

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Accofil 30 MU/0,5 ml injektio-/infuusioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml liuosta sisältää 60 miljoonaa yksikköä (MU) (vastaa 600 mikrogrammaa [μg]) filgrastiimia.

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 30 MU (vastaa 300 mikrogrammaa) filgrastiimia 0,5 ml:ssa injektio- tai infuusionestettä.

Filgrastiimi on yhdistelmä-DNA-tekniikan avulla *Escherichia coli* –bakteereissa (BL21) tuotettu rekombinantti metionylöity ihmisen granulosityttikasvutekijä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi ml liuosta sisältää 50 mg sorbitolia (E420).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio- tai infuusioneste, liuos

Kirkas, väritön liuos

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Accofil on tarkoitettu neutropenian keston lyhentämiseen ja kuumeisen neutropenian ilmaantuvuuden vähentämiseen potilailla, jotka saavat vakiintunutta solunsalpaajahoitoa pahanlaatuisen kasvaimen hoitoon (lukuun ottamatta kroonista myelooista leukemiaa ja myelodysplastisia oireyhtymiä), sekä neutropenian keston lyhentämiseen potilailla, joille myeloablatiivisen hoidon jälkeen tehdään luuytimensiirto ja joilla pitkittyneen vaikean neutropenian riski katsotaan suurentuneeksi. Accofil-valmisteen teho ja turvallisuus on solunsalpaajahoitoa saavilla aikuisilla ja lapsilla samankaltainen.

Accofil on tarkoitettu perifeerisen veren kantasolujen (PBPC) mobilisoimiseen.

Accofil-valmistetta voidaan käyttää pitkäaikaisesti vaikeaa synnynnäistä, syklistä tai idiopaattista neutropeniaa sairastavilla aikuis- ja lapsipotilailla, joilla absoluuttinen neutrofiilien määrä (ANC) on $\leq 0,5 \times 10^9/l$ ja joilla on esiintynyt vakavia tai toistuvia infektioita, silloin kun pyritään nostamaan neutrofiilien määrää ja vähentämään infektioihin liittyvien tapahtumien ilmaantuvuutta ja lyhentämään niiden kestoja.

Accofil on tarkoitettu pitkään jatkuvan neutropenian (absoluuttinen neutrofiilien määrä, $\text{ANC} \leq 1,0 \times 10^9/l$) hoitoon pyrittäessä vähentämään bakteeri-infektion riskiä potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio, silloin kun muut neutropenian hoitovaihtoehdot eivät sovi..

4.2 Annostus ja antotapa

Accofil-hoitoa saa antaa ainoastaan yhteistyössä sellaisten onkologiaan perehtyneiden yksiköiden kanssa, joilla on kokemusta granulosityttikasvutekijöillä (G-CSF) toteutetusta hoidosta sekä hematologiasta ja joilla on tarvittavat diagnostiset valmiudet. Mobilisaatio- ja afereesitoimenpiteet on suoritettava yhteistyössä sellaisten onkologiaan ja hematologiaan perehtyneiden yksiköiden kanssa, joilla on riittävä alan kokemus ja joissa hematopoeettisten esisolujen seuranta voidaan suorittaa asianmukaisesti.

Annostus

Vakiintunut solunsalpaajahoido

Filgrastiimin suositusannos on 0,5 MU/kg/vrk (5 mikrogrammaa/kg/vrk). Ensimmäisen Accofil-annoksen saa antaa aikaisintaan 24 tunnin kuluttua solunsalpaajahoidon antamisesta. Satunnaistetuissa kliinisisä tutkimuksissa on käytetty ihon alle (subkutaanisesti) annettavaa annosta 230 mikrogrammaa/m²/vrk (4,0-8,4 mikrogrammaa/kg/vrk).

Päivittäistä filgrastiimiannostelua on jatkettava, kunnes odotettu neutrofiilien pohjalukema on ohitettu ja neutrofiilien määrä on palautunut normaalitasolle. Pahanlaatuisten kiinteiden kasvainten, lymfoomien ja lymfaattisten leukemioiden hoitoon annetun vakiintuneen solunsalpaajahoidon jälkeen voi neutrofiilimäärän normalisoimiseksi tarvittava filgrastiimihoito kestää jopa 14 vuorokautta. Akuutin myeloosin leukemian induktio- ja jatkohoidon (konsolidaatio) jälkeen filgrastiimihoito saattaa kestää huomattavasti pidempään (jopa 38 vuorokautta) riippuen käytetystä solunsalpaajahoidosta, sen annoksesta ja annosaikataulusta.

Solunsalpaajahoidoa saavilla potilailla on tyypillisesti havaittavissa ohimenevää neutrofiilimäärän nousua 1-2 vuorokauden kuluttua filgrastiimihoidon aloituksesta. Pitkäaikaisen terapeuttisen vasteen saavuttamiseksi filgrastiimihoitoa ei kuitenkaan pidä keskeyttää, ennen kuin odotettu pohjalukema on ohitettu ja neutrofiilien määrä on palautunut normaalille tasolle. Filgrastiimihoidon keskeyttämistä ennakaisesti eli ennen odotettua neutrofiilien pohjalukemaa ei suositella.

Myeloablatiivisen hoidon jälkeen luuytimensiirron saaneet potilaat

Filgrastiimin suositeltu aloitusannos on 1,0 MU/kg/vrk (10 mikrogrammaa/kg/vrk). Ensimmäinen filgrastiimiannos on annettava vähintään 24 tuntia sytotoksisen kemoterapian jälkeen, ja vähintään 24 tunnin kuluttua luuytimensiirrosta.

Kun neutrofiilien pohjalukema on ohitettu, filgrastiimin vuorokausiannosta on muutettava neutrofiilivasteen mukaan seuraavasti:

Neutrofiilien määrä	Filgrastiimiannoksen muutos
> 1,0 x 10 ⁹ /l kolmena peräkkäisenä päivänä	Vähennä annokseen 0,5 MU/kg/vrk (5 µg/kg/vrk)
Jos ANC pysyy > 1,0 x 10 ⁹ /l kolmena seuraavana päivänä	Keskeytä filgrastiimihoito
Jos ANC laskee arvoon < 1,0 x 10 ⁹ /l hoitojakson aikana, filgrastiimiannosta pitää jälleen asteittain nostaa edellä mainittujen ohjeiden mukaan	

ANC = absoluuttinen neutrofiilien määrä

Perifeerisen veren kantasolujen (PBPC) mobilisaatiopotilailla, jotka saavat myelosuppressiivista tai myeloablatiivista hoitoa ja sen jälkeen autologisen PBPC-siirron

Filgrastiimin suositusannos PBPC-mobilisaatioon yksin käytettynä on 1,0 MU/kg/vrk (10 µg/kg/vrk) 5-7 peräkkäisenä päivänä. Leukaferesin ajankohta: 1–2 leukaferesiin päivinä 5 ja 6, mikä yleensä riittää. Muissa tapauksissa saatetaan tarvita useampia leukafereseja. Filgrastiimin antoa jatketaan viimeiseen leukaferesiin asti.

Filgrastiimin suositusannos PBPC-mobilisaatioon myelosuppressiivisen solunsalpaajahoidon jälkeen on 0,5 MU (5 µg)/kg/vrk päivittäin heti ensimmäisestä päivästä alkaen solunsalpaajahoidon päättymisen jälkeen, siihen saakka kunnes odotettu neutrofiilien pohjalukema on ohitettu ja neutrofiilien määrä on palautunut normaalitasolle. Leukaferesi pitää suorittaa ajankohtana, jolloin ANC nousee arvosta $< 0,5 \times 10^9/l$ arvoon $> 5,0 \times 10^9/l$. Potilaille, joille ei ole aiemmin annettu mittavaa solunsalpaajahoidoa, riittää yleensä yksi leukaferesi. Muissa tilanteissa suositellaan useampia leukafereseja.

PBPC-mobilisaatioon terveillä luovuttajilla ennen allogeenista PBPC-siirtoa

Terveiden luovuttajien PBPC-mobilisaatiossa filgrastiimia annetaan 1,0 MU (10 µg)/kg/vrk 4-5 peräkkäisenä päivänä. Leukaferesi aloitetaan 5. päivänä ja sitä jatketaan tarvittaessa 6. päivänä, jotta saadaan kerättyä 4×10^6 CD34⁺-solua vastaanottajan painokiloa kohti.

Potilailla, joilla on vaikea krooninen neutropenia (SCN)

Synnynnäinen neutropenia:

Suosittelun aloitusannos on 1,2 MU (12 µg)/kg/vrk kerta-annoksena tai jaettuna useampaan annokseen.

Idiopaattinen tai syklinen neutropenia:

Suosittelun aloitusannos on 0,5 MU (5 µg)/kg/vrk kerta-annoksena tai jaettuna useampaan annokseen.

Annoksen sovittaminen: Filgrastiimia annetaan päivittäin pistoksena ihon alle, kunnes neutrofiilien määrä saadaan nousemaan ja pysymään arvossa $> 1,5 \times 10^9/l$. Kun vaste on saavutettu, pienin tehokas annos tämän vasteen ylläpitämiseksi on selvitettävä. Riittävän suuren neutrofiilimäärän ylläpitäminen vaatii pitkäaikaista päivittäistä annosta. Aloitusannos voidaan joko kaksinkertaistaa tai puolittaa 1-2 viikon hoidon jälkeen potilaan vasteen mukaan. Myöhemmin annosta voidaan sovittaa yksilöllisen vasteen mukaan 1-2 viikon välein niin, että neutrofiilien keskimääräinen määrä saadaan pysymään välillä $1,5 \times 10^9/l$ ja $10 \times 10^9/l$. Annoksen suurentaminen nopeammassa tahdissa saattaa tulla kysymykseen vakavia infektoita sairastavilla potilailla. Kliinisissä tutkimuksissa 97 %:lla hoitoon reagoineista potilaista täydellinen vaste saavutettiin annoksella ≤ 24 µg/kg/vrk. Filgrastiimin turvallisuutta pitkäaikaisessa käytössä vaikeaa kroonista neutropeniaa sairastavilla potilailla ei ole osoitettu 24 µg/kg/vrk ylittävillä annoksilla.

HIV-infektiopotilailla

Neutropenian korjaaminen:

Filgrastiimin suositeltu aloitusannos on 0,1 MU (1 µg)/kg/vrk päivittäin ja annosta voidaan titrata enintään annokseen 0,4 MU (4 µg)/kg/vrk kunnes normaali neutrofiilien määrä on saavutettu ja sitä voidaan ylläpitää (ANC $> 2,0 \times 10^9/l$). Kliinisissä tutkimuksissa yli 90 % potilaista reagoi hoitoon näillä annoksilla ja neutropenian korjautumiseen kulunut mediaaniaika oli 2 vuorokautta.

Pienellä osalla potilaita (< 10 %) neutropenian korjaamiseksi tarvittiin suurempia annoksia, jopa 10 MU (10 µg)/kg/vrk.

Normaalin neutrofiilimäärän ylläpito:

Kun neutropenia on saatu korjatuksi, pienin tehokas annos normaalin neutrofiilimäärän ylläpitämiseksi on selvitettävä. Aloitusannokseksi suositellaan 30 MU/vrk (300 µg)/vrk joka toinen päivä. Annoksen sovittaminen edelleen voi olla tarpeen, jotta potilaan ANC saadaan pysymään arvossa $> 2,0 \times 10^9/l$. Kliinisissä tutkimuksissa tarvittiin annos 30 MU/vrk (300 µg)/vrk 1-7 päivänä viikossa, jotta ANC saatiin pysymään arvossa $> 2,0 \times 10^9/l$, ja antotiheyden mediaani oli 3 päivänä viikossa. ANC-arvon ylläpitäminen arvossa $> 2,0 \times 10^9/l$ saattaa vaatia pitkäaikaista hoitoa.

lääkäät potilaat

Filgrastiimilla tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin on osallistunut pieni määrä iäkkäitä potilaita, mutta tässä potilasryhmässä ei ole suoritettu varsinaisia tutkimuksia, joten erityisiä annossuosituksia ei

voida antaa.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Filgrastiimilla suoritettut tutkimukset potilailla, joiden munuaisten tai maksan toiminta oli vaikeasti heikentynyt, osoittivat, että filgrastiimin farmakokineettinen ja farmakodynaaminen profiili on näillä potilailla samankaltainen kuin terveillä henkilöillä. Annosta ei tarvitse muuttaa näissä tapauksissa.

Vaikean kroonisen neutropenian ja syövän hoito pediatriisilla potilailla

Vaikeaa kroonista neutropeniaa koskevaan tutkimusohjelmaan osallistuneista potilaista 65 % oli alle 18-vuotiaita. Hoidon teho oli selvä tässä ikäryhmässä, jossa useimmat potilaat sairastivat synnynnäistä neutropeniaa. Vaikeaan krooniseen neutropeniaan hoitoa saaneiden pediatristen potilaiden turvallisuusprofiileissa ei ollut eroja.

Pediatriisilla potilailla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella filgrastiimin turvallisuus ja teho ovat samankaltaiset sekä solunsalpaajahoitoa saavilla aikuisilla että lapsilla.

Pediatristen potilaiden annostussuositukset ovat samat kuin myelosuppressiivista solunsalpaajahoitoa saavien aikuisten.

Antotapa

Vakiintunut solunsalpaajahoito

Filgrastiimia voidaan antaa päivittäin subkutaanisena pistoksena ihon alle tai päivittäin 30 minuutin pituisena infuusiona laskimoon. Lisäohjeet laimennuksesta glukoosi-infuusioliuoksella 50 mg/ml (5 %) ennen infuusiota ks. kohta 6.6. Useimmissa tapauksissa subkutaaninen anto on suositeltavinta. Eräissä kerta-annoksilla tehdyssä tutkimuksessa on saatu näyttöä siitä, että lääkkeen antaminen laskimoon saattaa lyhentää vaikutuksen kestoa. Tämän löydöksen kliininen merkitys toistuvien annosten yhteydessä on epäselvä. Antoreitti on valittava yksilöllisesti kliinisen tilanteen perusteella.

Myeloablatiivisen hoidon jälkeen luuytimensiirron saaneet potilaat

Filgrastiimi annetaan 30 minuutin pituisena lyhyenä infuusiona laskimoon tai 24 tunnin pituisena jatkuvana infuusiona ihon alle tai laskimoon. Molemmissa tapauksissa filgrastiimi laimennetaan 20 ml:lla glukoosi-infuusioliuosta 50 mg/ml (5 %). Lisäohjeet laimennuksesta glukoosi-infuusioliuoksella 50 mg/ml (5 %) ennen infuusiota ks. kohta 6.6.

Potilailla, joilla on PBPC-mobilisaatio

Filgrastiimi PBPC-mobilisaatioon yksin käytettynä:

Filgrastiimia voidaan antaa 24 tunnin pituisena jatkuvana infuusiona ihon alle tai pistoksena ihon alle. Filgrastiimi-infusiota on laimennettava 20 ml:lla 5-prosenttista glukoosi-infuusioliuosta (ks. kohta 6.6.).

Filgrastiimi PBPC-mobilisaatioon myelosuppressiivisen solunsalpaajahoidon jälkeen:
Filgrastiimi on annettava pistoksena ihon alle.

PBPC-mobilisaatioon terveillä luovuttajilla ennen allogeenista PBPC-siirtoa

Filgrastiimi on annettava pistoksena ihon alle.

Potilailla, joilla on vaikea krooninen neutropenia

Synnynnäinen, idiopaattinen tai syklinen neutropenia: filgrastiimi on annettava pistoksena ihon alle.

HIV-infektiopotilailla

Neutropenian korjaamiseen ja normaalin neutrofiilimäärän ylläpitoon potilailla, joilla on HIV-infektio, filgrastiimi annetaan ihon alle.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset ja varotoimet kaikissa käyttöaiheissa

Filgrastiimia ei pidä käyttää solunsalpaajahoidon annostuksen suurentamiseen yli vakiintuneiden annostussuositusten.

Filgrastiimia ei pidä antaa potilaille, joilla on vaikea synnynnäinen neutropenia ja joille kehitty leukemia tai joilla on merkkejä leukeemisesta kehityksestä.

Yliherkkyys

Ensimmäisen tai seuraavien hoitokertojen aikana ilmennyt yliherkkyttä, anafylaktiset reaktiot mukaan lukien, on raportoitu esiintyneen filgrastiimihoidon saaneilla potilailla. Filgrastiimi on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla on kliinisesti merkittävä yliherkkyys. Filgrastiimia ei saa antaa potilaille, joilla on aiemmin esiintynyt filgrastiimi- tai pegfilgrastiimiyliherkkyttä.

Immunogeenisuus

Kaikkien terapeuttisten proteiinien tavoin on olemassa immunogeenisuuden mahdollisuus. Vasta-aineiden muodostuminen filgrastiimia vastaan on yleensä vähäistä. Sitovia vasta-aineita esiintyy odotetusti kaikkien biologisten lääkeaineiden tavoin. Tähän mennessä niiden ei ole kuitenkaan havaittu vaikuttavan neutraloivasti.

Varotoimet akuuttia myelooista leukemiaa (AML) sairastavilla potilailla

Pahanlaatuinen solukasvu

G-CSF voi edistää myelooisten solujen kasvua *in vitro*, ja samankaltaisia vaikutuksia saattaa olla havaittavissa eräissä ei-myelooisissa soluissa *in vitro*.

Myelodysplastinen oireyhtymä tai krooninen myeloinen leukemia

Filgrastiimin turvallisuutta ja tehoa ei ole vahvistettu myelodysplastista oireyhtymää tai kroonista myelogeenisia leukemiaa sairastavilla potilailla. Siksi nämä sairaudet eivät ole filgrastiimin käyttöaiheita. Erityisen tärkeää on erottaa kroonisen myelooisen leukemian blastitransformaatio akuutista myelooisesta leukemiasta.

Akuutti myeloinen leukemia

Koska filgrastiimin turvallisuudesta ja tehosta sekundaarista akuuttia myelooista leukemiaa (AML) sairastavien potilaiden hoidossa on vain vähän tietoa, näissä tapauksissa filgrastiimin käytössä on syytä noudattaa varovaisuutta. Filgrastiimin turvallisuutta ja tehoa ei ole vahvistettu *de novo* akuutin myelooisen leukemian (AML) hoidossa alle 55-vuotiailla potilailla, joilla sytogenetiikka on hyvä [t (8; 21), t (15; 17) ja inv (16)].

Muut varotoimet

Osteoporoosi

Luun tiheyden seuranta voi olla aiheellista osteoporoottisilla potilailla, jotka saavat filgrastiimihoidon keskeytyksettä yli 6 kuukauden ajan.

Keuhkoihin kohdistuvat haittavaikutukset

G-CSF-kasvutekijän antamisen jälkeen on ilmoitettu esiintyneen keuhkoihin kohdistuneita

haittavaikutuksia, erityisesti interstitiaali-pneumoniaa. Näiden vaikutusten vaara saattaa olla suurempi potilailla, joilla on esiintynyt hiljattain keuhkoinfiltraatteja tai keuhkokuumetta. Keuhko-oireiden, kuten yskän, kuumeen ja hengenahdistuksen, ilmaantuminen yhdessä radiologisten keuhkoinfiltraattilöydösten ja heikentyneen keuhkojen toiminnan kanssa saattaa olla aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymän (ARDS) ensi merkki. Tällaisissa tapauksissa filgrastiimin käyttö on lopetettava ja potilasta on hoidettava asianmukaisesti.

Kapillaarivuoto-oireyhtymä

Kapillaarivuoto-oireyhtymää on havaittu granulosityttikasvutekijöiden antamisen jälkeen, ja luonteenomaista sille on hypotensio, hypoalbuminemia, turvotus ja hemokonsentraatio. Jos potilaalle kehittyy kapillaarivuoto-oireyhtymän oireita, on hänen tilaansa seurattava tarkoin ja annettava oireenmukaista hoitoa, tarvittaessa myös tehohoitoa (ks. kohta 4.8).

Glomerulonefriitti

Filgrastiimia ja pegfilgrastiimia saaneilla potilailla on raportoitu glomerulonefriittia. Yleensä glomerulonefriittitapahtumat ovat korjautuneet annoksen pienentämisen tai filgrastiimi- ja pegfilgrastiimihoidon lopettamisen jälkeen. Virtsa-analysien seuranta suositellaan.

Varotoimet syöpäpotilailla

Splenomegalia ja pernan repeäminen

Splenomegaliaa ja pernan repeämistä on raportoitu esiintyneen melko harvoin filgrastiimin annon jälkeen. Joissakin tapauksissa pernan repeämä on aiheuttanut kuoleman. Filgrastiimia saavat potilaat, joilla esiintyy kipua vasemmalla ylävatsassa ja/tai olkapään kärjessä, on tutkittava suurentuneen pernan tai pernan repeämän varalta. Filgrastiimiannoksen pienentämisen on havaittu hidastavan pernan suurentumista tai pysäyttävän sen vaikeaa kroonista neutropeniaa sairastavilla potilailla. Pernalpoisto jouduttiin tekemään 3 %:lle potilaista.

Leukosytoosi

Yli 0,3 MIU/kg/vrk (3 mikrogrammaa/kg/vrk) filgrastiimia saaneista potilaista alle 5 %:lla on havaittu veren valkosolujen määrän nousua $\geq 100 \times 10^9/l$. Tämänasteisesta leukosytoosista suoraan johtuvia haittavaikutuksia ei ole ilmoitettu esiintyneen. Vaikeaan leukosytoosiin liittyvien mahdollisten riskien vuoksi veren valkosolujen määrä on kuitenkin mitattava säännöllisin väliajoin filgrastiimihoidon aikana. Jos valkosolujen määrä odotetun pohjalukeman jälkeen ylittää $50 \times 10^9/l$, filgrastiimin käyttö pitää lopettaa välittömästi. PBPC-mobilisaatiossa filgrastiimin käyttö pitää kuitenkin lopettaa tai annostusta pienentää vasta, jos valkosolujen määrä nousee $> 70 \times 10^9/l$.

Suurennettuihin solunsalpaaja-annoksiin liittyvät riskit

Erityistä varovaisuutta on syytä noudattaa hoidettaessa potilaita suurilla solunsalpaaja-annoksilla, sillä näyttöä parantuneesta tuumorivasteesta ei ole ja lisäksi suuremmat solunsalpaaja-annokset saattavat johtaa lisääntyneeseen toksisuuteen, mukaan lukien sydämeen, keuhkoihin, hermostoon ja ihoon kohdistuvat vaikutukset (ks. kyseisten solunsalpaajien lääkemääräystiedot).

Solunsalpaajahoidon vaikutus punasoluihin ja verihiutaleisiin

Filgrastiimihoito ei yksinään estä myelosuppressiivisen solunsalpaajahoidon aiheuttamaa trombositopeniaa eikä anemiaa. Mahdollisuus suurempiannoksisen solunsalpaajahoidon antamiseen (esim. solunsalpaajahoidon toteutuminen suurimmilla suositelluilla annoksilla) saattaa johtaa suurentuneeseen trombositopenian ja anemian riskiin. Trombosyyttien ja hematokriitin säännöllistä seuranta suositellaan. Erityistä varovaisuutta on noudatettava niillä potilailla, jotka saavat tunnetusti vaikeaa trombositopeniaa aiheuttavia solunsalpaajia joko yksinään tai yhdistelmähoitona.

Filgrastiimilla mobilisoitujen PBPC-solujen käytön on osoitettu vähentävän myelosuppressiivisen tai myeloablatiivisen solunsalpaajahoidon aiheuttaman trombositopenian syvyyttä ja lyhentävän sen kesto.

Muut varotoimet

Filgrastiimin vaikutuksia ei ole tutkittu potilailla, joiden myelooisten kantasolujen määrä on huomattavasti pienentynyt. Filgrastiimi vaikuttaa ensisijaisesti neutrofiilien esiasteisiin (prekursoreihin) ja suurentaa siten neutrofiilien määrää. Neutrofiilivaste saattaa siksi olla heikentynyt potilailla, joilla esiasteiden määrä on pienentynyt (esim. laaja-alaisen sädehoidon tai solunsalpaajahoidon jälkeen tai potilailla, joilla on luuytimeen levinnyt kasvain).

Vaskulaarisia häiriöitä, kuten veno-okklusiivinen sairaus ja nestetilavuuden häiriöt, on ilmoitettu esiintyneen satunnaisesti potilailla, jotka ovat saaneet suuriannoksista solunsalpaajahoitoa ja sen jälkeen autologisen luuytimensiirron.

Käänteishyljintäreaktiota (GvHD) ja kuolemantapauksia on raportoitu, kun granulosityttikasvutekijää (G-CSF) on annettu allogeenisen luuytimensiirron jälkeen (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Kasvutekijähoidosta aiheutuvaan luuytimen hematopoeettisen aktiivisuuden lisääntymiseen on liittynyt ohimeneviä positiivisiä löydöksiä luuston kuvantamistutkimuksissa. Tämä on otettava huomioon luuston kuvantamistuloksia tulkittaessa.

