisierung der Blutwerte überwacht werden.

Bei gesunden Spendern sind die Daten zur Langzeitanwendung beschränkt.

Im Rahmen von Post-Marketing-Erfahrungen wurde bei gesunden Spendern über pulmonale Nebenwirkungen (Hämoptysse, Lungeninfiltrate) berichtet.

Die Erhebung von Langzeitdaten zur Sicherheit bei Spendern dauert an.

Für einen Zeitraum von bis zu 4 Jahren liegen keine Berichte über Störungen der Hämatopoese bei gesunden Spendern vor. Trotzdem kann das Risiko einer Stimulation eines malignen myeloischen Klon nicht ausgeschlossen werden.

Es wird empfohlen, dass die Apherese-Zentren eine systematische Berichterstattung und Erfassung der Stammzellspender vornehmen, um die Überwachung der Langzeitsicherheit zu gewährleisten.

Besondere Vorsichtsmassnahmen bei Empfängern allogener, durch Accofil mobilisierter peripherer Blutstammzellen
Bei Patienten, die G-CSF nach einer allogenen Knochenmarkstransplantation erhalten hatten, wurde über GvHD und Todesfälle berichtet (siehe EIGENSCHAFTEN/WIRKUNGEN).

Spezielle Vorsichtsmassnahmen bei Patienten mit schwerwiegender, kongenitaler, zyklischer und idiopathischer Neutropenie
Die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Filgrastim bei Neugeborenen und bei Neutropenien autoimmuner Genese ist nicht belegt.

Accofil darf bei Patienten mit schwerer kongenitaler Neutropenie, die eine Leukämie entwickeln oder bei denen Anzeichen für eine leukämische Entwicklung bestehen nicht angewendet werden.

Transformation zu Leukämie oder Prä-Leukämien
Besondere Aufmerksamkeit ist der Differentialdiagnose der schweren chronischen Neutropenie zu widmen, um sie von anderen hämatologischen Störungen wie der aplastischen Anämie, der myeloischen Dysplasie und der myeloischen Leukämie zu unterscheiden.

Vor der Therapie sind ein komplettes Blutbild mit Differentialblutbild und Thrombozytenzahl, eine Beurteilung der Morphologie des Knochenmarkes und eine Karyotypisierung durchzuführen.

Bei Patienten mit kongenitaler Neutropenie sind unter Langzeitbehandlung mit Filgrastim (12,1% über 5 Jahre) myeloische Dysplasien oder Leukämien aufgetreten. Diese Beobachtungen wurden nur bei Patienten mit kongenitaler Neutropenie gemacht. Dies sind normale Komplikationen der Krankheit und deren Zusammenhang mit der Therapie mit Filgrastim ist unklar. Bei einer Untergruppe von ca. 12% der Patienten, die bei der Erhebung der Ausgangswerte zytogenetisch ohne Befund waren, wurden in der Folge bei wiederholten Routinekontrollen abnorme Veränderungen festgestellt, zu denen auch die Monosomie 7 gehörte. Es ist zurzeit unklar, ob die Weiterführung der Therapie bei Patienten mit gestörter Zytogenese diese für zytogenetische Anomalitäten, myeloische Dysplasien oder eine leukämische Transformation prädisponiert. Es wird empfohlen, ca. alle 12 Monate morphologische und zytogenetische Knochenmarkuntersuchungen durchzuführen.

Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen zur Sicherheit einer Anwendung von Filgrastim während der Schwangerschaft vor. Es gibt Berichte in der Literatur, die aufzeigen, dass Filgrastim bei schwangeren Frauen durch die Plazentaschranke tritt. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Bei Kaninchen wurde bei Anwendung von hohen Dosen, bei denen die Exposition um ein Vielfaches über der üblichen klinischen Exposition lag und bei gleichzeitig vorliegender maternaler Toxizität eine erhöhte Inzidenz der embryonalen Letalität beobachtet. Accofil soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist klar notwendig.