Varotoimet PBPC-mobilisaatiossa

PBPC-mobilisaatio

Kahden suositellun mobilisaatiomenetelmän välillä (filgrastiimi yksinään tai yhdessä myelosuppressiivisen solunsalpaajahoidon kanssa) ei ole suoritettu prospektiivisiä, satunnaistettuja vertailututkimuksia samalla potilaspopulaatiolla. Potilaiden välinen vaihtelu ja CD34⁺-solujen määritysmenetelmissä havaittava vaihtelu tekevät vertailun eri tutkimusten välillä vaikeaksi. Optimaalisen menetelmän suosittelu on siksi vaikeata. Mobilisaatiomenetelmää valittaessa on yksittäisen potilaan kohdalla otettava huomioon hoidon kokonaistavoitteet.

Aiempi altistus sytotoksisille aineille

Potilailla, jotka ovat aiemmin läpikäyneet erittäin laajamittaisen myelosuppressiivisen hoidon, PBPC-mobilisaatio ei välttämättä ole riittävä edes pienimmän suositellun solumäärän ($2,0 \times 10^6$ CD34⁺-solua/kg) keräämiseksi, ja näillä potilailla toipuminen trombosytopeniasta saattaa samoin jäädä hitaammaksi.

Eräillä sytotoksisilla aineilla on toksisia vaikutuksia erityisesti hematopoeettiseen progenitorivarastoon, ja ne saattavat vaikuttaa haitallisesti mobilisaatioon. Tällaisten aineiden, kuten melfalaanin, karmustiinin (BCNU:n) ja karboplatiinin, pitkäaikainen käyttö ennen progenitorimobilisaatiota voi vähentää kerättyjen esisolujen määrää. Melfalaanin, karboplatiinin tai karmustiinin käytön yhdessä filgrastiimin kanssa on kuitenkin osoitettu olevan tehokas yhdistelmä progenitorimobilisaatiossa. PBPC-siirtoa suunniteltaessa kantasolumobilisaatio on suositeltavaa sijoittaa hoidon alkuvaiheeseen. Näillä potilailla mobilisoitujen progenitorisolujen määrään on syytä kiinnittää erityistä huomiota jo ennen suuriannoksisen solunsalpaajahoidon aloittamista. Jos kerättyjen solujen määrä edellä mainitulla tavalla mitattuna on riittämätön, on harkittava vaihtoehtoisia hoitomuotoja, jotka eivät vaadi progenitorisolutukea.

Progenitorisolusaannin määrän arviointi

Arvioitaessa filgrastiimilla hoidetuilta potilailta kerättyjen progenitorisolujen määrää pitää määritysmenetelmään kiinnittää erityistä huomiota. Virtausytometriamenetelmällä mitattu CD34⁺-solujen määrä vaihtelee käytetyn metodin mukaan, ja siksi muissa laboratorioissa suoritetuista tutkimuksista saatuja suositusarvoja on tulkittava varoen.

Tilastollisen analyysin perusteella takaisin annettujen CD34⁺-solujen määrän ja suuriannoksisen solunsalpaajahoidon jälkeen saavutetun trombosyyttisen lisääntymisnopeuden välillä on monimutkainen mutta jatkuva riippuvuussuhde.

Suosittelun kerättyjen CD34⁺-solujen vähimmäismäärä $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺-solua/kg perustuu julkaistuihin tutkimuksiin, joissa tällä määrällä on saatu aikaan riittävä hematologinen toipuminen. Toipuminen näyttää nopeutuvan kerättyjen solujen määrän ylittäessä vähimmäismäärän ja hidastuvan, kun määrä on pienempi.

Varotoimenpiteet terveiden luovuttajien perifeerisen veren kantasolujen mobilisaatioissa

PBPC-mobilisaatiosta ei ole suoraa kliinistä hyötyä terveille luovuttajille, ja sitä saa harkita vain allogeenista kantasolusiirtoa varten.

PBPC-mobilisaatiota saa harkita vain sellaisilla luovuttajilla, jotka täyttävät normaalit kantasolujen luovutuksen kliiniset ja laboratoriokriteerit. Erityistä huomiota on syytä kiinnittää hematologisiin arvoihin ja infektioauteihin. Filgrastiimin turvallisuutta ja tehoa ei ole selvitetty alle 16-vuotiailla eikä yli 60-vuotiailla terveillä luovuttajilla.

Trombosytopenia

Trombosytopeniaa on raportoitu esiintyneen hyvin yleisesti filgrastiimia saavilla potilailla. Siksi trombosyyttien määrää on seurattava huolellisesti.

Filgrastiimin annon ja leukafereesin jälkeen 35 %:lla tutkituista henkilöistä todettiin ohimenevää trombosytopeniaa (trombosyyttien määrä $< 100 \times 10^9/l$). Kahdessa näistä tapauksista trombosyyttien määrän ilmoitettiin olleen $< 50 \times 10^9/l$, minkä katsottiin johtuneen leukafereesista. Jos leukafereeseja tarvitaan useampia kuin yksi, on kiinnitettävä erityistä huomiota luovuttajiin, joiden trombosyyttiarvo ennen leukafereesia on $< 100 \times 10^9/l$; afareesia ei yleensä pidä tehdä, jos trombosyyttien määrä on $< 75 \times 10^9/l$.

Leukafereesia ei pidä tehdä luovuttajille, jotka saavat antikoagulanttihoitoa tai joilla on todettu hemostaasin häiriöitä. Filgrastiimin käyttö on lopetettava tai annostusta pienennettävä, jos valkosolujen määrä ylittää $> 70 \times 10^9/l$. G-CSF-kasvutekijää PBPC-mobilisaatioon saavia luovuttajia on tarkkailtava, kunnes hematologiset arvot ovat normalisoituneet.

Terveillä luovuttajilla on G-CSF-kasvutekijän käytön jälkeen havaittu ohimeneviä sytogeneettisiä muutoksia. Näiden muutosten merkitystä ei tunneta. Pahanlaatuisen myelooisen kloonin kehittymisen riskiä ei kuitenkaan voida sulkea pois. Afereesin suorittavaa tahoja suositellaan pitämään systemaattisesti kirjaa kantasolujen luovuttajista vähintään 10 vuoden ajan turvallisuuden pitkäaikaisen seurannan varmistamiseksi.

Terveillä luovuttajilla ja potilailla on G-CSF-kasvutekijän antamisen jälkeen esiintynyt yleisesti splenomegaliaa, joka on kuitenkin yleensä ollut oireetonta, ja pernan repeämiä on todettu melko harvoin. Pernal repeämä on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan. Pernal kokoa on siksi seurattava tarkoin (esim. kliinisellä tutkimuksella tai ultraäänitutkimuksella). Pernal repeämisen mahdollisuus on otettava huomioon, jos luovuttaja ja/tai potilas valittaa kipua vasemmalla ylävatsassa tai olkapään kärjessä.

Terveillä luovuttajilla on todettu yleisesti dyspneaa ja melko harvoin keuhkoihin kohdistuneita haittatapahtumia (veriyskää, keuhkoverenvuotoa, keuhkoinfiltraatteja ja hypoksiaa). Jos keuhko-oireita todetaan tai epäillään, on harkittava filgrastiimihoidon lopettamista ja annettava asianmukaista hoitoa.

Varotoimenpiteet filgrastiimilla mobilisoitujen allogeenisten PBPC-siirteiden vastaanottajilla

Tämänhetkiset tiedot osoittavat, että allogeenisen PBPC-siirteen ja vastaanottajan väliset immunologiset interaktiot voivat liittyä akuutin ja kroonisen GvHD:n riskin suurenemiseen luuytimen siirtoon verrattuna.

Varotoimet vaikeaa kroonista neutropeniaa sairastavilla potilailla

Veriarvot

Trombosytopeniaa on raportoitu esiintyneen yleisesti filgrastiimia saavilla potilailla. Trombosyyttien määrää on seurattava huolellisesti varsinkin filgrastiimihoidon ensimmäisten viikkojen aikana. Filgrastiimihoidon väliaikaista keskeyttämistä tai annoksen pienentämistä on syytä harkita niillä potilailla, joilla ilmenee trombosytopeniaa eli joilla trombosyyttien määrä on jatkuvasti $< 100\ 000/\text{mm}^3$.

Lisäksi esiintyy muita veriarvomuutoksia, kuten anemiaa ja ohimenevää myelooisten progenitorisolujen lisääntymistä, mikä edellyttää solumäärien tarkkaa seuranta.

Transformaatio leukemiaksi tai myelodysplastiseksi oireyhtymäksi

Vaikea krooninen neutropenia täytyy diagnosoida huolellisesti, jotta se voidaan erottaa muista hematopoeettisista häiriöistä, kuten aplastisesta anemiasta, myelodysplasiasta ja myelooisesta leukemiasta. Ennen hoidon aloittamista potilaalta pitää tutkia täydellinen verenkuvamukaan lukien valkosolujen erittelylaskenta ja trombosyyttiarvo, ja lisäksi on tutkittava luuytimen morfologia ja karyotyyppi.

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, jotka sairastivat vaikeaa kroonista neutropeniaa ja saivat filgrastiimihoidon, myelodysplastisen oireyhtymän ja leukemian esiintymistiheys oli pieni (noin 3 %). Tämä havainto on tehty vain synnynnäistä neutropeniaa sairastavilla potilailla. Myelodysplastinen oireyhtymä ja leukemia ovat synnynnäisen neutropenian luonnollisia komplikaatioita, ja niiden syy-yhteys filgrastiimihoidon on epävarma. Arviolta 12 %:lla potilaista, joiden sytogeneettinen tila oli lähtötilanteessa normaali, havaittiin tavanomaisissa uusintatarkastuksissa sytogeneettisiä poikkeamia, mukaan lukien monosomia 7. Filgrastiimihoidon jatkamisen riskit ja hyödyt on arvioitava huolellisesti niillä vaikeaa kroonista neutropeniaa sairastavilla potilailla, joille kehittyy sytogeneettinen poikkeavuus, ja myelodysplastisen oireyhtymän tai leukemian ilmaantuessa filgrastiimihoidon on keskeytettävä. Tällä hetkellä on epäselvää, altistaako pitkäaikainen hoito vaikeaa kroonista neutropeniaa sairastavat potilaat sytogeneettisille poikkeamille, myelodysplastiselle oireyhtymälle tai leukeemiselle transformaatiolle. Potilaille suositellaan morfologisia ja sytogeneettisiä luuydintutkimuksia säännöllisin väliajoin (noin 12 kuukauden välein).

Muut varotoimet

Muista syistä, esim. virusinfektiosta, johtuvan ohimenevän neutropenian mahdollisuus on suljettava pois.

Splenomegaliaa on raportoitu esiintyneen hyvin yleisesti ja pernan repeämistä yleisesti filgrastiimin annon jälkeen. Filgrastiimia saavat potilaat, joilla esiintyy kipua vasemmalla ylävatsassa ja/tai olkapään kärjessä, on tutkittava suurentuneen pernan tai pernan repeämisen varalta.

Splenomegalia on filgrastiimihoidon suora seuraus. Tutkimukseen osallistuneista potilaista 31 %:lla ilmoitettiin olevan käsin tuntuva splenomegalia. Tilavuuden suureneminen oli radiografisesti todettavissa filgrastiimihoidon alkuvaiheessa, ja se tasaantui yleensä hoidon myöhemmässä vaiheessa. Annoksen pienentämisen havaittiin hidastavan pernan suurenemista tai pysäyttävän sen kokonaan, mutta 3 %:lla potilaista perna jouduttiin poistamaan. Pernalle on tutkittava säännöllisesti. Vatsan palpaatio yleensä riittää pernan epänormaalien suurenemisten havaitsemiseksi.

Hematuria on ollut yleistä ja proteinuriaa on esiintynyt pienellä määrällä potilaita. Virtsa-analyysit on tehtävä säännöllisesti näiden havaitsemiseksi.

Turvallisuutta ja tehoa ei ole vahvistettu vastasyntyneillä lapsilla eikä autoimmuunineutropenia-potilailla.

Varotoimet HIV-infektiopotilailla

Splenomegaliaa on raportoitu esiintyneen yleisesti filgrastiimin annon jälkeen. Filgrastiimia saavat potilaat, joilla esiintyy kipua vasemmalla ylävatsassa ja/tai olkapään kärjessä, on tutkittava

suurentuneen pernan tai pernan repeämän varalta.

Veriarvot

Absoluuttista neutrofiilien määrää (ANC) on seurattava huolellisesti varsinkin filgrastiimihoidon ensimmäisten viikkojen aikana. Jotkut potilaat voivat reagoida hyvin nopeasti ja neutrofiilien määrä voi suurentua huomattavasti ensimmäisen filgrastiimiannoksen jälkeen. ANC on syytä mitata päivittäin ensimmäisten 2-3 päivän aikana filgrastiimihoidon aloittamisen jälkeen. Sen jälkeen suositellaan ANC-arvon mittaamista vähintään kaksi kertaa viikossa kahden ensimmäisen viikon ajan ja sen jälkeen kerran viikossa tai joka toinen viikko ylläpito-hoidon aikana. Käytettäessä jaksottaisesti filgrastiimiannostusta 30 MU (300 mikrogrammaa)/vrk potilaan ANC-arvo saattaa vaihdella voimakkaasti eri määritysaikoina. Jotta voitaisiin määrittää potilaan ANC-arvon pohjalukema, verinäyte ANC-arvon tutkimiseksi suositellaan otettavan juuri ennen suunniteltua filgrastiimin antoa.

Myelosuppressiivisten lääkkeiden suurennettuihin annoksiin liittyvät riskit

Filgrastiimihoito ei yksinään estä myelosuppressiivisten lääkkeiden aiheuttamaa trombosytopeniaa eikä anemiaa. Tällaisten lääkkeiden suurempien annosten antamisen tai useampien lääkkeiden käytön mahdollistuminen filgrastiimihoidon avulla saattaa johtaa trombosytopenian ja anemian suurentuneeseen riskiin. Veriarvojen säännöllistä seurantaa suositellaan (ks. edellä).

Myelosuppressiota aiheuttavat infektiot ja syöpäsairaudet

Neutropenia saattaa johtua luuytimen infiltroituneista opportunistisista infektioista, kuten *Mycobacterium avium* -kompleksista, tai syöpäsairauksista, kuten lymfoomasta. Potilailla, joilla tiedetään olevan luuytimeen infiltroitunut infektio tai syöpäsairaus, on harkittava myös jotakin sopivaa hoitoa perussairauteen sen lisäksi, että potilaalle annetaan filgrastiimia neutropenian hoitoon. Filgrastiimin vaikutusta luuytimeen infiltroituneen infektion tai syöpäsairauden aiheuttamaan neutropeniaan ei tunneta tarkoin.

Varotoimet sirppisolupoikkeavuuden ja sirppisolusairauden yhteydessä

Sirppisolupoikkeavuutta tai -sairautta sairastavilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen filgrastiimin käytön aikana sirppisolukriisejä, jotka ovat joissakin tapauksissa johtaneet kuolemaan. Lääkärien on noudatettava varovaisuutta harkitessaan filgrastiimin käyttöä potilailla, joilla on sirppisolupoikkeavuus tai -sairaus, ja mahdolliset riskit ja hyödyt on arvioitava tarkoin ennen hoidon aloittamista.

Kaikki potilaat

Accofil sisältää apuaineena 50 mg/ml sorbitolia (E420). Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Esitäytetyn ruiskun neulansuojus sisältää kuivaa luonnonkumia (lateksin johdannainen), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

Granulosyyttikasvutekijöiden (G-CSF) jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun lääkevalmisteen tuotenimi merkittävä selvästi potilastietoihin.

Aortiittiä on raportoitu granulosyyttikasvutekijöiden (G-CSF) antamisen jälkeen terveillä henkilöillä ja syöpäpotilailla. Oireita ovat olleet muun muassa kuume, vatsakipu, huonovointisuus, selkäkipu ja tulehdusmarkkereiden kohoaminen (esim. C-reaktiivisen proteiinin ja valkoisten verisolujen arvot). Aortiitti diagnosoitiin useimmissa tapauksissa CT-kuvauksella, ja se parani yleensä, kun G-CSF:n antaminen lopetettiin. Katso myös kohta 4.8.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Filgrastiimin turvallisuutta ja tehoa annettaessa sitä samana päivänä myelosuppressiivisen solunsalpaajahoidon kanssa ei ole selvästi osoitettu. Koska nopeasti jakautuvat myelooiset solut ovat herkkiä myelosuppressiiviselle solunsalpaajahoidolle, filgrastiimin käyttöä ei suositella 24 tunnin aikana ennen solunsalpaajahoidoa eikä 24 tunnin kuluessa sen jälkeen. Alustavat tiedot filgrastiimin ja 5-fluorourasiilin yhteiskäytöstä pienellä määrällä potilaita osoittavat, että neutropenia saattaa vaikeutua.

Mahdollisia yhteisvaikutuksia muiden hematopoeettisten kasvutekijöiden ja sytokiinien kanssa ei ole vielä selvitetty kliinisissä tutkimuksissa.

Koska litium edistää neutrofiilien vapautumista, on todennäköistä, että litium voimistaa filgrastiimin vaikutusta. Tätä yhteisvaikutusta ei ole tutkittu muodollisesti, mutta ei ole näyttöä siitä, että tällainen yhteisvaikutus olisi haitallista.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja filgrastiimin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta. Sikiömenetysten esiintymistiheyden havaittiin suurentuneen kaniineilla, kun altistus oli moninkertainen kliiseen altistukseen verrattuna ja kun emolla ilmeni toksisuutta (ks. kohta 5.3). Kirjallisuudessa on mainintoja tapauksista, joissa filgrastiimin on osoitettu kulkeutuvan istukan läpi raskaana olevilla naisilla. Filgrastiimin käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö filgrastiimi/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko filgrastiimihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Filgrastiimi ei vaikuttanut koiras- tai naaraspuolisten rottien lisääntymiskykyyn eikä hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Accofil-valmisteella voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

Heitehuimausta saattaa esiintyä Accofil-valmisteen annon jälkeen (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Vakavimpia haittavaikutuksia, joita voi esiintyä filgrastiimihoidon aikana, ovat muun muassa anafylaktinen reaktio, vakavat keuhkoihin kohdistuvat haittatapahtumat (kuten interstitiaalinen keuhkokuume ja ARDS), kapillaarivuoto-oireyhtymä, vaikea splenomegalia / pernan repeämä, transformaatio myelodysplastiseksi oireyhtymäksi tai leukemiaksi vaikeaa kroonista neutropeniaa sairastavilla potilailla, käänteishyljintäreaktio allogeenisen luuytimensiirron tai perifeerisen veren kantasolusiirron saaneilla potilailla ja sirppisolukriisi sirppisolutautia sairastavilla potilailla.

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat kuume, muskuloskeletaalin lihaskipu ja luustokipu (mukaan lukien luukipu, selkäkipu, nivelkipu, lihaskipu, raajakipu, lihaskipu ja luustokipu), muskuloskeletaalin kipu, lihaskipu ja luustoperäinen muskuloskeletaalin rintakipu, niskakipu,

anemia, oksentelu ja pahoinvointi. Kliinisissä tutkimuksissa syöpäpotilaiden lihas- ja luustokipu muskuloskeletaalinen kipu oli lievää tai keskivaiketta 10 %:lla potilaista ja vaikeaa 3 %:lla potilaista.

Yhteenveto haittavaikutuksista taulukon muodossa

Alla olevien taulukkojen tiedot kuvaavat kliinisissä tutkimuksissa ja spontaanissa raportoinnissa ilmoitettuja haittavaikutuksia. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Haittavaikutusten arviointi perustuu seuraaviin esiintymistiheyttä koskeviin tietoihin:

Hyvin yleinen: $\geq 1/10$

Yleinen: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Melko harvinainen: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$

Harvinainen $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$

Hyvin harvinainen: $< 1/10\ 000$

Tuntematon: koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin.

MeDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutukset					Tuntematon
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	
Veri ja imukudos	Trombosytopenia Anemia ^e	Splenomegalia ^a Hemoglobiniarvon pieneneminen ^e	Leukosytoosi ^a	Pernan repeämä ^a Sirppisoluanemia, johon liittyy sirppisolukriisi		
Immuunijärjestelmä			Käänteishyljintäreaktio ^b Lääkeyliherkkyys ^a Yliherkkyys	Anafylaktinen reaktio		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Heikentynyt ruokahalu ^a Veren laktaattidehydrogenasien lisääntyminen	Hyperurikemia Veren virtsahappoarvon suureneminen	Veren glukoosiarvon pieneneminen Valekihti ^a (kondrokalsinoosi, pyrofosfaatti) Nestetasapainon häiriöt		
Hermosto	Päänsärky ^a	Heitehuimaus				

MeDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutukset					Tunteet
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	
		Hypoestesia Parestesia				
Verisuonisto		Hypotensio Hypertensio	Veno-okklusiiivinen sairaus ^d	Kapillaarivuoto-oireyhtymä ^a Aortiitti		
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus				
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Veriyskä Hengenahdistus Yskä ^a Nielukipu ^{a,e} Nenäveren vuoto	Akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä ^a Hengitysvaikeudet ^a Keuhkopöhö ^a Interstitiaalikeuhkosairaus ^a Keuhkoinfiltraatti ^a Keuhkoverenvuoto Hypoksia			
Ruoansulatuselimistö	Ripuli ^{a,e} Oksentelu ^{a,e} Pahoinvointi ^a	Ummetus ^c Suukipu				
Maksa ja sappi		Veren alkalisen fosfataasiarvon suureneminen Hepatomegalia	Gammaglutamylitransferaasiin lisääntyminen Aspartaattiamiinotransferaasiarvon kohoaminen			
Iho ja ihonalaiskuodos	Hiustenlähtö ^a	Ihottuma ^a Eryteema	Makulopapulaarinen ihottuma	Sweetin oireyhtymä (akuutti feбриili)		

MeDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutukset					Tuntematon
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	
				neutrofiilinen dermatosi) Ihovaskuliitti ^a		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Muskuloskeetaalinen kipu ^c	Lihasspasmit	Osteoporoosi	Luuntiheyden väheneminen Nivelreuman paheneminen		
Munuaiset ja virtsatiet		Dysuria Hematuria	Proteinuria	Virtsamuutokset Glomerulonefriitti		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys ^a Limakalvotulehdus ^a Kuume	Rintakipu ^a Astenia ^a Kipu ^a Yleinen huonovointisuus ^c Perifeerinen turvotus ^c	Pistoskohdan reaktio			
Vammat ja myrkytykset		Verensiirto reaktio ^c				
Infektiot		Sepsis Bronkiitti Ylähengitystieinfektio Virtsatieinfektio				

^aKs. kohta 4.8, Valittujen haittavaikutusten kuvaus

^bKäänteishyljintäreaktioita (GvHD) ja kuolemantapauksia on raportoitu allogeenisen luuytimensiirron jälkeen (ks. kohta 4.8, Valittujen haittavaikutusten kuvaus)

^cMukaan lukien luukipu, selkäkipu, nivelkipu, lihaskipu, raajakipu, muskuloskeletaalin kipu, muskuloskeletaalin rintakipu, niskakipu

^dTapaukset havaittiin markkinoilletulon jälkeen filgrastiimilla potilailla, joille suoritettiin luuytimensiirto tai PBPC-mobilisaatio

^eHaittatapahtumat, joiden esiintyvyys oli suurempi filgrastiimia saaneilla potilailla kuin lumelääkettä saaneilla ja jotka ilmenivät maligniteetin tai sytotoksisen solunsalpaajahoidon jälkiseurauksena

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Käänteishyljintäreaktio

Käänteishyljintäreaktioita (GvHD) ja kuolemantapauksia on raportoitu, kun granulosityttien kasvutekijää on annettu allogeenisen luuytimensiirron jälkeen (ks. kohta 4.4 ja 5.1).

Kapillaarivuoto-oireyhtymä

Kapillaarivuoto-oireyhtymätapauksia on raportoitu tuotteen markkinoille tulon jälkeen granulosityttikasvutekijän kanssa. Sitä on yleensä havaittu potilailla, joilla on pitkälle kehittyneitä pahanlaatuisia tauteja tai verenmyrkytys, tai potilailla, jotka saavat useita kemoterapialääkkeitä, tai ovat afereesihoidossa (ks. kohta 4.4).

Satunnaistetuissa, lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa filgrastiimi ei suurentanut solunsalpaajahoidoon liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuutta. Näissä kliinisissä tutkimuksissa seuraavien haittavaikutusten esiintymistiheys oli sama sekä filgrastiimi-/solunsalpaajaryhmän että lumelääke-/solunsalpaajaryhmän syöpäpotilailla: pahoinvointi ja oksentelu, hiustenlähtö, ripuli, väsymys, ruokahaluttomuus, limakalvotulehdus, päänsärky, yskä, ihottuma, rintakipu, yleinen heikkous, kurkkukipu, ummetus ja kipu.

Markkinoilletulon jälkeen filgrastiimihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu ihon vaskuliittitapauksia. Vaskuliitin mekanismeista filgrastiimia saavilla potilailla ei tunneta. Kliinisten tutkimustietojen perusteella esiintyvyyden arvioidaan olevan melko harvinainen.

Sweetin oireyhtymä

Sweetin oireyhtymän (akuutti kuumeinen dermatosi) tapauksia on ilmoitettu esiintyneen markkinoilletulon jälkeen. Kliinisten tutkimustietojen perusteella esiintyvyyden arvioidaan olevan melko harvinainen.

Keuhkoihin kohdistuvat haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeen on ilmoitettu esiintyneen keuhkoihin kohdistuneita haittavaikutuksia, kuten interstitiaalikeuhkosairautta, keuhkopöhöä ja keuhkoinfiltraatteja, ja joissakin tapauksissa nämä ovat johtaneet hengitysvajaukseen tai akuuttiin hengitysvaikeusoireyhtymään (ARDS), joka voi johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.4).

Splenomegalia ja pernan repeämä

Splenomegaliaa ja pernan repeämistä on raportoitu esiintyneen melko harvoin filgrastiimin annon jälkeen. Joissakin tapauksissa pernan repeämä on aiheuttanut kuoleman (ks. kohta 4.4).

Yliherkkyys

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu esiintyneen yliherkkyiden tyypisiä reaktioita, kuten anafylaksiaa, ihottumaa, nokkosihottumaa, angioedeemaa, hengenahdistusta ja hypotensiota ensimmäisen hoitokerran tai myöhempien hoitokertojen yhteydessä. Kaikkiaan nämä reaktiot olivat yleisimpiä laskimoon annetun annoksen jälkeen. Joissakin tapauksissa oireet ovat uusiutuneet uuden altistuksen jälkeen, mikä viittaa syy-yhteyteen. Filgrastiimin käyttö on lopetettava pysyvästi sellaisilla potilailla, joilla ilmenee vakava allerginen reaktio.

Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu esiintyneen yksittäisiä sirppisolukriisejä sirppisolusairautta sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.4). Kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen mukaan esiintyvyydeksi on arvioitu melko harvinainen.

Ihon vaskuliitti

Filgrastiimihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu ihon vaskuliittia. Vaskuliitin mekanismia filgrastiimia saavilla potilailla ei tunneta. Pitkäaikaishoidon aikana ihon vaskuliittia on raportoitu 2 %:lla vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavista potilaista Pitkäaikaikäkäytössä ihovaskuliittia on ilmoitettu esiintyneen 2 %:lla vaikeaa kroonista neutropeniaa sairastavista potilaista.

Valekihti (kondrokalsinoosi)

Valekihtiä on ilmoitettu esiintyneen filgrastiimihoitoa saaneilla syöpäpotilailla. Kliinisten tutkimustietojen perusteella esiintyvyyden arvioidaan olevan melko harvinainen.

Leukosytoosi

Filgrastiimin annon jälkeen 41 %:lla luovuttajista todettiin leukosytoosia (valkosolujen määrä $> 50 \times 10^9/l$) ja ohimenevää trombosytopeniaa (trombosyyttien määrä $< 100 \times 10^9/l$) ja leukaferesiä todettiin 35 %:lla luovuttajista.

Pediatriiset potilaat

Pediatriisilla potilailla tehdyistä kliinisistä filgrastiimitutkimuksista saatujen tietojen perusteella filgrastiimin turvallisuus ja teho ovat samankaltaiset sekä solunsalpaajahoitoa saavilla aikuisilla että lapsilla, joten viitteitä ikään liittyviin eroihin filgrastiimin farmakokinetiikassa ei ole. Ainoa johdonmukaisesti raportoitu haittavaikutus oli muskuloskeletaalinen kipu, mikä ei eroa aikuisväestöstä saaduista kokemuksista.

Tietoa ei ole riittävästi, jotta filgrastiimin käyttöä pediatristen potilaiden hoidossa voitaisiin arvioida tarkemmin.

Muut erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Hoidon yleisessä turvallisuudessa ja tehossa ei havaittu eroja sytotoksista kemoterapiaa saaneiden yli 65-vuotiaiden ja nuorten aikuisten (>18 -vuotiaat) välillä, eikä kliinisissä kokemuksissa ole havaittu eroja iäkkäämpien potilaiden ja nuorten aikuisten välillä. Tiedot Accofil-valmisteeseen käytöstä iäkkäillä potilailla muissa hyväksytyissä käyttöaiheissa ovat riittämättömiä.

Vaikeaa kroonista neutropeniaa sairastavat pediatriiset potilaat

Pienentynyttä luuntiheyttä ja osteoporoosia on ilmoitettu esiintyneen vaikeaa kroonista neutropeniaa sairastavilla pediatriisilla potilailla, jotka saavat pitkäaikaista filgrastiimihoitoa. Kliinisten tutkimustietojen perusteella esiintyvyyden arvioidaan olevan yleinen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Accofil-valmisteiden yliannostuksen vaikutuksia ei tunneta. Filgrastiimihoidon lopettaminen pienentää yleensä neutrofiilien määrää verenkierrossa 50 % 1-2 päivässä, ja neutrofiilien määrä palautuu yleensä normaaliksi 1-7 päivässä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: sytokiinit, ATC-koodi: L03AA02

Accofil on ns. biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Ihmisen granulosityttikasvutekijä (G-CSF) on glykoproteiini, joka säätelee toimintakykyisten neutrofiilien tuotantoa ja vapautumista luuytimeistä. Accofil sisältää r-metHuG-CSF-kasvutekijää (filgrastiimia), joka suurentaa perifeerisen veren neutrofiilien määrää huomattavasti 24 tunnin kuluessa, ja monosyyttien määrää hieman. Joillakin vaikeaa kroonista neutropeniaa sairastavilla potilailla filgrastiimi voi suurentaa myös verenkierrossa olevien eosinofiilien ja basofiilien määrää hieman lähtötilanteeseen verrattuna; osalla näistä potilaista eosinofiliaa tai basofiliaa on saattanut esiintyä jo ennen hoitoa. Neutrofiilien lisääntyminen riippuu suositellulla annosalueella annoksesta. Filgrastiimin vaikutuksesta muodostuneet neutrofiilit toimivat normaalisti tai normaalia tehokkaammin, mikä on osoitettu kemotaksiaa ja fagosytoosia mittaavilla testeillä. Filgrastiimihoidon päätyttyä verenkierrossa olevien neutrofiilien määrä pienenee 50 % 1-2 päivässä ja palautuu normaaliksi 1-7 päivässä.

Filgrastiimin käyttö solunsalpaajahoidoa saavilla potilailla vähentää merkittävästi neutropenian ja kuumeisen neutropenian ilmaantuvuutta sekä lieventää niiden vaikeusastetta ja lyhentää kestoja. Filgrastiimihoidon lyhentää merkittävästi kuumeisen neutropenian, mikrobilääkkeiden käytön ja sairaalahoidon kestoja akuutin myelogeenisin leukemian induktiohoidon jälkeen sekä myeloablatiivisen hoidon ja luuytimensiirron jälkeen. Kuumeen ja dokumentoitujen infektioiden ilmaantuvuus ei vähentynyt kummassakaan tilanteessa. Kuumeen kesto ei lyhentynyt potilailla, joille tehtiin luuytimensiirto myeloablatiivisen hoidon jälkeen.

Filgrastiimin käyttö yksinään tai solunsalpaajahoidon jälkeen mobilisoi hematopoieettisia progenitorisoluja perifeeriseen vereen. Nämä autologiset perifeerisen veren kantasolut (PBPC-solut) voidaan kerätä talteen ja infusoida takaisin suuriannoksisen sytotoksisen hoidon jälkeen joko luuytimensiirron asemesta tai yhdistettynä siihen. PBPC-solujen infuusio nopeuttaa hematopoieettista toipumista ja siten lyhentää verenvuotokomplikaatioille altista ajanjaksoa ja vähentää trombosyyttisiirtojen tarvetta. Filgrastiimilla mobilisoitujen allogeenisten PBPC-solujen siirron jälkeen vastaanottajan hematologinen toipuminen oli merkittävästi nopeampaa, ja sen seurauksena myös trombosytopenian korjautuminen tukihoidon tarvitsemattomaan tilaan oli merkittävästi nopeampaa kuin allogeenisen luuytimensiirron jälkeen.

Retrospektiivinen eurooppalainen tutkimus, jossa arvioitiin granulosityttikasvutekijän (G-CSF) käyttöä allogeenisen luuytimensiirron jälkeen akuuttien leukemioiden hoidossa, viittasi käänteishyljinnän (GvHD), hoitoon liittyvien kuolemantapausten ja kuolleisuuden lisääntymiseen granulosityttikasvutekijöitä annettaessa. Erillisessä retrospektiivisessä kansainvälisessä tutkimuksessa, jossa potilailla oli akuutteja ja kroonisia myelooisia leukemioita, ei havaittu vaikutusta käänteishyljinnän eikä hoitoon liittyvien kuolemantapausten riskiin eikä kuolleisuuteen. Allogeenisia siirtoja koskevien tutkimusten meta-analysissä, joka kattoi 9 prospektiivisen satunnaistetun tutkimuksen, 8 retrospektiivisen tutkimuksen ja yhden tapaus-verrokkitutkimuksen tulokset, ei havaittu vaikutuksia akuutin eikä kroonisen käänteishyljinnän riskiin eikä varhaiseen hoitoon liittyvään kuolleisuuteen.

Käänteishyljinnän (GvHD) ja hoitoon liittyvän kuolleisuuden suhteellinen riski (95%:n luottamusväli) luuytimensiirtoa seuranneen granulosityttikasvutekijöiden käytön jälkeen					
Julkaisu	Tutkimus-jakso	N	Akuutti asteen 2-4 GvHD	Krooninen GvHD	Hoitoon liittyvä kuolleisuus
Meta-analyysi (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)

Eurooppalainen retrospektiivinen tutkimus (2004)	1992-2002 ^a	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Kansainvälinen retrospektiivinen tutkimus (2006)	1995-2000 ^a	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^aAnalyysiin sisältyvät tutkimukset, joissa oli tänä ajanjaksona tehty luuytimensiirto; joissakin tutkimuksissa käytettiin granulosyytti-makrofagikasvutekijää (GM-CSF)

^bAnalyysiin sisältyvät potilaat, jotka saivat luuytimensiirron tänä ajanjaksona

Filgrastiimin käyttö PBPC-mobilisaatioon terveillä luovuttajilla ennen allogeenista PBPC-siirtoa

Kun terveille luovuttajille annetaan 10 mikrogrammaa/kg/vrk ihon alle 4-5 peräkkäisenä päivänä, saadaan useimmilla luovuttajilla kerättyä $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺-solua / vastaanottajan painokiloa kohti kahden leukafereesin jälkeen.

Filgrastiimin käyttö vaikeaa kroonista neutropeniaa (vaikeaa synnynnäistä, syklistä tai idiopaattista neutropeniaa) sairastavilla aikuisilla suurentaa perifeerisen veren neutrofiilien absoluuttista määrää pitkäaikaisesti ja pienentää infektioiden ja niihin liittyvien tapahtumien määrää.

Filgrastiimin käyttö HIV-infektiopotilailla ylläpitää normaalia neutrofiilimäärää ja mahdollistaa antiviraalisen ja/tai muun myelosuppressiivisen lääkityksen antamisen suunnitellussa aikataulussa. Filgrastiimihoidon ei ole osoitettu lisäävän HI-viruksen replikaatiota HIV-infektiopotilailla.

Kuten muillekin hematopoeettisille kasvutekijöille, G-CSF:lle on osoitettu *in vitro* stimuloivia ominaisuuksia, jotka kohdistuvat ihmisen endoteelisoluihin.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Annettaessa suositellut annokset ihon alle, seerumipitoisuudet pysyvät 10 ng/ml:n yläpuolella 8-16 tuntia.

Jakautuminen

Jakautumistilavuus veressä on noin 150 ml/kg.

Eliminaatio

Filgrastiimin puhdistuman on osoitettu noudattavan ensimmäisen kertaluvun farmakokinetiikkaa sekä ihon alle tai laskimoon annettaessa. Filgrastiimin eliminaation puoliintumisaika seerumissa on noin 3,5 tuntia ja puhdistuma noin 0,6 ml/min/kg. Autologisesta luuytimensiirrosta toipuville potilaille annettu jatkuva, enintään 28 vuorokauden pituinen Accofil-infuusio ei aiheuttanut lääkeaineen kumuloitumista, ja eliminaation puoliintumisaika oli samaa luokkaa.

Lineaarisuus

Filgrastiimin annoksen ja seerumipitoisuuden välillä on positiivinen lineaarinen korrelaatio riippumatta siitä, annetaanko se laskimoon vai ihon alle. Annettaessa suositellut annokset ihon alle seerumipitoisuudet pysyvät 10 ng/ml:n yläpuolella 8-16 tuntia. Jakautumistilavuus veressä on noin 150 ml/kg.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Filgrastiimia tutkittiin enintään yhden vuoden ajan toistuvan annoksen toksisuustutkimuksissa, jotka osoittivat odotettavista farmakologisista vaikutuksista johtuvia muutoksia, kuten valkosolujen

määrän lisääntymistä, luuytimen myeloidista hyperplasiaa, ekstramedullaarista granulopoiesia ja pernan suurentumista. Nämä muutokset palautuivat hoidon lopettamisen jälkeen. Filgrastiimin vaikutuksia sikiön kehitykseen on tutkittu rotilla ja kaniineilla. Kaniineille laskimoon annettu filgrastiimi (80 µg/kg/vrk) organogeneesin aikana oli emolle toksista ja lisäsi spontaaneja keskenmenoja, implantaation jälkeisiä alkion menetyksiä ja pienensi elävän poikueen keskimääräistä kokoa ja sikiön painoa. Accofilin kaltaisen toisen filgrastiimivalmisteen tietojen perusteella havaittiin samankaltaisia löydöksiä ja näiden lisäksi sikiön epämuodostumien lisääntymistä annoksen ollessa 100 µg/kg/vrk. Tämä on emolle toksinen annos, joka vastaa noin 50–90 kertaa suurempaa systeemistä altistusta kuin kliinisen annoksen 5 µg/kg/vrk saaneiden potilaiden altistus. Alkio- ja sikiötoksisuuden taso, jossa haittavaikutuksia ei havaittu, oli tässä tutkimuksessa 10 µg/kg/vrk, joka vastaa noin 3–5 kertaa suurempaa systeemistä altistusta kuin kliinisen annoksen saaneiden potilaiden altistus. Tiineillä rotilla ei havaittu emon tai sikiön toksisuutta annosten ollessa enintään 575 µg/kg/vrk. Rottien jälkeläisten, joille annettiin filgrastiimia perinataali- ja imetysaikana, ulkoinen erilaistuminen viivästyi ja kasvu hidastui (≥ 20 µg/kg/vrk) sekä eloonjäämisluku pieneni hieman (100 µg/kg/vrk). Filgrastiimin ei havaittu vaikuttavan koiras- tai naarasrottien hedelmällisyyteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Jäätikkahappo
Natriumhydroksidi
Sorbitoli (E420)
Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Accofil-valmistetta ei saa laimentaa keittosuolaliuoksella.

Laimennettua filgrastiimia saattaa adsorboitua lasi- ja muovimateriaaleihin.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

36 kuukautta.

Laimennetun infuusionesteen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 2-8 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste pitää käyttää heti. Jos sitä ei käytetä heti, käyttöönvalmistuksen jälkeiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, ja normaalisti ne saavat olla enintään 24 tuntia 2-8 °C:ssa, ellei laimennusta ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C-8 °C). Ei saa jäätyä.

Jos Accofil pääsee vahingossa jäätymään kerran, tämä ei vaikuta valmisteen säilyvyyteen. Jos Accofil jäätyy yli 24 tunniksi tai useammin kuin kerran, valmistetta EI saa käyttää.

Polikliinisessä käytössä lääkevalmistetta voi sen kestoaikana säilyttää enintään yhden 15 vuorokauden jakson ajan huoneenlämmössä (alle 25°C). Tämän jakson päättyessä lääkevalmistetta ei pidä enää laittaa takaisin jääkaappiin ja se tulee hävittää.

Pidä ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Esitötetty ruisku injektioneulalla, neulansuojuksella tai ilman.

Pakkaus sisältää yhden, kolme, viisi, seitsemän tai kymmenen esitötettyä ruiskua joko läpipainopakkauksen kanssa tai ilman sitä ja alkoholilla kostutettuja ihonpuhdistuslappuja. Ilman läpipainopakkausta olevissa pakkauksissa ei ole neulansuojusta. Läpipainopakkaukset ovat yksittäisille ruiskuille, joissa on valmiiksi kiinnitetty neulansuojus. Esitötetyt ruiskut on valmistettu tyyppiin I lasista ja niissä on kiinteä, ruostumattomasta teräksestä valmistettu neula. Niiden sylinterissä on 1/40-merkinnät asteikolle 0,1 ml:sta 1 ml:aan asti. Esitötetyn ruiskun neulansuojus sisältää kuivaa luonnonkumia (ks. kohta 4.4). Yksi esitötetty ruisku sisältää 0,5 ml liuosta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Accofil voidaan tarvittaessa laimentaa 5-prosenttisella glukoosilla. Lopullisen laimennoksen pitoisuuden on aina oltava vähintään 0,2 MU (2 µg)/ml.

Liuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Vain kirkasta liuosta, jossa ei ole hiukkasia, saa käyttää. Älä ravista.

Jos filgrastiimia halutaan antaa laimeampana liuksena kuin 1,5 MU (15 µg)/ml, liukseen on lisättävä ihmisen seerumialbumiinia (HSA) siten, että lopulliseksi pitoisuudeksi tulee 2 mg/ml. Esimerkki: Jos lopullinen injisoitava tilavuus on 20 ml ja filgrastiimin kokonaisannos on alle 30 MU (300 µg), on 200 mg/ml:n (20-prosenttista) ihmisen albumiiniliuosta lisättävä 0,2 ml.

Accofil-valmisteessa ei ole säilöntäainetta. Mahdollisen mikrobikontaminaation estämiseksi Accofil- esitötetyt ruiskut on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Kun Accofil laimennetaan 5-prosenttisella glukoosilla, se on yhteensopiva lasin ja erilaisten muovien, kuten PVC:n, polyolefiinin (polypropyleenin ja polyetyleenin kopolymeeri) ja polypropeenin, kanssa.

Neulansuojuksella varustetun esitötetyn ruiskun käyttäminen

Neulansuojus suojaa neulan injektion jälkeen neulanpistojen välttämiseksi. Tämä ei vaikuta ruiskun normaaliin toimintaan. Paina mäntää hitaasti ja tasaisesti, kunnes koko annos on annettu eikä mäntä enää painu edemmäs. Pidä mäntää painettuna ja poista ruisku potilaasta. Neulansuojus suojaa neulan, kun mäntä päästetään irti.

Neulansuojuksettomien esitötetyn ruiskun

käyttäminen

Anna annos vakiintuneiden käytäntöjen mukaan.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare Limited
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow
Middlesex HA1 4HF
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/946/001
EU/1/14/946/002
EU/1/14/946/005
EU/1/14/946/006
EU/1/14/946/007
EU/1/14/946/008
EU/1/14/946/009
EU/1/14/946/010
EU/1/14/946/017

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18.09.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Accofil 48 MU/0,5 ml injektio-/infuusioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml liuosta sisältää 96 miljoonaa yksikköä (MU) (vastaa 960 mikrogrammaa [μg]) filgrastiimia.

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 48 MU (vastaa 480 mikrogrammaa) filgrastiimia 0,5 ml:ssa injektio- tai infuusionestettä.

Filgrastiimi on yhdistelmä-DNA-tekniikan avulla *Escherichia coli* –bakteereissa (BL21) tuotettu rekombinantti metionyloitu ihmisen granulosityttikasvutekijä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi ml liuosta sisältää 50 mg sorbitolia (E420).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio- tai infuusioneste, liuos

Kirkas, väritön liuos

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Accofil on tarkoitettu neutropenian keston lyhentämiseen ja kuumeisen neutropenian ilmaantuvuuden vähentämiseen potilailla, jotka saavat vakiintunutta solunsalpaajahoitoa pahanlaatuisen kasvaimen hoitoon (lukuun ottamatta kroonista myelooista leukemiaa ja myelodysplastisia oireyhtymiä), sekä neutropenian keston lyhentämiseen potilailla, joille myeloablatiivisen hoidon jälkeen tehdään luuytimensiirto ja joilla pitkittyneen vaikean neutropenian riski katsotaan suurentuneeksi. Accofil-valmisteen teho ja turvallisuus on solunsalpaajahoitoa saavilla aikuisilla ja lapsilla samankaltainen.

Accofil on tarkoitettu perifeerisen veren kantasolujen (PBPC) mobilisoimiseen.

Accofil-valmistetta voidaan käyttää pitkäaikaisesti vaikeaa synnynnäistä, syklistä tai idiopaattista neutropeniaa sairastavilla aikuis- ja lapsipotilailla, joilla absoluuttinen neutrofiilien määrä (ANC) on $\leq 0,5 \times 10^9/l$ ja joilla on esiintynyt vakavia tai toistuvia infektiota, silloin kun pyritään nostamaan neutrofiilien määrää ja vähentämään infektioiden liittyvien tapahtumien ilmaantuvuutta ja lyhentämään niiden kestoja.

Accofil on tarkoitettu pitkään jatkuvan neutropenian (absoluuttinen neutrofiilien määrä, $\text{ANC} \leq 1,0 \times 10^9/l$) hoitoon pyrittäessä vähentämään bakteeri-infektion riskiä potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio, silloin kun muut neutropenian hoitovaihtoehdot eivät sovi.

4.2 Annostus ja antotapa

Accofil-hoitoa saa antaa ainoastaan yhteistyössä sellaisten onkologiaan perehtyneiden yksiköiden kanssa, joilla on kokemusta granulosityttikasvutekijöillä (G-CSF) toteutetusta hoidosta sekä hematologiasta ja joilla on tarvittavat diagnostiset valmiudet. Mobilisaatio- ja afereesitoimenpiteet on suoritettava yhteistyössä sellaisten onkologiaan ja hematologiaan perehtyneiden yksiköiden kanssa, joilla on riittävä alan kokemus ja joissa hematopoeettisten esisolujen seuranta voidaan suorittaa asianmukaisesti.

Annostus

Vakiintunut solunsalpaajahoito

Filgrastiimin suositusannos on 0,5 MU/kg/vrk (5 mikrogrammaa/kg/vrk). Ensimmäisen Accofil-annoksen saa antaa aikaisintaan 24 tunnin kuluttua solunsalpaajahoidon antamisesta. Satunnaistetuissa kliinisisä tutkimuksissa on käytetty ihon alle (subkutaanisesti) annettavaa annosta 230 mikrogrammaa/m²/vrk (4,0-8,4 mikrogrammaa/kg/vrk).

Päivittäistä filgrastiimiannostelua on jatkettava, kunnes odotettu neutrofiilien pohjalukema on ohitettu ja neutrofiilien määrä on palautunut normaalitasolle. Pahanlaatuisten kiinteiden kasvainten, lymfoomien ja lymfaattisten leukemioiden hoitoon annetun vakiintuneen solunsalpaajahoidon jälkeen voi neutrofiilimäärän normalisoimiseksi tarvittava filgrastiimihoito kestää jopa 14 vuorokautta. Akuutin myeloosin leukemian induktio- ja jatkohoidon (konsolidaatio) jälkeen filgrastiimihoito saattaa kestää huomattavasti pidempään (jopa 38 vuorokautta) riippuen käytetystä solunsalpaajahoidosta, sen annoksesta ja annosaikataulusta.

Solunsalpaajahoitoa saavilla potilailla on tyypillisesti havaittavissa ohimenevää neutrofiilimäärän nousua 1-2 vuorokauden kuluttua filgrastiimihoidon aloituksesta. Pitkäaikaisen terapeuttisen vasteen saavuttamiseksi filgrastiimihoitoa ei kuitenkaan pidä keskeyttää, ennen kuin odotettu pohjalukema on ohitettu ja neutrofiilien määrä on palautunut normaalille tasolle. Filgrastiimihoidon keskeyttämistä ennakaisesti eli ennen odotettua neutrofiilien pohjalukemaa ei suositella.