Stillzeit

Da nicht bekannt ist, inwieweit Filgrastim in die Muttermilch übertritt, sollte Accofil während der Stillzeit nicht angewendet werden. Ein Risiko für das Neugeborene/Kleinkind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Accofil verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit Accofil zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Accofil kann einen geringen Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen haben. Nach Verabreichung von Accofil kann Schwindel auftreten (siehe UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN).

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Unerwünschte Wirkungen

Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Klinische Studien mit Accofil zeigten keine Unterschiede im Sicherheitsprofil von Accofil und dem Filgrastim-Referenzpräparat.

Die untenstehenden Daten beinhalten Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit dem Filgrastim-Referenzpräparat sowie aus Spontanmeldungen. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die unerwünschten Wirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklassen gemäss MedDRA	Unerwünschte Wirkungen			
	Sehr häufig (1/10)	Häufig (1/100, <1/10)	Gelegentlich (1/1'000, <1/100)	Selten (1/10'000, <1/1'000)
Infektionen and Infestationen		Sepsis Bronchitis Infektion der oberen Atemwege Infektion der Harnwege		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie (21,1%) Thrombozytopenie (15,7%)	Splenomegalie* Hämoglobin vermindert*	Leukozytose	Milzruptur* Sichelzellanämie mit Krisen*
Erkrankungen des Immunsystems			Arzneimittelüberempfindlichkeit Überempfindlichkeit* Griff-versus-Hoel Reaktion*	Anaphylaktische Reaktion

КОПІЯ ВІРНА

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit Anstieg der Laktatdehydrogenase	Hypotärkämie Anstieg des Harnsäurespiegels	Abinken des Blutzuckers Chronische Cholestase pyrophosphat (Pseudogicht) Störungen des Flüssigkeitsvolumens
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen (13,9%)	Schwindel Hypästhesie Parästhesie		
Gefäßerkrankungen		Hypertonie Hypotonie	Venenverthrombosierung*	Aortitis Angiopathie Kapillarekzysen*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		Hämoptyse Dyspnoe Husten Oropharyngeale Schmerzen Epistaxis	Nicht kardiale Brustschmerzen Akutes Atemnotsyndrom* Ademleitungsstörung* Pulmonales Ödem* Pulmonale Hämorrhagie Interstielle Lungenerkrankung Lungeninfektion Hypoxie	Pulmonale Fibrose* Kehlkopfschmerzen (pharyngolaryngeale Schmerzen)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen (21,2%) Übelkeit (19,5%) Durchfall (18,8%)	Schmerzen im Mund* Verstopfung*		
Leber- und Gallenerkrankungen		Hepatomegalie Erhöhte alkalische Phosphatase	Erhöhte Aspartat-Aminotransferase Erhöhte γ -Glutamyltransferase	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie (13,6%)	Erythem Ausschlag	Makulopapulärer Hautausschlag	Akute febrile neutrophile Dermatitis (Sweet's syndrome) Kutane Vasculitis*
Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskuloskeletale Schmerzen (27,7%)	Muskelschwäche	Osteoporose	Verminderung der Knochendichte Verschlimmerung einer rheumatischen Arthritis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Hämaturie Dysurie	Proteinurie	Mikrohämaturien Glomerulonephritis Harnabnormalitäten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue (11,9%) Schleimhautentzündung (12,9%) Fieber (28,9%)	Asthenie Schmerzen Unwohlsein* Periphere Ödeme*	Reaktionen an der Einstichstelle	
Venenstauung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Transfusionsreaktion*		

Kutane Vasculitis

Es wurde über kutane Vasculitis bei Patienten berichtet, die mit Filgrastim behandelt wurden.

Kinder und Jugendliche

Daten aus klinischen Studien an Kindern und Jugendlichen zeigen, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Filgrastim sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern, die eine zytotoxische Chemotherapie erhalten, ähnlich sind. Es wird angenommen, dass es keine altersabhängigen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Filgrastim gibt. Das einzige immer wieder berichtete unerwünschte Ereignis war muskuloskeletaler Schmerz, was sich nicht von den Erfahrungen bei Erwachsenen unterscheidet.