Myeloablatiivisen hoidon jälkeen luuytimensiirron saaneet potilaat

Filgrastiimin suositeltu aloitusannos on 1,0 MU/kg/vrk (10 mikrogrammaa/kg/vrk). Ensimmäinen filgrastiimiannos on annettava vähintään 24 tuntia sytotoksisen kemoterapian jälkeen, ja vähintään 24 tunnin kuluttua luuytimensiirrosta.

Kun neutrofiilien pohjalukema on ohitettu, filgrastiimin vuorokausiannosta on muutettava neutrofiilivasteen mukaan seuraavasti:

Neutrofiilien määrä	Filgrastiimiannoksen muutos
> 1,0 x 10 ⁹ /l kolmena peräkkäisenä päivänä	Vähennä annokseen 0,5 MU/kg/vrk (5 µg)/kg/vrk
Jos ANC pysyy > 1,0 x 10 ⁹ /l kolmena seuraavana päivänä	Keskeytä filgrastiimihoito
Jos ANC laskee arvoon < 1,0 x 10 ⁹ /l hoitojakson aikana, filgrastiimiannosta pitää jälleen asteittain nostaa edellä mainittujen ohjeiden mukaan	

ANC = absoluuttinen neutrofiilien määrä

Perifeerisen veren kantasolujen (PBPC) mobilisaatiopotilailla, jotka saavat myelosuppressiivista tai myeloablatiivista hoitoa ja sen jälkeen autologisen PBPC-siirron

Filgrastiimin suositusannos PBPC-mobilisaatioon yksin käytettynä on 1,0 MU/kg/vrk (10 µg/kg/vrk) 5-7 peräkkäisenä päivänä. Leukaferesin ajankohta: 1–2 leukaferesiin päivinä 5 ja 6, mikä yleensä riittää. Muissa tapauksissa saatetaan tarvita useampia leukafereseja. Filgrastiimin antoa jatketaan viimeiseen leukaferesiin asti.

Filgrastiimin suositusannos PBPC-mobilisaatioon myelosuppressiivisen solunsalpaajahoidon jälkeen on 0,5 MU/kg/vrk (5 µg)/kg/vrk päivittäin heti ensimmäisestä päivästä alkaen solunsalpaajahoidon päättymisen jälkeen, siihen saakka kunnes odotettu neutrofiilien pohjalukema on ohitettu ja neutrofiilien määrä on palautunut normaalitasolle. Leukaferesi pitää suorittaa ajankohtana, jolloin ANC nousee arvosta $< 0,5 \times 10^9/l$ arvoon $> 5,0 \times 10^9/l$. Potilaille, joille ei ole aiemmin annettu mittavaa solunsalpaajahoidoa, riittää yleensä yksi leukaferesi. Muissa tilanteissa suositellaan useampia leukafereseja.

PBPC-mobilisaatioon terveillä luovuttajilla ennen allogeenista PBPC-siirtoa

Terveiden luovuttajien PBPC-mobilisaatioissa filgrastiimia annetaan 1,0 MU (10 µg)/kg/vrk 4-5 peräkkäisenä päivänä. Leukaferesi aloitetaan 5. päivänä ja sitä jatketaan tarvittaessa 6. päivänä, jotta saadaan kerättyä 4×10^6 CD34⁺-solua vastaanottajan painokiloa kohti.

Potilailla, joilla on vaikea krooninen neutropenia (SCN)

Syynnäinen neutropenia:

Suosittelun aloitusannos on 1,2 MU (12 µg)/kg/vrk kerta-annoksena tai jaettuna useampaan annokseen.

Idiopaattinen tai syklinen neutropenia:

Suosittelun aloitusannos on 0,5 MU (5 µg)/kg/vrk kerta-annoksena tai jaettuna useampaan annokseen.

Annoksen sovittaminen: Filgrastiimia annetaan päivittäin pistoksena ihon alle, kunnes neutrofiilien määrä saadaan nousemaan ja pysymään arvossa $> 1,5 \times 10^9/l$. Kun vaste on saavutettu, pienin tehokas annos tämän vasteen ylläpitämiseksi on selvitettävä. Riittävän suuren neutrofiilimäärän ylläpitäminen vaatii pitkäaikaista päivittäistä annosta. Aloitusannos voidaan joko kaksinkertaistaa tai puolittaa 1-2 viikon hoidon jälkeen potilaan vasteen mukaan. Myöhemmin annosta voidaan sovittaa yksilöllisen vasteen mukaan 1-2 viikon välein niin, että neutrofiilien keskimääräinen määrä saadaan pysymään välillä $1,5 \times 10^9/l$ ja $10 \times 10^9/l$. Annoksen suurentaminen nopeammassa tahdissa saattaa tulla kysymykseen vakavia infektioita sairastavilla potilailla. Kliinisissä tutkimuksissa 97 %:lla hoitoon reagoineista potilaista täydellinen vaste saavutettiin annoksella $\leq 24 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{vrk}$. Filgrastiimin turvallisuutta pitkäaikaisessa käytössä vaikeaa kroonista neutropeniaa sairastavilla potilailla ei ole osoitettu $24 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{vrk}$ ylittävillä annoksilla.

HIV-infektiopotilailla

Neutropenian korjaaminen:

Filgrastiimin suositeltu aloitusannos on 0,1 MU (1 µg)/kg/vrk päivittäin ja annosta voidaan titrata enintään annokseen 0,4 MU (4 µg)/kg/vrk kunnes normaali neutrofiilien määrä on saavutettu ja sitä voidaan ylläpitää (ANC $> 2,0 \times 10^9/l$). Kliinisissä tutkimuksissa yli 90 % potilaista reagoi hoitoon näillä annoksilla ja neutropenian korjautumiseen kulunut mediaaniaika oli 2 vuorokautta. Pienellä osalla potilaita ($< 10 \%$) neutropenian korjaamiseksi tarvittiin suurempia annoksia, jopa 10 MU (10 µg)/kg/vrk.

Normaalin neutrofiilimäärän ylläpito:

Kun neutropenia on saatu korjatuksi, pienin tehokas annos normaalin neutrofiilimäärän ylläpitämiseksi on selvitettävä. Aloitusannokseksi suositellaan 30 MU (300 µg)/vrk joka toinen päivä. Annoksen sovittaminen edelleen voi olla tarpeen, jotta potilaan ANC saadaan pysymään arvossa $> 2,0 \times 10^9/l$. Kliinisissä tutkimuksissa tarvittiin annos 30 MU (300 µg)/vrk 1-7 päivänä viikossa, jotta ANC saatiin pysymään arvossa $> 2,0 \times 10^9/l$, ja antotiheyden mediaani oli 3 päivänä viikossa. ANC-arvon ylläpitäminen arvossa $> 2,0 \times 10^9/l$ saattaa vaatia pitkäaikaista hoitoa.

Iäkkäät potilaat

Filgrastiimilla tehtyihin klinisiin tutkimuksiin on osallistunut pieni määrä iäkkäitä potilaita, mutta tässä potilasryhmässä ei ole suoritettu varsinaisia tutkimuksia, joten erityisiä annossuosituksia ei voida antaa.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Filgrastiimilla suoritettut tutkimukset potilailla, joiden munuaisten tai maksan toiminta oli vaikeasti heikentynyt, osoittivat, että filgrastiimin farmakokineettinen ja farmakodynaaminen profiili on näillä potilailla samankaltainen kuin terveillä henkilöillä. Annosta ei tarvitse muuttaa näissä tapauksissa.

Vaikean kroonisen neutropenian ja syövän hoito pediatriisilla potilailla

Vaikeaa kroonista neutropeniaa koskevaan tutkimusohjelmaan osallistuneista potilaista 65 % oli alle 18-vuotiaita. Hoidon teho oli selvä tässä ikäryhmässä, jossa useimmat potilaat sairastivat synnynnäistä neutropeniaa. Vaikeaan krooniseen neutropeniaan hoitoa saaneiden pediatristen potilaiden turvallisuusprofiileissa ei ollut eroja.

Pediatriisilla potilailla tehdyistä klinisistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella filgrastiimin turvallisuus ja teho ovat samankaltaiset sekä solunsalpaajahoitoa saavilla aikuisilla että lapsilla.

Pediatristen potilaiden annostussuosituksukset ovat samat kuin myelosuppressiivista solunsalpaajahoitoa saavien aikuisten.

Antotapa

Vakiintunut solunsalpaajahoito

Filgrastiimia voidaan antaa päivittäin subkutaanisena pistoksena ihon alle tai päivittäin 30 minuutin pituisena infuusiona laskimoon. Lisäohjeet laimennuksesta glukoosi-infuusioliuoksella 50 mg/ml (5 %) ennen infuusiota ks. kohta 6.6. Useimmissa tapauksissa subkutaaninen anto on suositeltavinta. Eräissä kerta-annoksilla tehdyssä tutkimuksessa on saatu näyttöä siitä, että lääkkeen antaminen laskimoon saattaa lyhentää vaikutuksen kestoa. Tämän löydöksen klininen merkitys toistuvien annosten yhteydessä on epäselvä. Antoreitti on valittava yksilöllisesti klinisen tilanteen perusteella.

Myeloablatiivisen hoidon jälkeen luuytimensiirron saaneet potilaat

Filgrastiimi annetaan 30 minuutin pituisena lyhyenä infuusiona laskimoon tai 24 tunnin pituisena jatkuvana infuusiona ihon alle tai laskimoon. Molemmissa tapauksissa filgrastiimi laimennetaan 20 ml:lla glukoosi-infuusioliuosta 50 mg/ml (5 %). Lisäohjeet laimennuksesta glukoosi-infuusioliuoksella 50 mg/ml (5 %) ennen infuusiota ks. kohta 6.6.

Potilailla, joilla on PBPC-mobilisaatio

Filgrastiimi PBPC-mobilisaatioon yksin käytettynä:

Filgrastiimia voidaan antaa 24 tunnin pituisena jatkuvana infuusiona ihon alle tai pistoksena ihon alle. Filgrastiimi-infusiota on laimennettava 20 ml:lla 5-prosenttista glukoosi-infuusioliuosta (ks. kohta 6.6.).

Filgrastiimi PBPC-mobilisaatioon myelosuppressiivisen solunsalpaajahoidon jälkeen:
Filgrastiimi on annettava pistoksena ihon alle.

PBPC-mobilisaatioon terveillä luovuttajilla ennen allogeenista PBPC-siirtoa

Filgrastiimi on annettava pistoksena ihon alle.

Potilailla, joilla on vaikea krooninen neutropenia

Synnynnäinen, idiopaattinen tai syklinen neutropenia: filgrastiimi on annettava pistoksena ihon alle.

HIV-infektiopotilailla

Neutropenian korjaamiseen ja normaalin neutrofiilimäärän ylläpitoon potilailla, joilla on HIV-infektio, filgrastiimi annetaan ihon alle.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset ja varotoimet kaikissa käyttöaiheissa

Filgrastiimia ei pidä käyttää solunsalpaajahoidon annostuksen suurentamiseen yli vakiintuneiden annostussuosituksen.

Filgrastiimia ei pidä antaa potilaille, joilla on vaikea synnynnäinen neutropenia ja joille kehittyy leukemia tai joilla on merkkejä leukeemisesta kehityksestä.

Yliherkkyys

Ensimmäisen tai seuraavien hoitokertojen aikana ilmennyt yliherkkyttä, anafylaktiset reaktiot mukaan lukien, on raportoitu esiintyneen filgrastiimihoitoa saaneilla potilailla. Filgrastiimi on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla on kliinisesti merkittävä yliherkkyys. Filgrastiimia ei saa antaa potilaille, joilla on aiemmin esiintynyt filgrastiimi- tai pegfilgrastiimiyliherkkyttä.

Immunogeenisuus

Kaikkien terapeuttisten proteiinien tavoin on olemassa immunogeenisuuden mahdollisuus. Vasta-aineiden muodostuminen filgrastiimia vastaan on yleensä vähäistä. Sitovia vasta-aineita esiintyy odotetusti kaikkien biologisten lääkeaineiden tavoin. Tähän mennessä niiden ei ole kuitenkaan havaittu vaikuttavan neutraloivasti.

Varotoimet akuuttia myelooista leukemiaa (AML) sairastavilla potilailla

Pahanlaatuinen solukasvu

G-CSF voi edistää myelooisten solujen kasvua *in vitro*, ja samankaltaisia vaikutuksia saattaa olla havaittavissa eräissä ei-myelooisissa soluissa *in vitro*.

Filgrastiimin turvallisuutta ja tehoa ei ole vahvistettu myelodysplastista oireyhtymää tai kroonista myelogeenaista leukemiaa sairastavilla potilailla. Siksi nämä sairaudet eivät ole filgrastiimin käyttöaiheita. Erityisen tärkeää on erottaa kroonisen myelooisen leukemian blastitransformaatio akuutista myelooisesta leukemiasta.

Myelodysplastinen oireyhtymä tai krooninen myeloinen leukemia

Koska filgrastiimin turvallisuudesta ja tehosta sekundaarista akuuttia myelooista leukemiaa (AML) sairastavien potilaiden hoidossa on vain vähän tietoa, näissä tapauksissa filgrastiimin käytössä on syytä noudattaa varovaisuutta. Filgrastiimin turvallisuutta ja tehoa ei ole vahvistettu *de novo* akuutin myelooisen leukemian (AML) hoidossa alle 55-vuotiailla potilailla, joilla sytogenetiikka on hyvä [t (8; 21), t (15; 17) ja inv (16)].

Muut varotoimet

Osteoporoosi

Luun tiheyden seuranta voi olla aiheellista osteoporoottisilla potilailla, jotka saavat filgrastiimihoitoa keskeytyksellä yli 6 kuukauden ajan.

Keuhkoihin kohdistuvat haittavaikutukset

G-CSF-kasvutekijän antamisen jälkeen on ilmoitettu esiintyneen keuhkoihin kohdistuneita haittavaikutuksia, erityisesti interstitiaali-pneumoniaa. Näiden vaikutusten vaara saattaa olla suurempi potilailla, joilla on esiintynyt hiljattain keuhkoinfiltraatteja tai keuhkokuumetta. Keuhko-oireiden, kuten yskän, kuumeen ja hengenahdistuksen, ilmaantuminen yhdessä radiologisten keuhkoinfiltraattilöydösten ja heikentyneen keuhkojen toiminnan kanssa saattaa olla aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymän (ARDS) ensi merkki. Tällaisissa tapauksissa filgrastiimin käyttö on lopetettava ja potilasta on hoidettava asianmukaisesti.

Kapillaarivuoto-oireyhtymä

Kapillaarivuoto-oireyhtymää on havaittu granulosityttikasvutekijöiden antamisen jälkeen, ja luonteenomaista sille on hypotensio, hypoalbuminemia, turvotus ja hemokonsentraatio. Jos potilaalle kehittyy kapillaarivuoto-oireyhtymän oireita, on hänen tilaansa seurattava tarkoin ja annettava oireenmukaista hoitoa, tarvittaessa myös tehohoitoa (ks. kohta 4.8).

Glomerulonefriitti

Filgrastiimia ja pegfilgrastiimia saaneilla potilailla on raportoitu glomerulonefriittia. Yleensä glomerulonefriittitapahtumat ovat korjautuneet annoksen pienentämisen tai filgrastiimi- ja pegfilgrastiimihoidon lopettamisen jälkeen. Virtsa-analyysien seuranta suositellaan.

Varotoimet syöpäpotilailla

Splenomegalia ja pernan repeäminen

Splenomegaliaa ja pernan repeämistä on raportoitu esiintyneen melko harvoin filgrastiimin annon jälkeen. Joissakin tapauksissa pernan repeämä on aiheuttanut kuoleman. Filgrastiimia saavat potilaat, joilla esiintyy kipua vasemmalla ylävatsassa ja/tai olkapään kärjessä, on tutkittava suurentuneen pernan tai pernan repeämän varalta. Filgrastiimiannoksen pienentämisen on havaittu hidastavan pernan suurentumista tai pysäyttävän sen vaikeaa kroonista neutropeniaa sairastavilla potilailla. Pernalpoisto jouduttiin tekemään 3 %:lle potilaista.

Leukosytoosi

Yli 0,3 MIU/kg/vrk (3 mikrogrammaa/kg/vrk) filgrastiimia saaneista potilaista alle 5 %:lla on havaittu veren valkosolujen määrän nousua $\geq 100 \times 10^9/l$. Tämänasteisesta leukosytoosista suoranaisesti johtuvia haittavaikutuksia ei ole ilmoitettu esiintyneen. Vaikeaan leukosytoosiin liittyvien mahdollisten riskien vuoksi veren valkosolujen määrä on kuitenkin mitattava säännöllisin väliajoin filgrastiimihoidon aikana. Jos valkosolujen määrä odotetun pohjalukeman jälkeen ylittää $50 \times 10^9/l$, filgrastiimin käyttö pitää lopettaa välittömästi. PBPC-mobilisaatiossa filgrastiimin käyttö pitää kuitenkin lopettaa tai annostusta pienentää vasta, jos valkosolujen määrä nousee $> 70 \times 10^9/l$.

Suurennettuihin solunsalpaaja-annoksiin liittyvät riskit

Erityistä varovaisuutta on syytä noudattaa hoidettaessa potilaita suurilla solunsalpaaja-annoksilla, sillä näyttöä parantuneesta tuumorivasteesta ei ole ja lisäksi suuremmat solunsalpaaja-annokset saattavat johtaa lisääntyneeseen toksisuuteen, mukaan lukien sydämeen, keuhkoihin, hermostoon ja ihoon kohdistuvat vaikutukset (ks. kyseisten solunsalpaajien lääkemääräystiedot).

Solunsalpaajahoidon vaikutus punasoluihin ja verihiutaleisiin

Filgrastiimihoido ei yksinään estä myelosuppressiivisen solunsalpaajahoidon aiheuttamaa trombositopeniaa eikä anemiaa. Mahdollisuus suurempiannoksen solunsalpaajahoidon antamiseen (esim. solunsalpaajahoidon toteutuminen suurimmilla suositelluilla annoksilla) saattaa johtaa suurentuneeseen trombositopenian ja anemian riskiin. Trombosyyttien ja hematokriitin säännöllistä seuranta suositellaan. Erityistä varovaisuutta on noudatettava niillä potilailla, jotka saavat tunnetusti vaikeaa trombositopeniaa aiheuttavia solunsalpaajia joko yksinään tai yhdistelmähoitona.

Filgrastiimilla mobilisoidujen PBPC-solujen käytön on osoitettu vähentävän myelosuppressiivisen tai myeloablatiivisen solunsalpaajahoidon aiheuttaman trombositopenian syvyyttä ja lyhentävän sen

kesto.

Muut varotoimet

Filgrastiimin vaikutuksia ei ole tutkittu potilailla, joiden myelooisten kantasolujen määrä on huomattavasti pienentynyt. Filgrastiimi vaikuttaa ensisijaisesti neutrofiilien esiasteisiin (prekursoreihin) ja suurentaa siten neutrofiilien määrää. Neutrofiilivaste saattaa siksi olla heikentynyt potilailla, joilla esiasteiden määrä on pienentynyt (esim. laaja-alaisen sädehoidon tai solunsalpaajahoidon jälkeen tai potilailla, joilla on luuytimeen levinnyt kasvain).

Vaskulaarisia häiriöitä, kuten veno-okklusiivinen sairaus ja nestetilavuuden häiriöt, on ilmoitettu esiintyneen satunnaisesti potilailla, jotka ovat saaneet suuriannoksista solunsalpaajahoidoa ja sen jälkeen autologisen luuytimensiirron.

Käänteishyljintäreaktiota (GvHD) ja kuolemantapauksia on raportoitu, kun granulosityttikasvutekijää (G-CSF) on annettu allogeenisen luuytimensiirron jälkeen (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Kasvutekijähoidosta aiheutuvaan luuytimen hematopoeettisen aktiivisuuden lisääntymiseen on liittynyt ohimeneviä positiivisia löydöksiä luuston kuvantamistutkimuksissa. Tämä on otettava huomioon luuston kuvantamistuloksia tulkittaessa.

Varotoimet PBPC-mobilisaatiossa

PBPC-mobilisaatio

Kahden suositellun mobilisaatiomenetelmän välillä (filgrastiimi yksinään tai yhdessä myelosuppressiivisen solunsalpaajahoidon kanssa) ei ole suoritettu prospektiivisiä, satunnaistettuja vertailututkimuksia samalla potilaspopulaatiolla. Potilaiden välinen vaihtelu ja CD34⁺-solujen määritysmenetelmissä havaittava vaihtelu tekevät vertailun eri tutkimusten välillä vaikeaksi. Optimaalisen menetelmän suosittelu on siksi vaikeata. Mobilisaatiomenetelmää valittaessa on yksittäisen potilaan kohdalla otettava huomioon hoidon kokonaistavoitteet.

Aiempi altistus sytotoksisille aineille

Potilailla, jotka ovat aiemmin läpikäyneet erittäin laajamittaisen myelosuppressiivisen hoidon, PBPC-mobilisaatio ei välttämättä ole riittävä edes pienimmän suositellun solumäärän ($2,0 \times 10^6$ CD34⁺-solua/kg) keräämiseksi, ja näillä potilailla toipuminen trombosytopeniasta saattaa samoin jäädä hitaammaksi.

Eräillä sytotoksisilla aineilla on toksisia vaikutuksia erityisesti hematopoeettiseen progenitorivarastoon, ja ne saattavat vaikuttaa haitallisesti mobilisaatioon. Tällaisten aineiden, kuten melfalaanin, karmustiinin (BCNU:n) ja karboplatiinin, pitkäaikainen käyttö ennen progenitorimobilisaatiota voi vähentää kerättyjen esisolujen määrää. Melfalaanin, karboplatiinin tai karmustiinin käytön yhdessä filgrastiimin kanssa on kuitenkin osoitettu olevan tehokas yhdistelmä progenitorimobilisaatiossa. PBPC-siirtoa suunniteltaessa kantasolumobilisaatio on suositeltavaa sijoittaa hoidon alkuvaiheeseen. Näillä potilailla mobilisoitujen progenitorisolujen määrään on syytä kiinnittää erityistä huomiota jo ennen suuriannoksisen solunsalpaajahoidon aloittamista. Jos kerättyjen solujen määrä edellä mainitulla tavalla mitattuna on riittämätön, on harkittava vaihtoehtoisia hoitomuotoja, jotka eivät vaadi progenitorisolutukea.

Progenitorisolusaannin määrän arviointi

Arvioitaessa filgrastiimilla hoidetuilta potilailta kerättyjen progenitorisolujen määrää pitää määritysmenetelmään kiinnittää erityistä huomiota. Virtaussytometriamenetelmällä mitattu CD34⁺-solujen määrä vaihtelee käytetyn metodin mukaan, ja siksi muissa laboratorioissa suoritetuista tutkimuksista saatua suositusarvoja on tulkittava varoen.

Tilastollisen analyysin perusteella takaisin annettujen CD34⁺-solujen määrän ja suuriannoksisen solunsalpaajahoidon jälkeen saavutetun trombosyyttisen lisääntymisnopeuden välillä on monimutkainen mutta jatkuva riippuvuussuhde.

Suosittelun kerättyjen CD34⁺-solujen vähimmäismäärä $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺-solua/kg perustuu julkaistuihin tutkimuksiin, joissa tällä määrällä on saatu aikaan riittävä hematologinen toipuminen. Toipuminen näyttää nopeutuvan kerättyjen solujen määrän ylittäessä vähimmäismäärän ja hidastuvan, kun määrä on pienempi.

Varotoimenpiteet terveiden luovuttajien perifeerisen veren kantasolujen mobilisaatioissa

PBPC-mobilisaatiosta ei ole suoraa kliinistä hyötyä terveille luovuttajille, ja sitä saa harkita vain allogeenista kantasolusiirtoa varten.

PBPC-mobilisaatiota saa harkita vain sellaisilla luovuttajilla, jotka täyttävät normaalit kantasolujen luovutuksen kliiniset ja laboratoriokriteerit. Erityistä huomiota on syytä kiinnittää hematologisiin arvoihin ja infektioauteihin. Filgrastiimin turvallisuutta ja tehoa ei ole selvitetty alle 16-vuotiailla eikä yli 60-vuotiailla terveillä luovuttajilla.

Trombositopenia

Trombositopeniaa on raportoitu esiintyneen hyvin yleisesti filgrastiimia saavilla potilailla. Siksi trombositien määrää on seurattava huolellisesti.

Filgrastiimin annon ja leukafereesin jälkeen 35 %:lla tutkituista henkilöistä todettiin ohimenevää trombositopeniaa (trombosyyttien määrä $< 100 \times 10^9/l$). Kahdessa näistä tapauksista trombositien määrän ilmoitettiin olleen $< 50 \times 10^9/l$, minkä katsottiin johtuneen leukafereesista. Jos leukafereeseja tarvitaan useampia kuin yksi, on kiinnitettävä erityistä huomiota luovuttajiin, joiden trombositien arvo ennen leukafereesia on $< 100 \times 10^9/l$; afereesia ei yleensä pidä tehdä, jos trombositien määrä on $< 75 \times 10^9/l$.