Für eine weitergehende Beurteilung der Anwendung von Acofil bei Kindern und Jugendlichen liegen keine ausreichenden Daten vor.

Andere besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Insgesamt wurden keine Unterschiede in der Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten über 65 Jahre im Vergleich zu jüngeren Erwachsenen (>18 Jahre), die eine zytotoxische Chemotherapie erhielten, beobachtet. Die klinische Erfahrung zeigt auch keine Unterschiede im Ansprechen zwischen älteren und jüngeren Patienten. Es gibt keine ausreichenden Daten, um die Anwendung von Acofil bei älteren Patienten für die anderen zugelassenen Filgrastim-Indikationen zu beurteilen.

Kinder und Jugendliche mit SCN

Bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer chronischer Neutropenie, die eine chronische Behandlung mit Filgrastim erhielten, wurde über Fälle von verminderter Knochendichte und Osteoporose berichtet.

Überdosierung

Die Auswirkungen einer Überdosierung von Filgrastim sind noch nicht bekannt. Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie mit Dosen über 14,5 Mio.E. (145 µg) pro Kilogramm Körpergewicht und Tag zeigten keine Krankheitssymptome. Bei Patienten die eine zytotoxische Chemotherapie mit anschließender Knochenmarkstransplantation erhielten, haben sich Dosierungen bis zu 7,0 Mio.E. (70 µg) pro Kilogramm Körpergewicht als verträglich erwiesen.

Im Falle einer Überdosierung führt das Absetzen von Acofil in der Regel innerhalb von 1 bis 2 Tagen zu einem Abfall der Neutrophilenzahl auf die Hälfte und zu einer Normalisierung der Werte innerhalb von 1 bis 7 Tagen.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: L03AA02

Acofil ist ein Biosimilar.

Filgrastim ist ein hochgradig gereinigtes, unglykosyliertes Protein aus 175 Aminosäuren und wird aus *E. coli*-Bakterien gewonnen, in deren Genom biotechnologisch das Gen für den humanen Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor eingefügt wurde.

Acofil ist ein biologisch / biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Filgrastim-Referenzpräparat gleicht (Biosimilar). Acofil und das Filgrastim-Referenzpräparat zeigten in vier verschiedenen Phase I Studien mit gesunden Probanden nach intravenöser und subkutaner Einmalgabe sowie nach subkutaner Mehrfachgabe eine vergleichbare Pharmakokinetik (Bioäquivalenz) und bezüglich der absoluten Neutrophilenzahl sowohl für C_{max} als auch für AUC, eine vergleichbare Pharmakodynamik (95% KI zwischen 80-125%). In einer einarmigen Phase III Studie mit 110 Patientinnen (PP) mit Brustkrebs (Stadium IIa, IIb oder IIIa) unter TAC-Chemotherapie zeigte Acofil im Vergleich zu publizierten Resultaten des Filgrastim-Referenzpräparates für den primären Endpunkt „Anzahl Tage mit schwerer Neutropenie ($< 0.5 \cdot 10^9/l$)“ sowie den weiteren sekundären Endpunkten eine vergleichbare klinische Wirkung.

Wirkungsmechanismus

Der humane Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor ist ein Glykoprotein, das die Bildung von funktionsfähigen neutrophilen Granulozyten und deren Freisetzung aus dem Knochenmark steuert.

Pharmakodynamik

Filgrastim führt innerhalb von 24 Stunden nach Verabreichung

КОPIЯ ВІРНА

- * siehe Abschnitt Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen
- ° Es gibt Berichte über GvHD und Todesfälle bei Patienten nach allogener Knochenmarktransplantation
- ° einschliesslich Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Arthralgie, Myalgie, Schmerzen in den Extremitäten, muskuloskeletale Schmerzen, muskuloskeletale Schmerzen im Brustkorb, Nackenschmerzen
- ° unerwünschte Ereignisse mit höherer Inzidenz bei Patienten unter Behandlung mit Filgrastim im Vergleich mit Placebo und in Verbindung mit Spätfolgen der zugrunde liegenden Krebserkrankung oder der zytotoxischen Chemotherapie

**Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen
Arzneimittel-Überempfindlichkeitsreaktionen**

Überempfindlichkeitsreaktionen, darunter Anaphylaxie, Hautausschlag, Urtikaria, Angioödem, Dyspnoe und Hypotonie, wurden bei Erst- und Folgebehandlung in klinischen Studien und nach Marktzulassung berichtet. Insgesamt wurden diese Symptome nach i.v. Verabreichung häufiger berichtet. In einigen Fällen traten die Symptome bei einer Reexposition erneut auf, was auf einen kausalen Zusammenhang hindeutet. Acocofil sollte dauerhaft abgesetzt werden, falls eine schwerwiegende allergische Reaktion auftritt.

Pulmonale Nebenwirkungen

In klinischen Studien und nach Markteinführung wurde über pulmonale Nebenwirkungen einschliesslich interstieller Lungenerkrankung, Lungenödem und Lungeninfiltration berichtet, die in einigen Fällen zu einer Atemfunktionsstörung oder einem akuten Atemnotsyndrom (ARDS) führten, welche tödlich verlaufen können (siehe Kapitel WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN).

Kapillarlecksyndrom

Nach Anwendung von Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren wurde über Fälle von Kapillarlecksyndrom berichtet. Diese sind im Allgemeinen aufgetreten bei Patienten mit fortgeschrittenen malignen Erkrankungen, bei Sepsis, bei Patienten, die mehrere chemotherapeutische Behandlungen erhalten haben oder die sich einer Apherese nach PBPC Mobilisierung unterzogen haben (siehe Kapitel WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN).

Splenomegalie und Milzruptur

Nach Anwendung von Filgrastim wurde über Fälle von Splenomegalie und Milzruptur berichtet. Einige Fälle von Milzrupturen verliefen tödlich (siehe Kapitel WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN).

Leukozytose und Thrombozytopenie

Nach Anwendung von Filgrastim wurde Leukozytose und Thrombozytopenie berichtet (siehe Kapitel WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN).

Sichelzellkrisen

In Einzelfällen wurde nach Markteinführung bei Patienten mit Sichelzellanämie oder Sichelzellanämie über Sichelzellkrisen berichtet (siehe Kapitel WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN).

Filgrastim führt innerhalb von 24 Stunden nach Verabreichung zu einer deutlichen Steigerung der Anzahl der neutrophilen Granulozyten in der Blutbahn, begleitet von einem leichten Anstieg der Monozytenzahl. Bei einigen Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie kann Filgrastim auch die Anzahl der zirkulierenden eosinophilen und basophilen Granulozyten geringfügig bis zum Normwert erhöhen. Einige dieser Patienten weisen bereits vor Beginn der Therapie eine Eosinophilie oder Basophilie auf. Diese Erhöhung des Neutrophilenspiegels im Blut ist im empfohlenen Dosierungsbereich dosisabhängig. Wie in klinischen Studien gezeigt werden konnte, verfügen die als Reaktion auf eine Behandlung mit Filgrastim vom menschlichen Körper produzierten Neutrophilen über eine normale bis erhöhte Fähigkeit zur Phagozytose und zur Superoxidproduktion.

Die Verwendung von Filgrastim allein oder nach einer Chemotherapie mobilisiert die Freisetzung hämatopoetischer Vorläuferzellen in das periphere Blut. Diese Progenitorzellen des peripheren Blutes (Peripheral Blood Progenitor Cells, PBPC) können isoliert und nach einer aplasierenden, zytotoxischen Therapie entweder anstelle von oder zusätzlich zu einer Knochenmarktransplantation infundiert werden. Die PBPC können auch nach einer (stark) myelosuppressiven zytotoxischen Therapie unterstützend gegeben werden. Die Infusion von PBPC beschleunigt die hämatopoetische Wiederherstellung und verkürzt die Risikodauer für hämorrhagische Komplikationen und reduziert die Notwendigkeit von Thrombozytentransfusionen.