Leukafereesia ei pidä tehdä luovuttajille, jotka saavat antikoagulanttihoitoa tai joilla on todettu hemostaasin häiriöitä. Filgrastiimin käyttö on lopetettava tai annostusta pienennettävä, jos valkosolujen määrä ylittää $> 70 \times 10^9/l$. G-CSF-kasvutekijää PBPC-mobilisaatioon saavia luovuttajia on tarkkailtava, kunnes hematologiset arvot ovat normalisoituneet.

Terveillä luovuttajilla on G-CSF-kasvutekijän käytön jälkeen havaittu ohimeneviä sytogeneettisiä muutoksia. Näiden muutosten merkitystä ei tunneta. Pahanlaatuisen myelooisen kloonin kehittymisen riskiä ei kuitenkaan voida sulkea pois. Afereesin suorittavaa tahoja suositellaan pitämään systemaattisesti kirjaa kantasolujen luovuttajista vähintään 10 vuoden ajan turvallisuuden pitkäaikaisen seurannan varmistamiseksi.

Terveillä luovuttajilla ja potilailla on G-CSF-kasvutekijän antamisen jälkeen esiintynyt yleisesti splenomegaliaa, joka on kuitenkin yleensä ollut oireetonta, ja pernan repeämiä on todettu melko harvoin. Pernal repeämä on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan. Pernal kokoa on siksi seurattava tarkoin (esim. kliinisellä tutkimuksella tai ultraäänitutkimuksella). Pernal repeämisen mahdollisuus on otettava huomioon, jos luovuttaja ja/tai potilas valittaa kipua vasemmalla ylävatsassa tai olkapään kärjessä.

Terveillä luovuttajilla on todettu yleisesti dyspneaa ja melko harvoin keuhkoihin kohdistuneita haittatapahtumia (veriyskää, keuhkoverenvuotoa, keuhkoinfiltraatteja ja hypoksiaa). Jos keuhko-oireita todetaan tai epäillään, on harkittava filgrastiimihoidon lopettamista ja annettava asianmukaista hoitoa.

Varotoimenpiteet filgrastiimilla mobilisoitujen allogeenisten PBPC-siirteiden vastaanottajilla

Tämänhetkiset tiedot osoittavat, että allogeenisen PBPC-siirteen ja vastaanottajan väliset immunologiset interaktiot voivat liittyä akuutin ja kroonisen GvHD:n riskin suurenemiseen luuytimen siirtoon verrattuna.

Varotoimet vaikeaa kroonista neutropeniaa sairastavilla potilailla

Veriarvot

Trombosytopeniaa on raportoitu esiintyneen yleisesti filgrastiimia saavilla potilailla. Trombosyyttien määrää on seurattava huolellisesti varsinkin filgrastiimihoidon ensimmäisten viikkojen aikana.

Filgrastiimihoidon väliaikaista keskeyttämistä tai annoksen pienentämistä on syytä harkita niillä potilailla, joilla ilmenee trombosytopeniaa eli joilla trombosyyttien määrä on jatkuvasti $< 100\ 000/\text{mm}^3$.

Lisäksi esiintyy muita veriarvomuutoksia, kuten anemiasa ja ohimenevää myelooisten progenitorisolujen lisääntymistä, mikä edellyttää solumäärien tarkkaa seuranta.

Transformaatio leukemiaksi tai myelodysplastiseksi oireyhtymäksi

Vaikea krooninen neutropenia täytyy diagnosoida huolellisesti, jotta se voidaan erottaa muista hematopoieettisista häiriöistä, kuten aplastisesta anemiasta, myelodysplasiasta ja myelooisesta leukemiasta. Ennen hoidon aloittamista potilaalta pitää tutkia täydellinen verenkuvamukaan lukien valkosolujen erittelylaskenta ja trombosyyttiarvo, ja lisäksi on tutkittava luuytimen morfologia ja karyotyyppejä.

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, jotka sairastivat vaikeaa kroonista neutropeniaa ja saivat filgrastiimihoidon, myelodysplastisen oireyhtymän ja leukemian esiintymistiheys oli pieni (noin 3 %). Tämä havainto on tehty vain synnynnäistä neutropeniaa sairastavilla potilailla.

Myelodysplastinen oireyhtymä ja leukemia ovat synnynnäisen neutropenian luonnollisia komplikaatioita, ja niiden syy-yhteys filgrastiimihoidon on epävarma. Arviolta 12 %:lla potilaista, joiden sytogeneettinen tila oli lähtötilanteessa normaali, havaittiin tavanomaisissa uusintatarkastuksissa sytogeneettisiä poikkeamia, mukaan lukien monosomia 7. Filgrastiimihoidon jatkamisen riskit ja hyödyt on arvioitava huolellisesti niillä vaikeaa kroonista neutropeniaa sairastavilla potilailla, joille kehittyy sytogeneettinen poikkeavuus, ja myelodysplastisen oireyhtymän tai leukemian ilmaantuessa filgrastiimihoidon on keskeytettävä. Tällä hetkellä on epäselvää, altistaako pitkäaikainen hoito vaikeaa kroonista neutropeniaa sairastavat potilaat sytogeneettisille poikkeamille, myelodysplastiselle oireyhtymälle tai leukeemiselle transformaatiolle. Potilaille suositellaan morfologisia ja sytogeneettisiä luuydintutkimuksia säännöllisin väliajoin (noin 12 kuukauden välein).

Muut varotoimet

Muista syistä, esim. virusinfektiosta, johtuvan ohimenevän neutropenian mahdollisuus on suljettava pois.

Splenomegaliaa on raportoitu esiintyneen hyvin yleisesti ja pernan repeämistä yleisesti filgrastiimin annon jälkeen. Filgrastiimia saavat potilaat, joilla esiintyy kipua vasemmalla ylävatsassa ja/tai olkapään kärjessä, on tutkittava suurentuneen pernan tai pernan repeämisen varalta.

Splenomegalia on filgrastiimihoidon suora seuraus. Tutkimukseen osallistuneista potilaista 31 %:lla ilmoitettiin olevan käsin tuntuva splenomegalia. Tilavuuden suureneminen oli radiografisesti todettavissa filgrastiimihoidon alkuvaiheessa, ja se tasaantui yleensä hoidon myöhemmässä vaiheessa. Annoksen pienentämisen havaittiin hidastavan pernan suurenemista tai pysäyttävän sen kokonaan, mutta 3 %:lla potilaista perna jouduttiin poistamaan. Pernalle on tutkittava säännöllisesti. Vatsan palpaatio yleensä riittää pernan epänormaalien suurenemisten havaitsemiseksi.

Hematuria on ollut yleistä ja proteinuriaa on esiintynyt pienellä määrällä potilaita. Virtsa-analyysit on tehtävä säännöllisesti näiden havaitsemiseksi.

Turvallisuutta ja tehoa ei ole vahvistettu vastasyntyneillä lapsilla eikä autoimmuunineutropenia-potilailla.

Varotoimet HIV-infektiopotilailla

Splenomegaliaa on raportoitu esiintyneen yleisesti filgrastiimin annon jälkeen. Filgrastiimia saavat potilaat, joilla esiintyy kipua vasemmalla ylävatsassa ja/tai olkapään kärjessä, on tutkittava suurentuneen pernan tai pernan repeämän varalta.

Veriarvot

Absoluuttista neutrofiilien määrää (ANC) on seurattava huolellisesti varsinkin filgrastiimihoidon ensimmäisten viikkojen aikana. Jotkut potilaat voivat reagoida hyvin nopeasti ja neutrofiilien määrä voi suurentua huomattavasti ensimmäisen filgrastiimiannoksen jälkeen. ANC on syytä mitata päivittäin ensimmäisten 2-3 päivän aikana filgrastiimihoidon aloittamisen jälkeen. Sen jälkeen suositellaan ANC-arvon mittaamista vähintään kaksi kertaa viikossa kahden ensimmäisen viikon ajan ja sen jälkeen kerran viikossa tai joka toinen viikko ylläpito-hoidon aikana. Käytettäessä jaksoittaisesti filgrastiimiannostusta 30 MU (300 mikrogrammaa)/vrk potilaan ANC-arvo saattaa vaihdella voimakkaasti eri määritysaikoina. Jotta voitaisiin määrittää potilaan ANC-arvon pohjalukema, verinäyte ANC-arvon tutkimiseksi suositellaan otettavan juuri ennen suunniteltua filgrastiimin antoa.

Myelosuppressiivisten lääkkeiden suurennettuihin annoksiin liittyvät riskit

Filgrastiimihoito ei yksinään estä myelosuppressiivisten lääkkeiden aiheuttamaa trombosytopeniaa eikä anemiaa. Tällaisten lääkkeiden suurempien annosten antamisen tai useampien lääkkeiden käytön mahdollistuminen filgrastiimihoidon avulla saattaa johtaa trombosytopenian ja anemian suurentuneeseen riskiin. Veriarvojen säännöllistä seuranta suositellaan (ks. edellä).

Myelosuppressiota aiheuttavat infektiot ja syöpäsairaudet

Neutropenia saattaa johtua luuytimen infiltroituneista opportunistisista infektioista, kuten *Mycobacterium avium* -kompleksista, tai syöpäsairauksista, kuten lymfoomasta. Potilailla, joilla tiedetään olevan luuytimeen infiltroitunut infektio tai syöpäsairaus, on harkittava myös jotakin sopivaa hoitoa perussairauteen sen lisäksi, että potilaalle annetaan filgrastiimia neutropenian hoitoon. Filgrastiimin vaikutusta luuytimeen infiltroituneen infektion tai syöpäsairauden aiheuttamaan neutropeniaan ei tunneta tarkoin.

Varotoimet sirppisolupoikkeavuuden ja sirppisolusairauden yhteydessä

Sirppisolupoikkeavuutta tai -sairautta sairastavilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen filgrastiimin käytön aikana sirppisolukriisejä, jotka ovat joissakin tapauksissa johtaneet kuolemaan. Lääkärien on noudatettava varovaisuutta harkitessaan filgrastiimin käyttöä potilailla, joilla on sirppisolupoikkeavuus tai -sairaus, ja mahdolliset riskit ja hyödyt on arvioitava tarkoin ennen hoidon aloittamista.

Kaikki potilaat

Accofil sisältää apuaineena 50 mg/ml sorbitolia (E420). Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Esitäytetyn ruiskun neulansuojus sisältää kuivaa luonnonkumia (lateksin johdannainen), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

Granulosyyttikasvutekijöiden (G-CSF) jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun lääkevalmisteen tuotenimi merkittävä selvästi potilastietoihin.

Aortiittia on raportoitu granulosyyttikasvutekijöiden (G-CSF) antamisen jälkeen terveillä henkilöillä ja syöpäpotilailla. Oireita ovat olleet muun muassa kuume, vatsakipu, huonovointisuus, selkäkipu ja tulehdusmarkkereiden kohoaminen (esim. C-reaktiivisen proteiinin ja valkoisten verisolujen arvot). Aortiitti diagnosoitiin useimmissa tapauksissa CT-kuvauksella, ja se parani yleensä, kun G-CSF:n antaminen lopetettiin. Katso myös kohta 4.8.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Filgrastiimin turvallisuutta ja tehoa annettaessa sitä samana päivänä myelosuppressiivisen solunsalpaajahoidon kanssa ei ole selvästi osoitettu. Koska nopeasti jakautuvat myelooiset solut ovat herkkiä myelosuppressiiviselle solunsalpaajahoidolle, filgrastiimin käyttöä ei suositella 24 tunnin aikana ennen solunsalpaajahoidoa eikä 24 tunnin kuluessa sen jälkeen. Alustavat tiedot filgrastiimin ja 5-fluorourasiilin yhteiskäytöstä pienellä määrällä potilaita osoittavat, että neutropenia saattaa vaikeutua.

Mahdollisia yhteisvaikutuksia muiden hematopoeettisten kasvutekijöiden ja sytokiinien kanssa ei ole vielä selvitetty kliinisissä tutkimuksissa.

Koska litium edistää neutrofiilien vapautumista, on todennäköistä, että litium voimistaa filgrastiimin vaikutusta. Tätä yhteisvaikutusta ei ole tutkittu muodollisesti, mutta ei ole näyttöä siitä, että tällainen yhteisvaikutus olisi haitallista.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja filgrastiimin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta. Sikiömenetysten esiintymistiheyden havaittiin suurentuneen kaniineilla, kun altistus oli moninkertainen kliiseen altistukseen verrattuna ja kun emolla ilmeni toksisuutta (ks. kohta 5.3). Kirjallisuudessa on mainintoja tapauksista, joissa filgrastiimin on osoitettu kulkeutuvan istukan läpi raskaana olevilla naisilla. Filgrastiimin käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö filgrastiimi/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko filgrastiimihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Filgrastiimi ei vaikuttanut koiras- tai naaraspuolisten rottien lisääntymiskykyyn eikä hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Accofil-valmisteella voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

Heitehuimausta saattaa esiintyä Accofil-valmisteen annon jälkeen (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Vakavimpia haittavaikutuksia, joita voi esiintyä filgrastiimihoidon aikana, ovat muun muassa anafylaktinen reaktio, vakavat keuhkoihin kohdistuvat haittatahtumat (kuten interstitiaalinen keuhkokuume ja ARDS), kapillaarivuoto-oireyhtymä, vaikea splenomegalia / pernan repeämä, transformaatio myelodysplastiseksi oireyhtymäksi tai leukemiaksi vaikeaa kroonista neutropeniaa sairastavilla potilailla, käänteishyljintäreaktio allogeenisen luuytimensiirron tai perifeerisen veren kantasolusiirron saaneilla potilailla ja sirppisolukriisi sirppisolutautia sairastavilla potilailla.

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat kuume, muskuloskeletaalin lihaskipu ja luustokipu (mukaan lukien luukipu, selkäkipu, nivelkipu, lihaskipu, raajakipu, lihaskipu ja luustokipu), muskuloskeletaalin kipu, lihaskipu ja luustoperäinen muskuloskeletaalin rintakipu, niskakipu), anemia, oksentelu ja pahoinvointi. Kliinisissä tutkimuksissa syöpäpotilaiden lihaskipu ja luustokipu muskuloskeletaalin kipu oli lievää tai keskivaikeaa 10 %:lla potilaista ja vaikeaa 3 %:lla potilaista.

Yhteenveto haittavaikutuksista taulukon muodossa

Alla olevien taulukkojen tiedot kuvaavat kliinisissä tutkimuksissa ja spontaanissa raportoinnissa ilmoitettuja haittavaikutuksia. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Haittavaikutusten arviointi perustuu seuraaviin esiintymistiheyttä koskeviin tietoihin:

Hyvin yleinen: $\geq 1/10$

Yleinen: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Melko harvinainen: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$

Harvinainen $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$

Hyvin harvinainen: $< 1/10\ 000$

Tuntematon: koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin.

MeDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutukset					Tuntematon
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	
Veri ja imukudos	Trombosytopenia Anemia ^c	Splenomegalia ^a Hemoglobiiniarvon pieneneminen ^c	Leukosytoosi ^a	Pernan repeämä ^a Sirppi soluanemia, johon liittyy sirppisolukriisi		
Immuunijärjestelmä			Käänteishyljintäreaktio ^b Lääkeyliherkkyys ^a Yliherkkyys	Anafylaktinen reaktio		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Heikentynyt ruokahalu ^a Veren laktaattidehydrogenasiinilisäntyminen	Hyperurikemia Veren virtsahappoarvon suureneminen	Veren glukoosiarvon pieneneminen Valekihti ^a (kondrokalsi)		

MeDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutukset					Tunteat on
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinaisen	Hyvin harvinaisen	
				noosi) Nestetasapainon häiriöt		
Hermosto	Päänsärky ^a	Heitehuimaus Hypoestesia Parestesia				
Verisuonisto		Hypotensio Hypertensio	Veno-okklusiivinen sairaus ^d	Kapillaarivuto-oireyhtymä ^a Aorttiitti		
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus				
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Veriyskä Hengenahdistus Yskä ^a Nielukipu ^{a,e} Nenäveren vuoto	Akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä ^a Hengitysvaikeudet ^a Keuhkopöhö ^a Interstitiaalikeuhkosairaus ^a Keuhkoinfiltraatti ^a Keuhkoverenvuoto Hypoksia			
Ruoansulatuselimistö	Ripuli ^{a,e} Oksentelu ^{a,e} Pahoinvointi ^a	Ummetus ^e Suukipu				
Maksa ja sappi		Veren alkalisen fosfaatin suureneminen	Gammaglutamyylitransferasiin lisääntyminen			

MeDRA- elinjärjestelmä	Haittavaikutukset					Tuntematon
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	
		nen Hepatomegalia	Aspartaattiaminotransferaasiarvon kohoaminen			
Iho ja ihonalaiskudos	Hiustenlähtö ^a	Ihottuma ^a Eryteema	Makulopapularinen ihottuma	Sweetin oireyhtymä (akuutti febrilinen neutrofiilinen dermatoosi) Ihovaikuliitti ^a		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Muskuloskeetaalinen kipu ^c	Lihasspasmit	Osteoporoosi	Luuntiheyden väheneminen Nivelreuman paheneminen		
Munuaiset ja virtsatiet		Dysuria Hematuria	Proteinuria	Virtsamuutokset Glomerulonefriitti		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys ^a Limakalvotulehdus ^a Kuume	Rintakipu ^a Astenia ^a Kipu ^a Yleinen huonovointisuus ^c	Pistoskohdan reaktio			

MeDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutukset					Tunteat on
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinaisen	Hyvin harvinaisen	
		Perifeerinen turvotus ^e				
Vammat ja myrkytykset		Verensiirtoreaktio ^e				
Infektiot		Sepsis Bronkiitti Ylähengitystieinfektio Virtsatieinfektio				

^aKs. kohta 4.8, Valittujen haittavaikutusten kuvaus

^bKäänteishyljintäreaktioita (GvHD) ja kuolemantapauksia on raportoitu allogeenisen luuytimensiirron jälkeen (ks. kohta 4.8, Valittujen haittavaikutusten kuvaus)

^cMukaan lukien luukipu, selkäkipu, nivelkipu, lihaskipu, raajakipu, muskuloskeetaalinen kipu, muskuloskeetaalinen rintakipu, niskakipu

^dTapaukset havaittiin markkinoilletulon jälkeen filgrastiimilla potilailla, joille suoritettiin luuytimensiirto tai PBPC-mobilisaatio

^eHaittatapahtumat, joiden esiintyvyys oli suurempi filgrastiimia saaneilla potilailla kuin lumelääkettä saaneilla ja jotka ilmenivät maligniteetin tai sytotoksisen solunsalpaajahoidon jälkiseurauksena

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Käänteishyljintäreaktio

Käänteishyljintäreaktioita (GvHD) ja kuolemantapauksia on raportoitu, kun granulosityttien kasvutekijää on annettu allogeenisen luuytimensiirron jälkeen (ks. kohta 4.4 ja 5.1).

Kapillaarivuoto-oireyhtymä

Kapillaarivuoto-oireyhtymätapauksia on raportoitu tuotteen markkinoille tulon jälkeen granulosityttikasvutekijän kanssa. Sitä on yleensä havaittu potilailla, joilla on pitkälle kehittyneitä pahanlaatuisia tauteja tai verenmyrkytys, tai potilailla, jotka saavat useita kemoterapialääkkeitä, tai ovat afereesihoidossa (ks. kohta 4.4).

Satunnaistetuissa, lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa filgrastiimi ei suurentanut solunsalpaajahoidon liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuutta. Näissä kliinisissä tutkimuksissa seuraavien haittavaikutusten esiintymistiheys oli sama sekä filgrastiimi-/solunsalpaajaryhmän että lumelääke-/solunsalpaajaryhmän syöpäpotilailla: pahoinvointi ja oksentelu, hiustenlähtö, ripuli, väsymys, ruokahaluttomuus, limakalvotulehdus, päänsärky, yskä, ihottuma, rintakipu, yleinen heikkous, kurkkukipu, ummetus ja kipu.

Markkinoilletulon jälkeen filgrastiimihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu ihon vaskuliittitapauksia. Vaskuliitin mekanismeja filgrastiimia saavilla potilailla ei tunneta. Kliinisten tutkimustietojen perusteella esiintyvyyden arvioidaan olevan melko harvinainen.

Sweetin oireyhtymä

Sweetin oireyhtymän (akuutti kuumeinen dermatoozi) tapauksia on ilmoitettu esiintyneen markkinoilletulon jälkeen. Kliinisten tutkimustietojen perusteella esiintyvyyden arvioidaan olevan melko harvinainen.

Keuhkoihin kohdistuvat haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeen on ilmoitettu esiintyneen keuhkoihin kohdistuneita haittavaikutuksia, kuten interstitiaalikeuhkosairautta, keuhkopöhöä ja keuhkoinfiltraatteja, ja joissakin tapauksissa nämä ovat johtaneet hengitysvajaukseen tai akuuttiin hengitysvaikeusoireyhtymään (ARDS), joka voi johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.4).

Splenomegalia ja pernan repeämä

Splenomegaliaa ja pernan repeämistä on raportoitu esiintyneen melko harvoin filgrastiimin annon jälkeen. Joissakin tapauksissa pernan repeämä on aiheuttanut kuoleman (ks. kohta 4.4).

Yliherkkyys

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu esiintyneen yliherkkyiden tyyppisiä reaktioita, kuten anafylaksiaa, ihottumaa, nokkosihottumaa, angioedeemaa, hengenahdistusta ja hypotensiota ensimmäisen hoitokerran tai myöhempien hoitokertojen yhteydessä. Kaikkiaan nämä reaktiot olivat yleisimpiä laskimoon annetun annoksen jälkeen. Joissakin tapauksissa oireet ovat uusiutuneet uuden altistuksen jälkeen, mikä viittaa syy-yhteyteen. Filgrastiimin käyttö on lopetettava pysyvästi sellaisilla potilailla, joilla ilmenee vakava allerginen reaktio.

Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu esiintyneen yksittäisiä sirppisolukriisejä sirppisolusairautta sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.4). Kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen mukaan esiintyvyydeksi on arvioitu melko harvinainen.

Ihon vaskuliitti

Filgrastiimihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu ihon vaskuliittia. Vaskuliitin mekanismia filgrastiimia saavilla potilailla ei tunneta. Pitkäaikaishoidon aikana ihon vaskuliittia on raportoitu 2 %:lla vakavaa kroonista neutropeniaa sairastavista potilaista Pitkäaikaiskäytössä ihovaskuliittia on ilmoitettu esiintyneen 2 %:lla vaikeaa kroonista neutropeniaa sairastavista potilaista.

Valekihti (kondrokalsinoosi)

Valekihtiä on ilmoitettu esiintyneen filgrastiimihoitoa saaneilla syöpäpotilailla. Kliinisten tutkimustietojen perusteella esiintyvyyden arvioidaan olevan melko harvinainen.

Leukosytoosi

Filgrastiimin annon jälkeen 41 %:lla luovuttajista todettiin leukosytoosia (valkosolujen määrä $> 50 \times 10^9/l$) ja ohimenevää trombosytopeniaa (trombosyyttien määrä $< 100 \times 10^9/l$) ja leukaferesiä todettiin 35 %:lla luovuttajista.

Pediatriiset potilaat

Pediatriisilla potilailla tehdyistä kliinisistä filgrastiimitutkimuksista saatujen tietojen perusteella filgrastiimin turvallisuus ja teho ovat samankaltaiset sekä solunsalpaajahoitoa saavilla aikuisilla että lapsilla, joten viitteitä ikään liittyviin eroihin filgrastiimin farmakokinetiikassa ei ole. Ainoa johdonmukaisesti raportoitu haittavaikutus oli muskuloskeletaalinainen kipu, mikä ei eroa aikuisväestöstä saaduista kokemuksista. Tietoa ei ole riittävästi, jotta filgrastiimin käyttöä pediatristen potilaiden hoidossa voitaisiin arvioida tarkemmin.

Muut erityisryhmät

Geriatrinen käyttö

Hoidon yleisessä turvallisuudessa ja tehossa ei havaittu eroja sytotoksista kemoterapiaa saaneiden yli 65-vuotiaiden ja nuorten aikuisten (>18-vuotiaat) välillä, eikä kliinisissä kokemuksissa ole havaittu eroja iäkkäämpien potilaiden ja nuorten aikuisten välillä. Tiedot Accofil-valmisteen käytöstä geriatrisilla potilailla muissa hyväksytyissä käyttöaiheissa ovat riittämättömiä.

Vaikeaa kroonista neutropeniaa sairastavat pediatriiset potilaat

Pienentynyttä luuntiheyttä ja osteoporoosia on ilmoitettu esiintyneen vaikeaa kroonista neutropeniaa sairastavilla pediatriisilla potilailla, jotka saavat pitkäaikaista filgrastiimihoitoa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Accofil-valmisteen yliannostuksen vaikutuksia ei tunneta. Filgrastiimihoidon lopettaminen pienentää yleensä neutrofiilien määrää verenkierrossa 50 % 1-2 päivässä, ja neutrofiilien määrä palautuu yleensä normaaliksi 1-7 päivässä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: sytokiinit, ATC-koodi: L03AA02
Accofil on ns. biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Ihmisen granulosityttikasvutekijä (G-CSF) on glykoproteiini, joka säätelee toimintakykyisten neutrofiilien tuotantoa ja vapautumista luuytimeistä. Accofil sisältää r-metHuG-CSF-kasvutekijää (filgrastiimia), joka suurentaa perifeerisen veren neutrofiilien määrää huomattavasti 24 tunnin kuluessa, ja monosyyttien määrää hieman. Joillakin vaikeaa kroonista neutropeniaa sairastavilla potilailla filgrastiimi voi suurentaa myös verenkierrossa olevien eosinofiilien ja basofiilien määrää hieman lähtötilanteeseen verrattuna; osalla näistä potilaista eosinofiliaa tai basofiliaa on saattanut esiintyä jo ennen hoitoa. Neutrofiilien lisääntyminen riippuu suositellulla annosalueella annoksesta. Filgrastiimin vaikutuksesta muodostuneet neutrofiilit toimivat normaalisti tai normaalia tehokkaammin, mikä on osoitettu kemotaksiaa ja fagosytoosia mittaavilla testeillä. Filgrastiimihoidon päätyttyä verenkierrossa olevien neutrofiilien määrä pienenee 50 % 1-2 päivässä ja palautuu normaaliksi 1-7 päivässä.

Filgrastiimin käyttö solunsalpaajahoidon saavilla potilailla vähentää merkittävästi neutropenian ja kuumeisen neutropenian ilmaantuvuutta sekä lieventää niiden vaikeusastetta ja lyhentää kestoja. Filgrastiimihoito lyhentää merkittävästi kuumeisen neutropenian, mikrobilääkkeiden käytön ja sairaalahoidon kestoja akuutin myelogeeneisen leukemian induktiohoidon jälkeen sekä myeloablatiivisen hoidon ja luuytimensiirron jälkeen. Kuumeen ja dokumentoitujen infektioiden ilmaantuvuus ei vähentynyt kummassakaan tilanteessa. Kuumeen kesto ei lyhentynyt potilailla, joille tehtiin luuytimensiirto myeloablatiivisen hoidon jälkeen.

Filgrastiimin käyttö yksinään tai solunsalpaajahoidon jälkeen mobilisoi hematopoeettisia progenitorisoluja perifeeriseen vereen. Nämä autologiset perifeerisen veren kantasolut (PBPC-solut) voidaan kerätä talteen ja infusoida takaisin suuriannoksisen sytotoksisen hoidon jälkeen joko luytimensiirron asemesta tai yhdistettynä siihen. PBPC-solujen infuusio nopeuttaa hematopoeettista toipumista ja siten lyhentää verenvuotokomplikaatioille altista ajanjaksoa ja vähentää trombosyyttisiirtojen tarvetta. Filgrastiimilla mobilisoitujen allogeenisten PBPC-solujen siirron jälkeen vastaanottajan hematologinen toipuminen oli merkitsevästi nopeampaa, ja sen seurauksena myös trombosytopenian korjautuminen tukihoidoja tarvitsemattomaan tilaan oli merkitsevästi nopeampaa kuin allogeenisen luytimensiirron jälkeen.

Retrospektiivinen eurooppalainen tutkimus, jossa arvioitiin granulosityttikasvutekijän (G-CSF) käyttöä allogeenisen luytimensiirron jälkeen akuuttien leukemioiden hoidossa, viittasi käänteishyljinnän (GvHD), hoitoon liittyvien kuolemantapausten ja kuolleisuuden lisääntymiseen granulosityttikasvutekijöitä annettaessa. Erillisessä retrospektiivisessä kansainvälisessä tutkimuksessa, jossa potilailla oli akuutteja ja kroonisia myelooisia leukemioita, ei havaittu vaikutusta käänteishyljinnän eikä hoitoon liittyvien kuolemantapausten riskiin eikä kuolleisuuteen. Allogeenisia siirtoja koskevien tutkimusten meta-analysissä, joka kattoi 9 prospektiivisen satunnaistetun tutkimuksen, 8 retrospektiivisen tutkimuksen ja yhden tapaus-verrokkitutkimuksen tulokset, ei havaittu vaikutuksia akuutin eikä kroonisen käänteishyljinnän riskiin eikä varhaiseen hoitoon liittyvään kuolleisuuteen.

Käänteishyljinnän (GvHD) ja hoitoon liittyvän kuolleisuuden suhteellinen riski (95%:n luottamusväli) luytimensiirtoa seuranneen granulosityttikasvutekijöiden käytön jälkeen					
Julkaisu	Tutkimus-jakso	N	Akuutti asteen 2-4 GvHD	Krooninen GvHD	Hoitoon liittyvä kuolleisuus
Meta-analyysi (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Eurooppalainen retrospektiivinen tutkimus (2004)	1992-2002 ^a	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Kansainvälinen retrospektiivinen tutkimus (2006)	1995-2000 ^a	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^aAnalyysiin sisältyvät tutkimukset, joissa oli tänä ajanjaksona tehty luytimensiirto; joissakin tutkimuksissa käytettiin granulositytti-makrofagikasvutekijää (GM-CSF)

^bAnalyysiin sisältyvät potilaat, jotka saivat luytimensiirron tänä ajanjaksona

Filgrastiimin käyttö PBPC-mobilisaatioon terveillä luovuttajilla ennen allogeenista PBPC-siirtoa

Kun terveille luovuttajille annetaan 10 mikrogrammaa/kg/vrk ihon alle 4-5 peräkkäisenä päivänä, saadaan useimmilla luovuttajilla kerättyä $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺-solua / vastaanottajan painokiloa kohti kahden leukafereesin jälkeen.

Filgrastiimin käyttö vaikeaa kroonista neutropeniaa (vaikeaa synnynnäistä, syklistä tai idiopaattista neutropeniaa) sairastavilla aikuisilla suurentaa perifeerisen veren neutrofiilien absoluuttista määrää pitkäaikaisesti ja pienentää infektioiden ja niihin liittyvien tapahtumien määrää.

Filgrastiimin käyttö HIV-infektiopotilailla ylläpitää normaalia neutrofiilimäärää ja mahdollistaa antiviraalisen ja/tai muun myelosuppressiivisen lääkityksen antamisen suunnitellussa aikataulussa. Filgrastiimihoidon ei ole osoitettu lisäävän HI-viruksen replikaatiota HIV-infektiopotilailla.

Kuten muillekin hematopoeettisille kasvutekijöille, G-CSF:lle on osoitettu *in vitro* stimuloivia ominaisuuksia, jotka kohdistuvat ihmisen endoteelisoluihin.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Annettaessa suositellut annokset ihon alle, seerumipitoisuudet pysyivät 10 ng/ml:n yläpuolella 8-16 tuntia.

Jakautuminen

Jakautumistilavuus veressä on noin 150 ml/kg.

Eliminaatio

Filgrastiimin puhdistuman on osoitettu noudattavan ensimmäisen kertaluvun farmakokinetiikkaa sekä ihon alle tai laskimoon annettaessa. Filgrastiimin eliminaation puoliintumisaika seerumissa on noin 3,5 tuntia ja puhdistuma noin 0,6 ml/min/kg. Autologisesta luuytimensiirrosta toipuville potilaille annettu jatkuva, enintään 28 vuorokauden pituinen Accofil-infuusio ei aiheuttanut lääkeaineen kumuloitumista, ja eliminaation puoliintumisaika oli samaa luokkaa.

Lineaarisuus

Filgrastiimin annoksen ja seerumipitoisuuden välillä on positiivinen lineaarinen korrelaatio riippumatta siitä, annetaanko se laskimoon vai ihon alle. Annettaessa suositellut annokset ihon alle seerumipitoisuudet pysyivät 10 ng/ml:n yläpuolella 8-16 tuntia. Jakautumistilavuus veressä on noin 150 ml/kg.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Filgrastiimia tutkittiin enintään yhden vuoden ajan toistuvan annoksen toksisuustutkimuksissa, jotka osoittivat odotettavista farmakologisista vaikutuksista johtuvia muutoksia, kuten valkosolujen määrän lisääntymistä, luuytimen myeloidista hyperplasiaa, ekstramedullaarista granulopoieesia ja pernan suurentumista. Nämä muutokset palautuivat hoidon lopettamisen jälkeen.

Filgrastiimin vaikutuksia sikiön kehitykseen on tutkittu rotilla ja kaniineilla. Kaniineille laskimoon annettu filgrastiimi (80 µg/kg/vrk) organogeneesin aikana oli emolle toksista, ja lisäsi spontaaneja keskenmenoja, implantaation jälkeisiä alkion menetyksiä ja pienensi elävän poikueen keskimääräistä kokoa ja sikiön painoa.

Accofilin kaltaisen toisen filgrastiimivalmisteen tietojen perusteella havaittiin samankaltaisia löydöksiä ja näiden lisäksi sikiön epämuodostumien lisääntymistä annoksen ollessa 100 µg/kg/vrk. Tämä on emolle toksinen annos, joka vastaa noin 50–90 kertaa suurempaa systeemistä altistusta kuin kliinisen annoksen 5 µg/kg/vrk saaneiden potilaiden altistus. Alkio- ja sikiötoksisuuden taso, jossa haittavaikutuksia ei havaittu, oli tässä tutkimuksessa 10 µg/kg/vrk, joka vastaa noin 3–5 kertaa suurempaa systeemistä altistusta kuin kliinisen annoksen saaneiden potilaiden altistus.

Tiineillä rotilla ei havaittu emon tai sikiön toksisuutta annosten ollessa enintään 575 µg/kg/vrk.

Rottien jälkeläisten, joille annettiin filgrastiimia perinataali- ja imetysaikana, ulkoinen erilaistuminen viivästyi ja kasvu hidastui (≥ 20 µg/kg/vrk) sekä eloonjäämisluku pieneni hieman (100 µg/kg/vrk).

Filgrastiimin ei havaittu vaikuttavan koiras- tai naarasrottien hedelmällisyyteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Jäätikkahappo
Natriumhydroksidi
Sorbitoli (E420)
Polysorbaatti 80

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Accofil-valmistetta ei saa laimentaa keittosuolaliuoksella.

Laimennettua filgrastiimia saattaa adsorboitua lasi- ja muovimateriaaleihin.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

36 kuukautta.

Laimennetun infuusionesteen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 2-8 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste pitää käyttää heti. Jos sitä ei käytetä heti, käyttöönvalmistuksen jälkeiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, ja normaalisti ne saavat olla enintään 24 tuntia 2-8 °C:ssa, ellei laimennusta ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C-8 °C). Ei saa jäätää.

Jos Accofil pääsee vahingossa jäätymään kerran, tämä ei vaikuta valmisteen säilyvyyteen. Jos Accofil jäätyy yli 24 tunniksi tai useammin kuin kerran, valmistetta EI saa käyttää.

Polikliinissä käytössä lääkevalmistetta voi sen kestoaikana säilyttää enintään yhden 15 vuorokauden jakson ajan huoneenlämmössä (alle 25°C). Tämän jakson päättyessä lääkevalmistetta ei pidä enää laittaa takaisin jääkaappiin ja se tulee hävittää.

Pidä ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskooot)

Esitäytetty ruisku injektioneulalla, neulansuojuksella tai ilman. Pakkaus sisältää yhden, kolme, viisi, seitsemän tai kymmenen esitäytettyä ruiskua joko läpipainopakkauksen kanssa tai ilman sitä ja alkoholilla kostutettuja ihonpuhdistuslappuja. Ilman läpipainopakkausta olevissa pakkauksissa ei ole neulansuojusta. Läpipainopakkaukset ovat yksittäisille ruiskuille, joissa on valmiiksi kiinnitetty neulansuojus. Esitäytetyt ruiskut on valmistettu tyyppin I lasista ja niissä on kiinteä, ruostumattomasta teräksestä valmistettu neula. Niiden sylinterissä on 1/40-merkinnät asteikolle 0,1 ml:sta 1 ml:aan asti. Esitäytetyn ruiskun neulansuojus sisältää kuivaa luonnonkumia (ks. kohta 4.4). Yksi esitäytetty ruisku sisältää 0,5 ml liuosta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Accofil voidaan tarvittaessa laimentaa 5-prosenttisellä glukoosilla. Lopullisen laimennoksen pitoisuuden on aina oltava vähintään 0,2 MU (2 µg)/ml.

Liuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Vain kirkasta liuosta, jossa ei ole hiukkasia, saa käyttää. Älä ravista.

Jos filgrastiimia halutaan antaa laimeampana liuksena kuin 1,5 MU (15 µg)/ml, liukseen on lisättävä ihmisen seerumialbumiinia (HSA) siten, että lopulliseksi pitoisuudeksi tulee 2 mg/ml. Esimerkki: Jos lopullinen injisoitava tilavuus on 20 ml ja filgrastiimin kokonaisannos on alle 30 MU (300 µg), on 200 mg/ml:n (20-prosenttista) ihmisen albumiiniliuosta lisättävä 0,2 ml.

Accofil-valmisteessa ei ole säilöntäainetta. Mahdollisen mikrobikontaminaation estämiseksi Accofil esitäytetyt ruiskut on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Kun Accofil laimennetaan 5-prosenttisella glukoosilla, se on yhteensopiva lasin ja erilaisten muovien, kuten PVC:n, polyolefiinin (polypropyleenin ja polyetyleenin kopolymeeri) ja polypropeenin, kanssa.

Neulansuojuksella varustetun esitäytetyn ruiskun käyttäminen

Neulansuojus suojaa neulan injektion jälkeen neulanpistojen välttämiseksi. Tämä ei vaikuta ruiskun normaaliin toimintaan. Paina mäntää hitaasti ja tasaisesti, kunnes koko annos on annettu eikä mäntä enää painu edemmäs. Pidä mäntää painettuna ja poista ruisku potilaasta. Neulansuojus suojaa neulan, kun mäntä päästetään irti.

Neulansuojuksettomien esitäytetyn ruiskun käyttäminen

Anna annos vakiintuneiden käytäntöjen mukaan.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare Limited
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow
Middlesex HA1 4HF
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18.09.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Accord Healthcare Ltd.
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow
Middlesex HA1 4HF
Iso-Britannia

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomińska 50,95-200 Pabianice, Puola

Lääkevalmisteen painetussa pakkauselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan hakemuksen moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä

- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Accofil 30 MU/0,5 ml injektio-/infuusioneste, liuos
filgrastiimi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen ruisku 0,5 ml sisältää 30 MU filgrastiimia (0,6 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Etikkahappo, natriumhydroksidi, sorbitoli (E420), polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 esitäytetty 0,5 ml:n ruisku + 1 alkoholilla kostutettu ihonpuhdistuslappu
"5 esitäytettyä 0,5 ml:n ruiskua + 5 alkoholilla kostutettua ihonpuhdistuslappua"
"3 esitäytettyä 0,5 ml:n ruiskua + 3 alkoholilla kostutettua ihonpuhdistuslappua"
"10 esitäytettyä 0,5 ml:n ruiskua + 10 alkoholilla kostutettua ihonpuhdistuslappua"

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vain kertakäyttöön.
Ihon alle tai laskimoon.
Älä ravista.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäättyä.

Pidä ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Accord Healthcare Limited
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow
Middlesex HA1 4HF
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/946/001 1 esitötetty ruisku
EU/1/14/946/002 5 esitötettyä ruiskua
EU/1/14/946/006 3 esitötettyä ruiskua
EU/1/14/946/009 10 esitötettyä ruiskua

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Accofil 30 MU/0,5 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus – Esitäytetty, neulansuojuksella varustettu ruisku

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Accofil 30 MU/0,5 ml injektio-/infuusioneste, liuos
filgrastiimi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen ruisku 0,5 ml sisältää 30 MU filgrastiimia (0,6 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Etikkahappo, natriumhydroksidi, sorbitoli (E420), polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 esitäytetty, 0,5 ml:n ruisku + 1 alkoholilla kostutettu ihonpuhdistuslappu
"3 esitäytettyä, 0,5 ml:n ruiskua + 3 alkoholilla kostutettua ihonpuhdistuslappua"
"5 esitäytettyä, 0,5 ml:n ruiskua + 5 alkoholilla kostutettua ihonpuhdistuslappua"
"10 esitäytettyä, 0,5 ml:n ruiskua + 10 alkoholilla kostutettua ihonpuhdistuslappua"
"7 esitäytettyä, 0,5 ml:n ruiskua + 7 alkoholilla kostutettua ihonpuhdistuslappua"

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vain kertakäyttöön.
Ihon alle tai laskimoon.
Älä ravista.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.
Pidä ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Accord Healthcare Limited
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow
Middlesex HA1 4HF
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/946/005 – 1 esitötetty, neulansuojuksella varustettu ruisku
EU/1/14/946/008– 5 esitötettyä, neulansuojuksilla varustettua ruiskua
EU/1/14/946/007 – 3 esitötettyä, neulansuojuksilla varustettua ruiskua
EU/1/14/946/010 – 10 esitötettyä, neulansuojuksilla varustettua ruiskua
EU/1/14/946/017 – 7 esitötettyä, neulansuojuksilla varustettua ruiskua

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Accofil 30 MU/0,5 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

ESITÄYTETTY RUISKU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Accofil 30 MU/0,5 ml injektio-/infusioneste, liuos
filgrastiimi
SC/IV

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,5 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Accofil 48 MU/0,5 ml injektio-/infuusioneste, liuos
filgrastiimi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen 0,5 ml:n ruisku sisältää 48 MU filgrastiimia (0,96 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Etikkahappo, natriumhydroksidi, sorbitoli (E420), polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 esitäytetty 0,5 ml:n ruisku + 1 alkoholilla kostutettu ihonpuhdistuslappu
"5 esitäytettyä 0,5 ml:n ruiskua + 5 alkoholilla kostutettua ihonpuhdistuslappua"
"3 esitäytettyä 0,5 ml:n ruiskua + 3 alkoholilla kostutettua ihonpuhdistuslappua"
"10 esitäytettyä 0,5 ml:n ruiskua + 10 alkoholilla kostutettua ihonpuhdistuslappua"

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vain kertakäyttöön.
Ihon alle tai laskimoon.
Älä ravista.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäättyä.

Pidä ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Accord Healthcare Limited
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow
Middlesex HA1 4HF
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/946/003 – 1 esitäytetty ruisku
EU/1/14/946/004 – 5 esitäytettyä ruiskua
EU/1/14/946/012 – 3 esitäytettyä ruiskua
EU/1/14/946/015 – 10 esitäytettyä ruiskua

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Accofil 48 MU/0,5 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus – Esitäytetty, neulansuojuksella varustettu ruisku

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Accofil 48 MU/0,5 ml injektio-/infuusioneste, liuos
filgrastiimi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen 0,5 ml:n ruisku sisältää 48 MU filgrastiimia (0,96 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Etikkahappo, natriumhydroksidi, sorbitoli (E420), polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 esitäytetty, 0,5 ml:n ruisku + 1 alkoholilla kostutettuihonpuhdistuslappu
"3 esitäytettyä, 0,5 ml:n ruiskua + 3 alkoholilla kostutettua ihonpuhdistuslappua"
"5 esitäytettyä, 0,5 ml:n ruiskua + 5 alkoholilla kostutettua ihonpuhdistuslappua"
"10 esitäytettyä, 0,5 ml:n ruiskua + 10 alkoholilla kostutettua ihonpuhdistuslappua"
"7 esitäytettyä, 0,5 ml:n ruiskua + 7 alkoholilla kostutettua ihonpuhdistuslappua"

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vain kertakäyttöön.
Ihon alle tai laskimoon.
Älä ravista.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.
Pidä ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Accord Healthcare Limited
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow
Middlesex HA1 4HF
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/946/011 – 1 esitötetty, neulansuojuksella varustettu ruisku
EU/1/14/946/014 – 5 esitötettyä, neulansuojuksilla varustettua ruiskua
EU/1/14/946/013 – 3 esitötettyä, neulansuojuksilla varustettua ruiskua
EU/1/14/946/016 – 10 esitötettyä, neulansuojuksilla varustettua ruiskua
EU/1/14/946/018 – 7 esitötettyä, neulansuojuksilla varustettua ruiskua

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Accofil 48 MU/0,5 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

ESITÄYTETTY RUISKU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Accofil 48 MU/0,5 ml injektio-/infusioneste, liuos
filgrastiimi
SC/IV

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,5 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE: TIETOJA KÄYTTÄJÄLLE

Accofil 30 MU/0,5 ml (0,6 mg/ml) injektio-/infuusioneste, liuos, esitäytetty ruisku filgrastiimi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä Accofil on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Accofilia
3. Miten Accofilia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Accofilin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Accofil on ja mihin sitä käytetään

Mitä Accofil on

Accofil sisältää vaikuttavaa ainetta, jonka nimi on filgrastiimi. Filgrastiimi on proteiini, joka tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikan avulla *Escherichia coli* -bakteereissa. Se kuuluu valkuaisaineryhmään, josta käytetään nimeä sytokiinit, ja se on hyvin samankaltainen kuin ihmisen elimistön tuottama granulosityttikasvutekijä (G-CSF). Filgrastiimi stimuloi luuydintä (kudos, jossa syntyy uusia verisoluja) tuottamaan lisää valkosoluja, jotka parantavat elimistön kykyä taistella infektioita vastaan.

Mihin Accofilia käytetään

Lääkäri on määrännyt sinulle Accofilia, jotta elimistösi tuottaisi enemmän valkosoluja. Lääkäri kertoo sinulle, miksi saat Accofil-hoitoa. Accofilia käytetään useissa eri tilanteissa, joita ovat:

- solunsalpaajahoito
- luuytimensiirto
- vakava krooninen neutropenia (tietyyntyyppisten valkosolujen vähentynyt määrä)
- neutropenia (tietyyntyyppisten valkosolujen vähentynyt määrä) HIV-infektiopotilailla
- perifeerisen veren kantasolujen mobilisaatio (kantasolujen saaminen verenkiertoon, jotta ne voidaan kerätä ja käyttää luuytimensiirtoon).

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Accofilia

Älä käytä Accofilia

- jos olet allerginen (yliherkkä) filgrastiimille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Accofilia:

Kerro lääkärille ennen hoidon aloittamista, jos sinulla on

- sirppisoluanemia, Accofil voi aiheuttaa sirppisolukriisin
- osteoporoosi (luusairaus).

Kerro lääkärille välittömästi Accofil-hoidon aikana, jos

- sinulla ilmenee kipua vasemmalla ylävatsassa, vasemmalla rintakehän alapuolella tai vasemman hartian päällä [nämä voivat olla suurentuneen pernan (splenomegalia) tai mahdollisesti pernan repeämän oireita]
- havaitset epätavallista verenvuotoa tai mustelmia (nämä voivat olla verihiutaleiden määrän vähenemisen eli trombosytopenian oireita) ja veren hyytymiskyvyn heikkenemistä
- sinulla on äkillisiä allergiaoireita, kuten ihottumaa, kutinaa tai nokkosihottumaa, kasvojen, huulten, kielen tai muun kehon osien turpoamista, hengenahdistusta, hengityksen vinkumista tai hengitysvaikeuksia, sillä nämä voivat olla vakavan allergisen reaktion oireita
- sinulla esiintyy kasvojen tai nilkkojen turvotusta, verivirtsaisuutta tai virtsan värjäytymistä ruskeaksi, tai jos huomaat että virtsaat tavallista vähemmän (munuaiskerästulehdus).

Esitötetyt ruiskun neulansuojus sisältää kuivaa luonnonkumia (lateksin johdannainen), joka voi aiheuttaa allergisen reaktion.

Aortan (päävaltimo, joka kuljettaa verta sydäimestä elimistöön) tulehdusta on raportoitu harvoin syöpäpotilailla ja terveillä lahjoittajilla. Oireita voivat olla kuume, vatsakipu, huonovointisuus, selkäkipu ja tulehdusmarkkereiden kohoaminen. Kerro lääkärille, jos sinulla ilmenee tällaisia oireita.

Filgrastiimivasteen häviäminen

Jos koet, että filgrastiimihoidon vaikutus heikkenee tai vaikutus ei pysy, lääkäri voi tutkia ongelman syyn. Saattaa olla, että elimistösi on luonut vasta-aineita, jotka neutraloivat filgrastaamin vaikutuksen. Lääkäri haluaa ehkä seurata tilaasi tarkasti, ks. pakkausselosteen kohta 4.