Bei gesunden Spendern führt eine für 4 bis 5 aufeinanderfolgende Tage subkutan applizierte Dosis von 10 µg pro kg Körpergewicht und Tag bei der Mehrzahl der Spender zur Gewinnung von $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen pro kg Körpergewicht des Empfängers nach zwei Leukapheresen.

Nach Beendigung der Behandlung mit Filgrastim fallen die Neutrophilenspiegel im Blut innerhalb von 1 bis 2 Tagen auf ca. die Hälfte ab und erreichen nach ca. 1 bis 7 Tagen wieder normale Werte. Die Therapie mit Filgrastim führt zu einer signifikanten Verringerung von Auftreten, Schweregrad und Dauer einer Neutropenie bzw. des neutropenischen Fiebers, die häufig nach Durchführung einer zytostatischen Chemotherapie oder einer aplasierenden Chemotherapie mit anschliessender Knochenmarktransplantation beobachtet werden. Patienten, die zusätzlich zu einer Chemotherapie auch mit Filgrastim behandelt werden, müssen weniger häufig und weniger lange stationär aufgenommen werden. Ferner benötigen sie weniger Antibiotikagaben verglichen mit Patienten, die sich einer Chemotherapie ohne Zusatzbehandlung unterzogen haben.

Die Behandlung mit Filgrastim verringert die Dauer der febrilen Neutropenie, des Einsatzes von Antibiotika sowie der Hospitalisierung im Anschluss an eine Induktionstherapie bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie signifikant. Das Auftreten von Fieber sowie von dokumentierten Infekten wurde unter diesen Bedingungen nicht reduziert. Bei Patienten mit bereits vor Therapiebeginn tiefen Leukozytenwerten aufgrund reduzierter Markreserven (z.B. nach ausgedehnter Strahlentherapie und/oder nach wiederholten Chemotherapiezyklen) ist die Wirkung von G-CSF noch nicht bewiesen. Bei diesen Patienten kann eine G-CSF-Therapie

die übliche Dosisadaptation der Chemotherapeutika vorläufig nicht ersetzen.

Eine retrospektive europäische Studie untersuchte die Anwendung von G-CSF nach allogener Knochenmarktransplantation bei Patienten mit akuter Leukämie. Diese Studie wies darauf hin, dass bei der Anwendung von G-CSF eine Erhöhung des Risikos von Graft-versus-Host-Disease (GvHD), behandlungsbedingter Mortalität (treatment related mortality, TRM) und Mortalität vorliegt. Bei einer separaten retrospektiven internationalen Studie bei Patienten mit akuter und chronisch-myeloischer Leukämie wurde kein Einfluss auf GvHD, TRM und Mortalität beobachtet. Eine Metaanalyse von allogenen Transplantationsstudien, die Ergebnisse von neun prospektiven randomisierten Studien, acht retrospektiven Studien und einer Fall-kontrollierten Studie beinhaltete, zeigte keinen Einfluss auf das Risiko für eine akute oder chronische GvHD oder eine frühzeitige behandlungsbedingte Mortalität.

Relatives Risiko (95% KI) von Graft-versus-Host-Reaktion (GvHD) und behandlungsbedingter Mortalität (TRM) nach Behandlung mit G-CSF nach Knochenmarktransplantation

Publikation	Zeitraum der Studie	N	Acute Grad I-IV GvHD	Chronische GvHD	TRM
Meta-Analyse (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Europäische retrospektive Studie (2004)	1992-2002 ^b	1709	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Internationale retrospektive Studie (2008)	1995-2000 ^c	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,89; 1,38)	1,26 (0,95; 1,67)