Jos sinulla on vaikea krooninen neutropenia, sinulle voi kehittyä verisyöpä (leukemia, myelodysplastinen oireyhtymä (MDS)). Keskustele lääkärin kanssa verisyövän riskistä ja siitä, millaisia tutkimuksia pitäisi tehdä. Jos sinulle kehittyy verisyöpä tai verisyövän kehittyminen on todennäköistä, sinun ei pidä käyttää Accofilia, paitsi jos lääkäri kehottaa tekemään niin.

Jos olet kantasolujen luovuttaja, sinun on oltava 16–60-vuotias

Ole erityisen varovainen valkosolujen tuotantoa lisäävien muiden valmisteiden suhteen

Accofil kuuluu valkosolujen tuotantoa lisäävien aineiden ryhmään. Sinua hoitavan terveydenhuoltoalan ammattilaisen on aina merkittävä käyttämäsi valmiste tarkasti potilastietoihisi

Muut lääkevalmisteet ja Accofil

Sinun ei pidä käyttää Accofilia kemoterapiaa edeltävien 24 tunnin aikana eikä 24 tunnin aikana sen jälkeen.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Raskaus ja imetys

Accofilin käyttöä ei ole tutkittu raskauden tai imetyksen aikana.

On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos:

- olet raskaana tai imetät
- epäilet olevasi raskaana tai
- jos suunnittelet raskautta.

Ei tiedetä, erittykö filgrastiimi äidinmaitoon. Lääkäri saattaa siksi päättää, että sinun ei pidä käyttää tätä lääkettä, jos imetät.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Accofililla voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Tämä lääke voi aiheuttaa heitehuimausta. Sinun kannattaa odottaa, millaisia tuntemuksia Accofil aiheuttaa, ennen kuin ajat tai käytät koneita Accofilin ottamisen jälkeen.

Tärkeää tietoa joistakin Accofilin sisältämistä aineista

Tämä lääke sisältää sorbitolia. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri- (fruktoosi-) intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista. Lisäksi tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (0,035 mg) per annos eli se on olennaisesti natriumiton.

3. Miten Accofilia käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Tarvitsemasi Accofil-määrä riippuu siitä, mihin sairauteen sitä käytät sekä painostasi.

Annostus

Accofil ja solunsalpaajahoitoon liittyvä neutropenia (tietynyyppisten valkosolujen vähäinen määrä)

Tavanomainen annos on 0,5 miljoonaa yksikköä (5 mikrogrammaa) painokiloa kohti vuorokaudessa. Jos esimerkiksi painat 60 kilogrammaa, vuorokausiannoksesi on 30 miljoonaa yksikköä (300 mikrogrammaa). Accofil-hoito kestää tavallisesti noin 14 vuorokautta. Joidenkin sairaustyypien hoito saattaa kuitenkin edellyttää pitempiaikaista hoitoa, joka kestää enimmillään noin kuukauden.

Accofil ja luuytimensiirto

Tavanomainen aloitusannos aikuisille on 1 miljoonaa yksikköä (10 mikrogrammaa) painokiloa kohti vuorokaudessa infuusiona eli tiputuksena. Jos esimerkiksi painat 60 kg, vuorokausiannoksesi on 60 miljoonaa yksikköä (600 mikrogrammaa). Saat normaalisti ensimmäisen annoksen Accofilia vähintään 24 tuntia kemoterapiahoidon jälkeen, ja vähintään 24 tuntia luuytimensiirron jälkeen. Lääkäri saattaa sitten tutkia verikokeiden avulla, kuinka hyvin hoito tehoaa ja miten pitkään sitä pitäisi jatkaa.

Accofil ja vaikea krooninen neutropenia (tietynyyppisten valkosolujen vähäinen määrä)

Tavanomainen aloitusannos on 0,5 - 1,2 miljoonaa yksikköä (5 mikrogrammaa – 12 mikrogrammaa) painokiloa kohti vuorokaudessa joko kerta-annoksena tai useammassa erässä annettuna. Tämän jälkeen lääkäri voi tutkia verikokeiden avulla Accofil-hoidon tehoa ja määrittää sinulle parhaiten sopivan annoksen. Neutropenian keston lyhentäminen edellyttää pitkäaikaista Accofil-hoitoa.

Accofil ja neutropenia (tietynyyppisten valkosolujen vähäinen määrä) HIV-infektiopotilailla

Tavanomainen aloitusannos on 0,1 - 0,4 miljoonaa yksikköä (1 mikrogrammaa – 4 mikrogrammaa) painokiloa kohti vuorokaudessa. Lääkäri voi selvittää säännöllisin väliajoin verikokeiden avulla Accofil-hoidon tehoa. Kun veren valkosoluarvot ovat palanneet normaaleiksi, lääkkeen antokertoja saatetaan vähentää alle yhteen kertaan vuorokaudessa. Veren normaalien valkosoluarvojen ylläpitäminen saattaa edellyttää pitkäaikaista Accofil-hoitoa.

Accofil ja ääreisverenkierron kantasolujen siirto (kantasoluja kerätään verestä ja käytetään luuytimen siirrossa)

Jos luovutat kantasoluja itsellesi, tavanomainen annos on 0,5 – 1 miljoonaa yksikköä (5 mikrogrammaa – 10 mikrogrammaa) painokiloa kohti vuorokaudessa. Accofil-hoito kestää enintään 2 viikkoa. Lääkäri seuraa veriarvojasi määrittääkseen ajankohdan, jolloin on paras hetki ottaa kantasoluja talteen.

Jos luovutat kantasoluja toiselle henkilölle, tavanomainen annos on 1 miljoonaa yksikköä painokiloa kohti vuorokaudessa. Accofil-hoito kestää 4 – 5 vuorokautta. Lääkäri tutkii säännöllisten verikokeiden avulla, milloin on paras ajankohta kantasolujen talteenotolle.

Antotapa

Tämä lääke annetaan pistoksena, joko laskimoon annettavana infuusiona (tiputus) tai ihonalaisena (SC) pistoksena aivan ihon alla olevaan kudokseen.

Jos saat tämän lääkkeen pistoksena ihon alle, lääkäri saattaa ehdottaa, että opettelet itse pistämään lääkkeen. Lääkäri tai sairaanhoitaja opastaa sinua lääkkeen pistämisessä (ks. jäljempää Accofilin pistämisohjeet). Älä kokeile pistämistä itse ilman tätä opastusta. Osa tarpeellisesta informaatiosta on tämän pakkauselosteen lopussa, mutta sairautesi asianmukainen hoito vaatii tiivistä hoitokontaktia lääkärisi kanssa.

Tietoa lääkkeen pistämisestä

Tässä osiossa on tietoa siitä, kuinka Accofil-pistos annetaan itse. On tärkeää, ettet yritä pistää lääkettä itse, jos et ole saanut siihen nimenomaista opastusta lääkäriltäsi tai hoitajalta. Jollet ole varma, kuinka sinun pitäisi toimia, kun pistät lääkkeen itse, tai jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärisi tai sairaanhoitajan puoleen.

Kuinka pistän Accofilin itse?

Sinun on pistettävä lääke aivan ihon alla olevaan kudokseen. Tästä ihon alle annettavasta pistoksesta käytetään myös nimitystä subkutaaninen injektio. Lääke on pistettävä aina suunnilleen samaan aikaan päivästä.

Tarvittavat välineet

Kun annat itsellesi pistoksen ihon alle, tarvitset:

- Accofilia sisältävän esitäytetyn ruiskun
- ihonpuhdistuslapun

Mitä minun tulee tehdä, ennen kuin annan itselleni Accofil-pistoksen ihon alle?

Varmista, että neulansuojus pysyy ruiskun päällä, kunnes olet juuri valmis antamaan pistoksen.

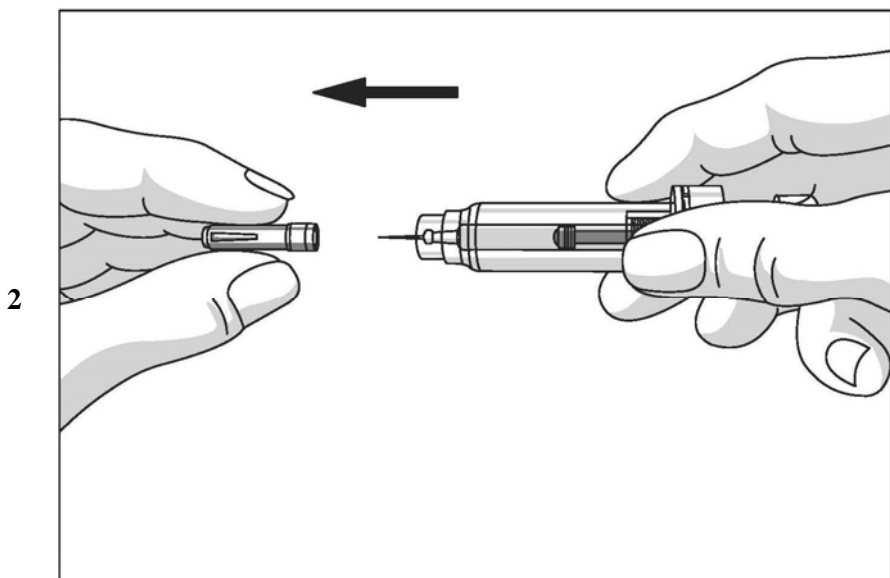
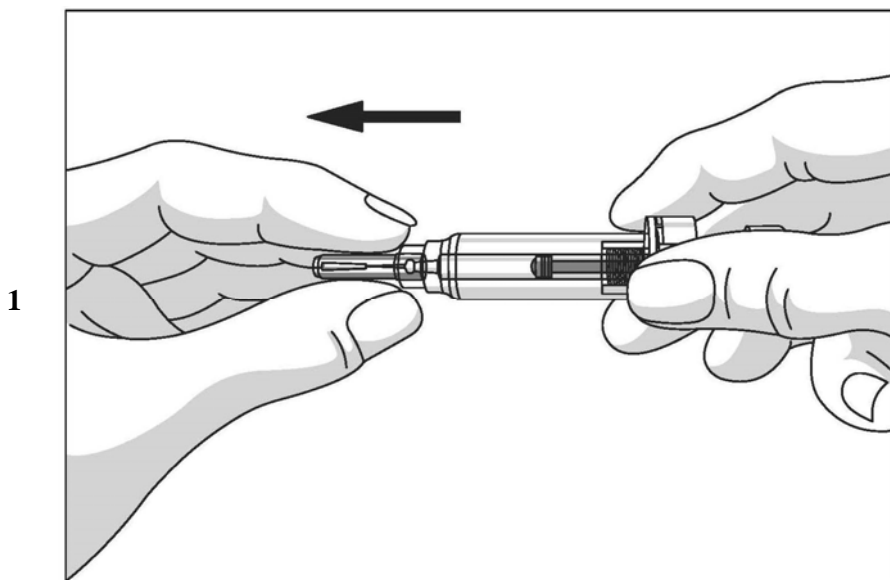
- a. Ota esitäytetty Accofil-ruisku jääkaapista.
- b. Tarkasta viimeinen käyttöpäivämäärä esitäytetyn ruiskun etiketistä (Käyt. viim.). Älä käytä lääkettä, jos merkityn kuukauden viimeinen päivä on jo mennyt tai jos sitä on pidetty jääkaapin ulkopuolella yli 15 päivää tai se on muutoin vanhentunut.
- c. Tarkasta Accofilin ulkonäkö. Sen on oltava kirkasta ja väritöntä nestettä. Älä käytä lääkettä, jos siinä näkyy hiukkasia.
- d. Jotta pistos tuntuisi miellyttävämmältä, anna esitäytetyn ruiskun lämmetä 30 minuutin ajan huoneenlämpöiseksi tai pidä esitäytettyä ruiskua kevyesti kädessäsi muutaman minuutin ajan. Älä lämmitä Accofilia millään muulla tavoin (**älä** esimerkiksi lämmitä sitä mikrouunissa tai kuumassa vedessä).
- e. ***Pese kätesi huolellisesti.***

- f. Etsi mukava, valoisa paikka ja aseta kaikki tarpeellinen käden ulottuville (esitötetty Accofil-ruisku ja ihonpuhdistuslappu).

Kuinka valmistan Accofil-pistokseni?

Ennen kuin pistät Accofilin, sinun on toimittava seuraavasti:

1. Pidä kiinni ruiskun säiliöosasta ja poista neulansuojus varovasti vääntämättä. Vedä suoraan, kuten kuvissa 1 ja 2. Älä koske neulaan äläkä paina mäntää.



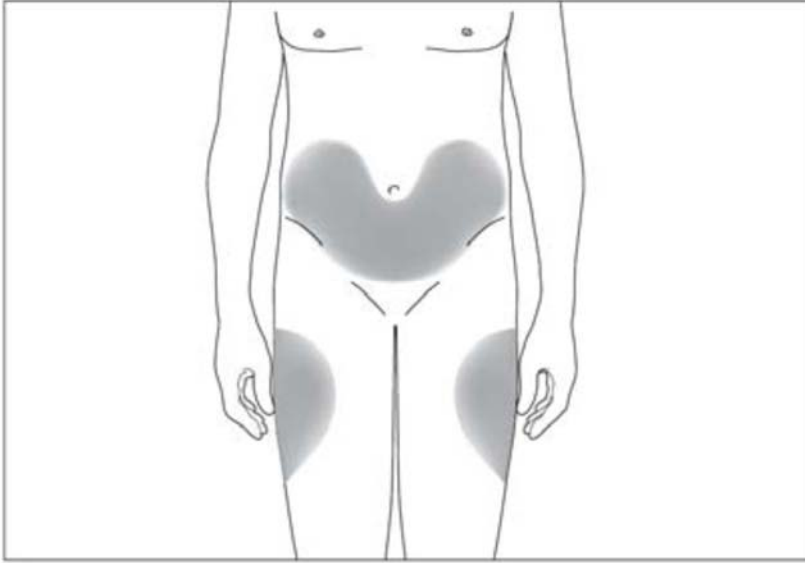
2. Esitötetyssä ruiskussa voi on ilmakuplia. Sinun ei tarvitse poistaa ilmakuplia ennen pistämistä. Liuoksen pistäminen ilmakuplien kanssa ei ole haitallista.
3. Ruiskussa voi olla enemmän nestettä kuin mitä tarvitset. Aseta oikea lääkärin määräämä Accofil-annoksesi ruiskun säiliöosan avulla. Poista tarpeeton neste painamalla mäntää siihen ruiskuun merkittyyn numeroon (ml) saakka, joka vastaa lääkärin määräämää annosta.
4. Tarkista uudelleen varmistaaksesi, että ruiskussa on oikea Accofil-annos.
5. Voit nyt käyttää ruiskua.

Mihin pistän lääkkeen?

Kun pistät lääkkeen itse, sopivimmat pistoskohdat ovat:

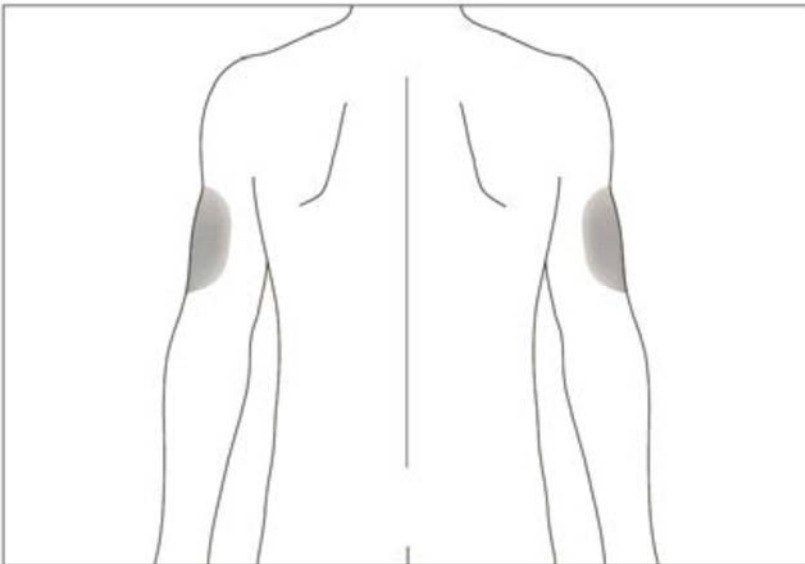
- reisien yläosat
- vatsa, lukuun ottamatta navan ympärillä olevaa aluetta (ks. kuva 3).

3



Jos joku muu antaa pistoksen sinulle, hän voi pistää sen myös käsivarren takaosaan (ks. kuva).

4

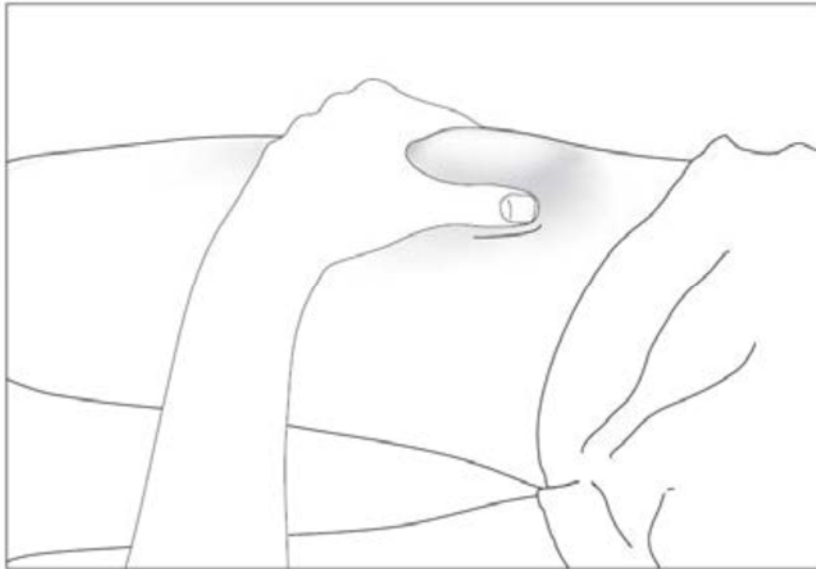


Pistoskohtaa kannattaa vaihtaa päivittäin, jottei yksi kohta kipeytyisi.

Kuinka pistän lääkkeen?

- a. Desinfioida pistoskohta ihonpuhdistuslapulla ja ota ihopoimu peukalon ja etusormen väliin puristamatta sitä (ks. kuva 5).

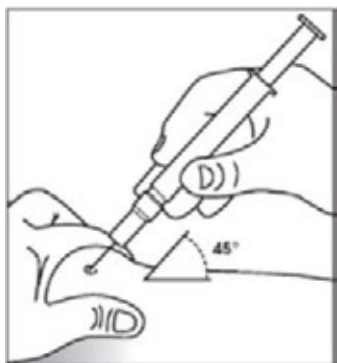
5



Esitäytetty ruisku ilman neulansuojusta

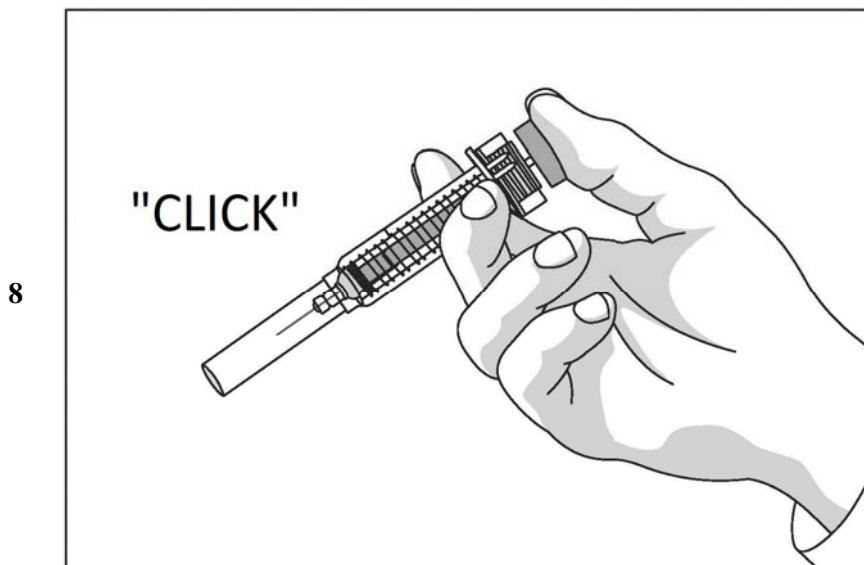
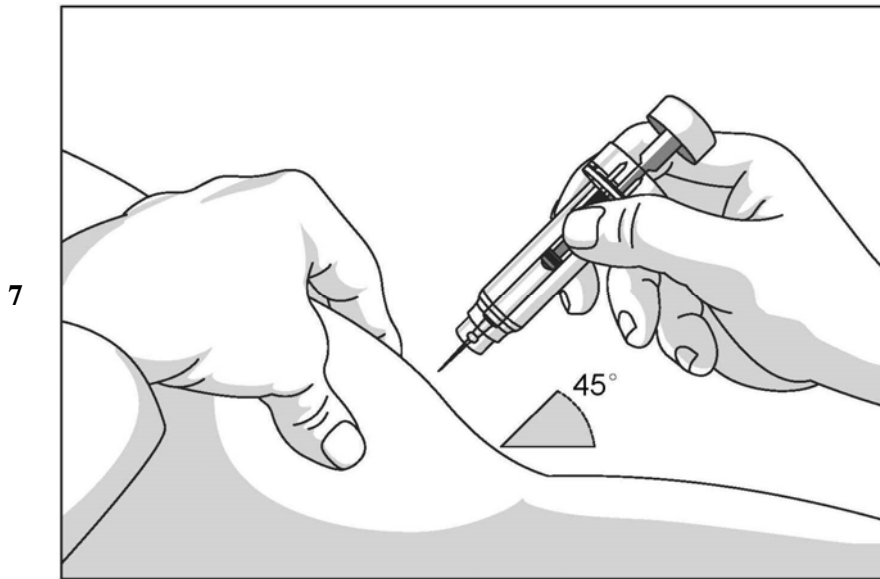
- b. Pistä neula täysin ihoosi kuten sairaanhoitaja tai lääkäri on näyttänyt (ks. kuva 6).
- c. Vedä hieman mäntää tarkistaaksesi, että et pistänyt suoneen. Jos ruiskussa näkyy verta, poista neula ihosta ja pistä se toiseen paikkaan.
- d. Nipistä edelleen ihoasi sormiesi välissä ja työnnä mäntää hitaasti ja tasaisesti kunnes koko annos on annettu ja mäntää ei enää voi työntää. Älä vapauta männän painetta!
- e. Pistä vain lääkärisi määräämä annos.
- f. Poista neula nesteen pistämisen jälkeen ylläpitämällä samalla männän painetta (paina vielä mäntää), päästä sitten iho vapaaksi sormiesi välissä.
- g. Laita käytetty ruisku jäteastiaan. Käytä kutakin ruiskua vain yhteen pistokseen.

6



Neulansuojuksella varustettu esitäytetty ruisku

- h. Pistä neula täysin ihoosi kuten sairaanhoitaja tai lääkäri on näyttänyt (ks. kuva 7).
- i. Vedä hieman mäntää tarkistaaksesi, että et pistänyt suoneen. Jos ruiskussa näkyy verta, poista neula ihosta ja pistä se toiseen paikkaan.
- j. Pistä vain lääkärisi määräämä annos alla olevien ohjeiden mukaan.
- k. Nipistä edelleen ihoasi sormiesi välissä ja työnnä mäntää hitaasti ja tasaisesti pitämällä samalla kiinni sormituista, kunnes koko annos on annettu ja mäntää ei enää voi työntää. Älä vapauta männän painetta!
- l. Nestein pistämisen jälkeen poista neula samalla, kun pidät ruiskua samassa kulmassa ja painat mäntää. Päästä sitten ihosta irti. Suojatuppi peittää automaattisesti neulan. Suojuksen aktivaation vahvistuksena kuuluu naksahdus (ks. kuva 8). Neulansuojus ei aktivoidu, ennen kuin koko annos on annettu.



Muista

Jos sinulla on ongelmia, kysy apua ja neuvoja lääkäriltä tai hoitajalta.

Käytettyjen ruiskujen hävittäminen

- Neulansuojus suojaa neulan injektion jälkeen neulanpistojen välttämiseksi, joten ruiskun hävittämisessä ei tarvitse noudattaa erityisiä varotoimia. Hävitä ruisku lääkärin, hoitajan tai apteekin ohjeiden mukaan.

Jos käytät enemmän Accofilia kuin sinun pitäisi

Jos käytät enemmän Accofilia kuin sinun pitäisi, ota mahdollisimman nopeasti yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin.