^a Die Analyse beinhaltete Studien, bei denen während dieser Zeit Knochenmarktransplantationen eingeschlossen waren; einige Studien verwendeten GM-CSF (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)

^b Die Analyse beinhaltete Patienten, die in diesem Zeitraum eine Knochenmarktransplantation erhalten hatten

Die Behandlung mit Filgrastim von Kindern oder Erwachsenen mit schwerer chronischer Neutropenie (schwere kongenitale Neutropenie, zyklische Neutropenie, idiopathische Neutropenie) führt zu einer Erhöhung der absoluten Neutrophilenzahl im peripheren Blut und einer Verminderung von Infektionen und den damit zusammenhängenden Folgen. Die Verwendung von Filgrastim bei HIV-Patienten hält die Neutrophilenzahl im Normalbereich, wodurch antivirale Medikamente und/oder andere myelosuppressive Präparate in der üblichen Dosierung verabreicht werden können. Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass bei HIV-Patienten, die mit Filgrastim behandelt werden, die Proliferation des HIV-Virus angeregt wird.

Wie auch bei anderen hämatopoetischen Wachstumsfaktoren beobachtet, zeigt G-CSF *in vitro* einen stimulierenden Effekt auf das Wachstum menschlicher Endothelzellen.

Pharmakokinetik

Absorption

Sowohl nach subkutaner als auch intravenöser Gabe von Filgrastim wurde ein linearer Zusammenhang zwischen der Dosis und der Serumkonzentration von Filgrastim festgestellt. Nach einmaliger Verabreichung von Filgrastim in Dosen zwischen 1,7 und 60,0 µg/kg Körpergewicht (i.v. Kurzinfusion über 30 Minuten) wurden Spitzenkonzentrationen im Serum zwischen 5 und 1840 ng/ml gefunden. Nach s.c. Verabreichung der empfohlenen Dosis wurden Serumkonzentrationen von bis zu 118 ng/ml gemessen, die während eines Zeitraums von 8 bis 16 Stunden oberhalb von 10 ng/ml geblieben sind. Das ermittelte Verteilungsvolumen im Blut lag bei ca. 150 ml/kg.

Elimination

Sowohl nach s.c. als auch nach i.v. Verabreichung folgte die Clearance von Filgrastim einer Kinetik erster Ordnung. Die bestimmte Gesamtkörper-Clearance war 0,8 ml pro Minute und kg. Die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit betrug ca. 3,5 Stunden.

Unter einer Dauerinfusion mit Filgrastim über bis zu 28 Tage bei Patienten nach autologer Knochenmarktransplantation ergaben sich vergleichbare Halbwertszeiten ohne Anzeichen einer Kumulation.

Das pharmakokinetische Profil bei einer Konzentration von 0,90 mg/ml weist einen unbedeutenden, konzentrationsbedingten Unterschied gegenüber den niedrigeren Konzentrationen von 0,6 mg/ml und 0,3 mg/ml auf. Dieser Unterschied hat keinen Einfluss auf das pharmakodynamische Ansprechen insgesamt (gemessen anhand des Ansprechens der Neutrophilen).

Kinetik spezieller Patientengruppen

Patienten mit Nieren- und Leberinsuffizienz

In einer Studie an 12 Patienten mit unterschiedlichen Nierenfunktionsstufen wurden bei Probanden mit Nierenerkrankungen im Endstadium im Vergleich zu gesunden Probanden und Patienten mit mässiger Niereninsuffizienz eine Zunahme von C_{max} und der AUC sowie eine Abnahme des Verteilungsvolumens und der Clearance beobachtet. Da die ANC Mittelwertprofile über die unterschiedlichen Nierenfunktionsstufen, einschliesslich Nierenerkrankungen im Endstadium, ähnlich waren, ist eine Dosisanpassung von Filgrastim bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nicht notwendig. Die Resultate einer Studie an 12 Patienten mit Beeinträchtigung der Leberfunktion zeigen, dass die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik von Filgrastim bei Probanden mit eingeschränkter Leberfunktion und Gesunden ähnlich sind. Daher ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht notwendig.

Präklinische Daten

Bei bestimmten malignen Zellen wurde die Expression von Rezeptoren für G-CSF (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor) nachgewiesen. Die Möglichkeit, dass Filgrastim bei manchen Tumortypen als Wachstumsfaktor wirkt, ist nicht auszuschliessen.

Das karzinogene Potenzial von Filgrastim ist nicht untersucht worden. Filgrastim induzierte weder bei Vorliegen noch bei Fehlen eines arzneimittel-metabolisierenden Enzymsystems Genmutationen in Bakterien. Filgrastim hatte keine beobachtbare Wirkung auf die Fertilität männlicher oder weiblicher Ratten oder deren Trächtigkeitsverlauf bei Dosierungen bis zu 500 mcg/kg.

Sonstige Hinweise

Inkompatibilitäten

Accofil sollte nicht mit Kochsalzlösung verdünnt werden. Bezüglich der Kompatibilität von Accofil mit Kunststoffen nach Verdünnen zur Infusion siehe «Hinweise für die Handhabung».

Haltbarkeit

Accofil Fertigspritzen sind nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht gebrauchte Restlösung ist zu verwerfen. Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit EXP bezeichneten Datum verwendet werden.

Besondere Lagerungshinweise

Im Kühlschrank (2-8 °C) lagern. Sollte Accofil versehentlich Temperaturen unter dem Gefrierpunkt ausgesetzt sein, hat dies keine nachteiligen Auswir-

КОПІЯ ВІРНА

kungen auf die Stabilität des Präparates.
 Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.
 In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
 Im Rahmen der Haltbarkeit kann das Arzneimittel aus dem Kühlschrank genommen und einmalig über einen Zeitraum von bis zu 15 Tagen bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) gelagert werden. Nach Ablauf dieses Zeitraums darf das Arzneimittel nicht wieder in den Kühlschrank zurückgelegt werden und muss entsorgt werden.

Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Infusionslösung wurde für 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

Hinweise für die Handhabung

Hinweise zur Verdünnung von Accofil zur Infusion

Accofil kann bei Bedarf mit 5%iger Glukoselösung für Injektionszwecke verdünnt werden. Aus der verdünnten Lösung heraus kann Filgrastim an Glas oder Kunststoffe adsorbiert werden. Nach vorschriftsmässiger Verdünnung zur Infusion ist die Lösung jedoch mit Glas und mit Kunststoffen wie Polyvinylchlorid, Polypropylen sowie Copolymerisaten aus Polyäthylen und Polypropylen kompatibel. Beträgt die Konzentration von Filgrastim nach Verdünnung weniger als 1,5 Mio.E. (15 µg) pro ml Infusionslösung, so sollte Humanalbumin (Endkonzentration 2 mg Albumin/ml Infusionslösung) zugesetzt werden.

Verdünnungsbeispiel: Beträgt das angestrebte Volumen der verdünnten Lösung 20 ml, der Gehalt an Filgrastim darin aber weniger als 30 Mio.E. (300 µg), so sollten 0,2 ml einer 20%igen Humanalbuminlösung zugesetzt werden. Accofil sollte jedoch keinesfalls auf eine Konzentration unter 0,2 Mio.E. (2 µg) pro ml Infusionslösung verdünnt werden. Accofil enthält kein Konservierungsmittel: Wegen des möglichen Risikos einer mikrobiellen Kontamination sind Accofil Fertigspritzen nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Zulassungsnummer
 66715 (Swissmedic).

Packungen

Accofil 30:
 Fertigspritzen zu 0,5 ml Injektionslösung: 5 [A]
 Accofil 48:
 Fertigspritzen zu 0,5 ml Injektionslösung: 5 [A]

Zulassungsinhaberin
 Accord Healthcare AG, 4103 Bottmingen

Stand der Information
 Mai 2019.

AW-QA-1858-00

PM14048

КОPIЯ ВІРНА