Jos unohdat käyttää Accofilia

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi pistoksen. Ota yhteys lääkäriin ja kysy, milloin sinun pitäisi pistää seuraava annos.

Jos lopetat Accofilin käytön

Lääkäri kertoo sinulle, milloin voit lopettaa Accofilin käytön. On aivan tavallista, että Accofil-hoitoa käytetään usean hoitajakson verran.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kerro lääkärille välittömästi hoidon aikana,

- jos sinulla ilmenee allerginen reaktio, jonka oireita ovat heikotus, verenpaineen lasku, hengitysvaikeudet, kasvojen turvotus (anafylaksia), ihottuma, nokkosihottuma (urtikaria), kasvojen, huulien, suun, kielen tai kurkun turvotus (angioedeema) ja hengenahdistus (dyspnea). Yliherkkyys on yleistä syöpäpotilailla.
- jos sinulla on yskää, kuumetta ja hengitysvaikeuksia (dyspnea), sillä nämä voivat olla merkkejä hengitysvaikeusoireyhtymästä (ARDS). Hengitysvaikeusoireyhtymä on yleinen syöpäpotilailla.
- jos sinulla on kipua vatsan ylävasemmalla alueella, rintakehän alavasemmalla puolella tai olkapään kärjessä, sillä tämä saattaa liittyä pernan sairauteen [pernan suurentuminen (splenomegalia) tai pernan repeytymä].
- jos saat hoitoa vaikeaan krooniseen neutropeniaan ja sinulla on verivirtsaisuutta (hematuria). Lääkäri saattaa määrätä sinut säännöllisesti virtsakokeisiin, jos sinulla ilmenee tämä haittavaikutus tai jos virtsastasi löytyy proteiinia (proteinuria).
- jos sinulla ilmenee jokin seuraavista haittavaikutuksista tai useampia niistä: turvotusta tai pöhöttyneisyyttä, johon voi liittyä harventunutta virtsaamistarvetta, hengitysvaikeuksia, vatsan turpoamista ja täyttä oloa, ja yleistä väsymisen tunnetta.

Nämä oireet kehittyvät yleensä nopeasti. Ne saattavat olla kapillaarivuoto-oireyhtymäksi kutsutun melko harvinaisen tilan (voi esiintyä enintään 1 ihmisellä sadasta) oireita. Kapillaarivuoto-oireyhtymä aiheuttaa veren vuotamista pienistä verisuonista kehoosi ja vaatii välitöntä lääkärin hoitoa.

- jos sinulla on jokin seuraavien oireiden yhdistelmä:
 - kuumetta tai vilunväristyksiä, palelemista, nopea sydämen syke, sekavuutta tai ajan tai paikan tajun hämärtymistä, hengenahdistusta, voimakasta kipua tai epämiellyttäviä tunteita ja nihkeä tai hikinen ihoNämä oireet voivat johtua vaikeasta yleisinfektioista, josta käytetään nimeä sepsis ("verenmyrkytys"). Tämä koko elimistöön levinnyt tulehdusreaktio voi olla hengenvaarallinen, ja se vaatii kiireellistä hoitoa.
- jos sinulla ilmenee munuaisvaurioita (munuaiskerästulehdus). Munuaisvaurioita on havaittu Accofilia saaneilla potilailla. Jos sinulla esiintyy kasvojen tai nilkkojen turvotusta, verivirtsaisuutta tai virtsan värjäytymistä ruskeaksi, tai jos huomaat, että virtsaat tavallista vähemmän, ota heti yhteys lääkäriin.

Accofilin hyvin yleinen haittavaikutus on lihas- tai luukipu (muskuloskeletaalinen kipu), jota voidaan lievittää ottamalla tavallista kipulääkettä (analgetti). Potilailla, joille tehdään kantasolu- tai luuytimensiirto, voi ilmetä käänteishyljintäreaktiota (GvHD). Se on luovutettujen solujen reaktio siirteeseen saavaa potilasta kohtaan. Merkkejä ja oireita ovat mm. kämmien ja jalkapohjien ihottuma sekä haavaumat suussa, suolistossa, maksassa, iholla tai silmissä, keuhkoissa, emättimessä ja nivelissä. Terveillä kantasoluluovuttajilla havaitaan hyvin yleisesti valkosolujen lisääntymistä (leukosytoosi) ja verihiutaleiden vähenemistä, mikä vähentää veren hyytymiskykyä (trombosytopenia). Lääkäri seuraa näitä.

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (havaitaan useammalla kuin yhdellä 10:stä Accofilia käyttävästä henkilöstä):

- oksentelu
- pahoinvointi
- epätavallinen hiustenlähtö tai oheneminen (alopekia)
- väsymys (uupumus)
- suusta peräaukkoon kulkevan ruuansulatuskanavan pinnan kipu ja turvotus (limakalvotulehdus)
- veren hyytymistä edistävien verihiutaleiden määrän väheneminen (trombosytopenia)
- punasolujen niukkuus (anemia)
- kuume
- päänsärky
- ripuli

Yleiset haittavaikutukset (havaitaan useammalla kuin yhdellä 100:sta Accofilia käyttävästä henkilöstä):

- keuhkotulehdus (bronkiitti)
- ylähengitystieinfektio
- virtsatieinfektio
- ruokahaluttomuus
- nukkumisvaikeudet (unettomuus)
- heitehuimaus
- tuntoaistin heikkeneminen, etenkin iholla (hypestesia)
- käsien tai jalkojen pistely tai tunnottomuus (parestesia)
- matala verenpaine (hypotensio)
- korkea verenpaine (hypertensio)
- yskä
- verta ysköksissä (veriyskä)
- suun ja nielun kipu (orofaryngeaalinen kipu)
- nenäverenvuoto (epistaksis)
- ummetus
- suukipu
- laajentunut maksa (hepatomegalia)
- ihottuma
- ihon punoitus (eryteema)
- lihaskouristus
- virtsaamiskipu (dysuria)
- rintakipu
- kipu
- yleinen heikkous (voimattomuus)
- yleinen huonovointisuus
- käsien ja jalkojen turvotus (perifeerinen turvotus)
- tiettyjen entsyymien lisääntyminen veressä
- veriarvojen muutokset
- verensiirtoreaktio

Melko harvinaiset haittavaikutukset (havaitaan useammalla kuin yhdellä 1 000:sta Accofilia käyttävästä henkilöstä):

- valkosolujen lisääntyminen (leukosytoosi)
- allerginen reaktio (yliherkkyys)
- siirretyn luuytimen hyljintä (käänteishyljintäreaktio)
- suuri veren virtsahappopitoisuus, joka voi aiheuttaa kihtiä (hyperurikemia)
- maksavaurio, joka johtuu maksassa olevien pienten verisuonien tukkeutumisesta (veno-okklusiivinen tauti)

- heikentynyt keuhkojen toiminta, joka aiheuttaa hengästyneisyyttä (hengitysvajaus)
- turvotus ja/tai nestettä keuhkoissa (keuhkopöhö)
- keuhkotulehdus (interstitiaali-keuhkosairaus)
- röntgenkuvissa näkyvät muutokset keuhkoissa (keuhkoinfiltraatio)
- keuhkoverenvuoto
- heikentynyt veren hapettuminen keuhkoissa (hypoksia)
- täpläinen ja näppyläinen ihottuma (makulopapulaarinen ihottuma)
- luusairaus, joka pienentää luuntiheyttä, heikentää ja haurastuttaa luita ja altistaa luunmurtumille (osteoporoosi)
- pistoskohdan reaktio

Harvinaiset haittavaikutukset (havaitaan useammalla kuin yhdellä 10 000:sta Accofilia käyttävästä henkilöstä):

- aortan (päävaltimo, joka kuljettaa verta sydäimestä elimistöön) tulehdus, ks. kohta 2
- vaikea luu-, rinta-, suolisto- tai nivelkipu (sirppisoluanemia, johon liittyy sirppisolukriisi)
- äkillinen hengenvaarallinen allerginen reaktio (anafylaktinen reaktio)
- kihtiä muistuttava nivelten kipu ja turvotus (valekihti)
- muutos elimistön nestetasapainon säätelyssä, mikä voi aiheuttaa turvotusta (nestetasapainon häiriöt)
- ihon verisuonten tulehdus (ihon vaskuliitti)
- sinipunaiset, koholla olevat, kivuliaat haavaumat raajoissa ja toisinaan kasvojen ja kaulan alueella ja kuume (Sweetin oireyhtymä)
- nivelreuman paheneminen
- epätavalliset muutokset virtsassa
- pienentynyt luuntiheys

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös kaikkia niitä haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Accofilin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ruiskussa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2°C-8°C). Ei saa jäätyä.

Ruisku voidaan ottaa jääkaapista ja pitää huoneenlämmössä (alle 25 °C:ssa) enintään yhden 15 vuorokauden jakson ajan, jonka on päättyttävä ennen merkittyä viimeistä käyttöpäivää. Tämän jakson päättyessä lääkevalmistetta ei pidä enää laittaa takaisin jääkaappiin ja se tulee hävittää.

Pidä esitötetty ruisku pakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat siinä värimuutoksia, sameutta tai hiukkasia. Sen on oltava kirkas ja väritön neste.

Älä laita neulansuojusta takaisin käytettyjen neulojen päälle, sillä voit vahingossa pistää itseäsi. Lääkkeitä ei saa heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Accofil sisältää

- Vaikuttava aine on filgrastiimi. Yksi esitäytetty ruisku sisältää 30 MU (300 mikrogrammaa) filgrastiimia 0,5 ml:ssa liuosta, joka vastaa 0,6 mg/ml.
- Muut aineet ovat etikkahappo, natriumhydroksidi, sorbitoli (E420) polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Accofil on kirkas, väritön injektio- tai infuusioneste injektioneulalla varustetussa esitäytetyssä ruiskussa, jonka sylinterissä on 1/40-merkintä asteikolle 0,1 ml:sta 1 ml:aan asti. Yksi esitäytetty ruisku sisältää 0,5 ml liuosta.

Accofil on saatavana pakkauksissa, joissa on 1, 3, 5, 7 tai 10 esitäytettyä ruiskua joko yksittäisessä läpipainopakkauksessa olevan valmiiksi kiinnitetyn neulansuojuksen kanssa tai ilman sitä ja alkoholilla kostutettuja ihonpuhdistuslappuja.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

Accord Healthcare Limited
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow
Middlesex HA1 4HF
Iso-Britannia

Valmistaja

Accord Healthcare Limited
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow
Middlesex HA1 4HF
Iso-Britannia

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice, Puola

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

ES
Accord Healthcare S.L.U.

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

IT
Accord Healthcare Limited

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi:

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Accofil ei sisällä säilytysaineita. Mahdollisen mikrobikontaminaation estämiseksi Accofil-ruiskut on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Epähuomiossa tapahtunut altistuminen jäätymiselle korkeintaan 24 tunnin ajan ei vaikuta Accofilin stabiiliuteen. Jos altistuminen jäätymiselle on kestänyt pidempään kuin 24 tuntia tai valmiste on jäänyt useammin kuin kerran, Accofilia EI saa käyttää.

Granulosyyttikasvutekijöiden (G-CSF) jäljitettävyyden parantamiseksi tämän annettavan lääkevalmisteen tuotenimi (Accofil) ja valmistuserän numero on merkittävä selvästi potilastietoihin.

Accofilia ei tule laimentaa natriumkloridiliuokseen. Tätä lääkevalmistettä ei tule sekoittaa muiden kuin alla mainittujen valmisteiden kanssa. Laimennettu filgrastiimi voi imeytyä lasi- tai muovimateriaaleihin paitsi siinä tapauksessa, että se laimennetaan kuten alla on mainittu.

Tarvittaessa Accofil voidaan laimentaa 5-prosenttisella glukoosilla. Lopullisen laimennoksen pitoisuuden on aina oltava vähintään 0,2 MU (2 µg)/ml.

Liuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Vain kirkasta liuosta, jossa ei ole hiukkasia, saa käyttää.

Mikäli filgrastiimia halutaan antaa laimeampana liuksena kuin 1,5 MU (15 µg)/ml, on liuokseen lisättävä ihmisen seerumialbumiinia siten, että lopulliseksi pitoisuudeksi tulee 2 mg/ml. Esimerkki: Jos lopullisen injektion tilavuus on 20 ml ja filgrastiimin kokonaisannos on alle 30 MU (300 µg), pitää ihmisen albumiiniliuosta 200 mg/ml (20 %) lisätä 0,2 ml.

Kun filgrastiimi laimennetaan 5-prosenttisellä glukoosilla, Accofil on yhteensopiva lasin ja erilaisten muovien, kuten PVC:n, polyolefiinin (polypropeenin ja polyeteenin kopolymeeri) ja polypropeenin, kanssa.

Laimentamisen jälkeen:

Laimennetun infuusioliuoksen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan 2-8°C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää heti. Jos liuosta ei käytetä heti, käyttöönvalmistuksen jälkeiset säilytysajat ja -olot ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne yleensä saisi olla enempää kuin 24 tuntia 2-8°C:ssa, ellei laimennusta ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä oloissa.

Neulansuojuksella varustetun esitäytetyn ruiskun käyttäminen

Neulansuojus suojaa neulan injektion jälkeen neulanpistojen välttämiseksi. Tämä ei vaikuta ruiskun normaaliin toimintaan. Paina mäntää hitaasti ja tasaisesti, kunnes koko annos on annettu eikä mäntä enää painu edemmäs. Pidä mäntää painettuna ja poista ruisku potilaasta. Neulansuojus suojaa neulan, kun mäntä päästetään irti.

Ilman neulansuojusta varustetun esitäytetyn ruiskun käyttäminen

Anna annos vakiintuneiden käytäntöjen mukaan.

Hävittäminen

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

PAKKAUSSELOSTE: TIETOJA KÄYTTÄJÄLLE

**Accofil 48 MU/0,5 ml (0,96 mg/ml) injektio-/infuusioneste, liuos, esitaytetty ruisku
filgrastiimi**

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä Accofil on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Accofilia
3. Miten Accofilia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Accofilin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Accofil on ja mihin sitä käytetään

Mitä Accofil on

Accofil sisältää vaikuttavaa ainetta, jonka nimi on filgrastiimi. Filgrastiimi on proteiini, joka tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikan avulla *Escherichia coli* -bakteereissa. Se kuuluu valkuaisaineryhmään, josta käytetään nimeä sytokiinit, ja se on hyvin samankaltainen kuin ihmisen elimistön tuottama granulosityttikasvutekijä (G-CSF). Filgrastiimi stimuloi luuydintä (kudos, jossa syntyy uusia verisoluja) tuottamaan lisää valkosoluja, jotka parantavat elimistön kykyä taistella infektioita vastaan.

Mihin Accofilia käytetään

Lääkäri on määrännyt sinulle Accofilia, jotta elimistösi tuottaisi enemmän valkosoluja. Lääkäri kertoo sinulle, miksi saat Accofil-hoitoa. Accofilia käytetään useissa eri tilanteissa, joita ovat:

- solunsalpaajahoito
- luuytimensiirto
- vakava krooninen neutropenia (tietyytyppisten valkosolujen vähentynyt määrä)
- neutropenia (tietyytyppisten valkosolujen vähentynyt määrä) HIV-infektiopotilailla
- perifeerisen veren kantasolujen mobilisaatio (kantasolujen saaminen verenkiertoon, jotta ne voidaan kerätä ja käyttää luuytimensiirtoon).

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Accofilia

Älä käytä Accofilia

- jos olet allerginen (yliherkkä) filgrastiimille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Accofilia:

Kerro lääkärille ennen hoidon aloittamista, jos sinulla on

- sirppisoluanemia, Accofil voi aiheuttaa sirppisolukriisin
- osteoporoosi (luusairaus).

Kerro lääkärille välittömästi Accofil-hoidon aikana, jos

- sinulla ilmenee kipua vasemmalla ylävatsassa, vasemmalla rintakehän alapuolella tai vasemman hartian päällä [nämä voivat olla suurentuneen pernan (splenomegalia) tai mahdollisesti pernan repeämän oireita]
- havaitset epätavallista verenvuotoa tai mustelmia (nämä voivat olla verihiutaleiden määrän vähenemisen eli trombosytopenian oireita) ja veren hyytymiskyvyn heikkenemistä
- sinulla on äkillisiä allergiaoireita, kuten ihottumaa, kutinaa tai nokkosihottumaa, kasvojen, huulten, kielen tai muun kehon osien turpoamista, hengenahdistusta, hengityksen vinkumista tai hengitysvaikeuksia, sillä nämä voivat olla vakavan allergisen reaktion oireita
- sinulla esiintyy kasvojen tai nilkkojen turvotusta, verivirtsaisuutta tai virtsan värjäytymistä ruskeaksi, tai jos huomaat että virtsaat tavallista vähemmän (munuaiskerästulehdus).

Esitötetyt ruiskun neulansuojus sisältää kuivaa luonnonkumia (lateksin johdannainen), joka voi aiheuttaa allergisen reaktion.

Aortan (päävaltimo, joka kuljettaa verta sydäimestä elimistöön) tulehdusta on raportoitu harvoin syöpäpotilailla ja terveillä lahjoittajilla. Oireita voivat olla kuume, vatsakipu, huonovointisuus, selkäkipu ja tulehdusmarkkereiden kohoaminen. Kerro lääkärille, jos sinulla ilmenee tällaisia oireita.

Filgrastiimivasteen häviäminen

Jos koet, että filgrastiimihoidon vaikutus heikkenee tai vaikutus ei pysy, lääkäri voi tutkia ongelman syyn. Saattaa olla, että elimistösi on luonut vasta-aineita, jotka neutraloivat filgrastaamin vaikutuksen. Lääkäri haluaa ehkä seurata tilaasi tarkasti, ks. pakkausselosteen kohta 4.

Jos sinulla on vaikea krooninen neutropenia, sinulle voi kehittyä verisyöpä (leukemia, myelodysplastinen oireyhtymä (MDS)). Keskustele lääkärin kanssa verisyövän riskistä ja siitä, millaisia tutkimuksia pitäisi tehdä. Jos sinulle kehittyy verisyöpä tai verisyövän kehittyminen on todennäköistä, sinun ei pidä käyttää Accofilia, paitsi jos lääkäri kehottaa tekemään niin.

Jos olet kantasolujen luovuttaja, sinun on oltava 16–60-vuotias

Ole erityisen varovainen valkosolujen tuotantoa lisäävien muiden valmisteiden suhteen

Accofil kuuluu valkosolujen tuotantoa lisäävien aineiden ryhmään. Sinua hoitavan terveydenhuoltoalan ammattilaisen on aina merkittävä käyttämäsi valmiste tarkasti potilastietoihisi.

Muut lääkevalmisteet ja Accofil

Sinun ei pidä käyttää Accofilia kemoterapiaa edeltävien 24 tunnin aikana eikä 24 tunnin aikana sen jälkeen.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Raskaus ja imetus

Accofilin käyttöä ei ole tutkittu raskauden tai imetyksen aikana.

On tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos:

- olet raskaana tai imetät
- epäilet olevasi raskaana tai
- jos suunnittelet raskautta.

Ei tiedetä, erittykö filgrastiimi äidinmaitoon. Lääkäri saattaa siksi päättää, että sinun ei pidä käyttää tätä lääkettä, jos imetät.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Accofililla voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Tämä lääke voi aiheuttaa heitehuimausta. Sinun kannattaa odottaa, millaisia tuntemuksia Accofil aiheuttaa, ennen kuin ajat tai käytät koneita Accofilin ottamisen jälkeen.

Tärkeää tietoa joistakin Accofilin sisältämistä aineista

Tämä lääke sisältää sorbitolia. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri- (fruktoosi-) intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista. Lisäksi tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (0,035 mg) per annos eli se on olennaisesti natriumiton.

3. Miten Accofilia käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Tarvitsemasi Accofil-määrä riippuu siitä, mihin sairauteen sitä käytät sekä painostasi.

Annostus

Accofil ja solunsalpaajahoitoon liittyvä neutropenia (tietynyttyppisten valkosolujen vähäinen määrä)

Tavanomainen annos on 0,5 miljoonaa yksikköä (5 mikrogrammaa) painokiloa kohti vuorokaudessa. Jos esimerkiksi painat 60 kilogrammaa, vuorokausiannoksesi on 30 miljoonaa yksikköä (300 mikrogrammaa). Accofil-hoito kestää tavallisesti noin 14 vuorokautta. Joidenkin sairaustyypien hoito saattaa kuitenkin edellyttää pitempiaikaista hoitoa, joka kestää enimmillään noin kuukauden.

Accofil ja luuytimensiirto

Tavanomainen aloitusannos aikuisille on 1 miljoonaa yksikköä (10 mikrogrammaa) painokiloa kohti vuorokaudessa infuusiona eli tiputuksena. Jos esimerkiksi painat 60 kg, vuorokausiannoksesi on 60 miljoonaa yksikköä (600 mikrogrammaa). Saat normaalisti ensimmäisen annoksen Accofilia vähintään 24 tuntia kemoterapiahoidon jälkeen, ja vähintään 24 tuntia luuytimensiirron jälkeen. Lääkäri saattaa sitten tutkia verikokeiden avulla, kuinka hyvin hoito tehoaa ja miten pitkään sitä pitäisi jatkaa.

Accofil ja vaikea krooninen neutropenia (tietynyttyppisten valkosolujen vähäinen määrä)

Tavanomainen aloitusannos on 0,5 - 1,2 miljoonaa yksikköä (5 mikrogrammaa – 12 mikrogrammaa) painokiloa kohti vuorokaudessa joko kerta-annoksena tai useammassa erässä annettuna. Tämän jälkeen lääkäri voi tutkia verikokeiden avulla Accofil-hoidon tehoa ja määrittää sinulle parhaiten sopivan annoksen. Neutropenian keston lyhentäminen edellyttää pitkäaikaista Accofil-hoitoa.

Accofil ja neutropenia (tietynyttyppisten valkosolujen vähäinen määrä) HIV-infektiopotilailla

Tavanomainen aloitusannos on 0,1–0,4 miljoonaa yksikköä (1 mikrogrammaa – 4 mikrogrammaa) painokiloa kohti vuorokaudessa. Lääkäri voi selvittää säännöllisin väliajoin verikokeiden avulla Accofil-hoidon tehoa. Kun veren valkosoluarvot ovat palanneet normaaleiksi, lääkkeen antokertoja saatetaan vähentää alle yhteen kertaan vuorokaudessa. Veren normaalien valkosoluarvojen ylläpitäminen saattaa edellyttää pitkäaikaista Accofil-hoitoa.

Accofil ja ääreisverenkierron kantasolujen siirto (kantasoluja kerätään verestä ja käytetään luuytimen siirrossa)

Jos luovutat kantasoluja itsellesi, tavanomainen annos on 0,5–1 miljoonaa yksikköä (5 mikrogrammaa – 10 mikrogrammaa) painokiloa kohti vuorokaudessa. Accofil-hoito kestää enintään 2 viikkoa. Lääkäri seuraa veriarvojasi määrittääkseen ajankohdan, jolloin on paras hetki ottaa kantasoluja talteen. Jos luovutat kantasoluja toiselle henkilölle, tavanomainen annos on 1 miljoonaa yksikköä painokiloa kohti vuorokaudessa. Accofil-hoito kestää 4–5 vuorokautta. Lääkäri tutkii säännöllisten verikokeiden avulla, milloin on paras ajankohta kantasolujen talteenotolle.

Antotapa

Tämä lääke annetaan pistoksena, joko laskimoon annettavana infusiona (tiputus) tai ihonalaisena (SC) pistoksena aivan ihon alla olevaan kudokseen.

Jos saat tämän lääkkeen pistoksena ihon alle, lääkäri saattaa ehdottaa, että opettelet itse pistämään lääkkeen. Lääkäri tai sairaanhoitaja opastaa sinua lääkkeen pistämisessä (ks. jäljempää Accofilin pistämisohjeet). Älä kokeile pistämistä itse ilman tätä opastusta. Osa tarpeellisesta informaatiosta on tämän pakkausselosteen lopussa, mutta sairautesi asianmukainen hoito vaatii tiivistä hoitokontaktia lääkärisi kanssa.

Tietoa lääkkeen pistämisestä

Tässä osiossa on tietoa siitä, kuinka Accofil-pistos annetaan itse. On tärkeää, ettei yritä pistää lääkettä itse, jos et ole saanut siihen nimenomaista opastusta lääkäriltäsi tai hoitajalta. Jollet ole varma, kuinka sinun pitäisi toimia, kun pistät lääkkeen itse, tai jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärisi tai sairaanhoitajan puoleen.

Kuinka pistän Accofilin itse?

Sinun on pistettävä lääke aivan ihon alla olevaan kudokseen. Tästä ihon alle annettavasta pistoksesta käytetään myös nimitystä subkutaaninen injektio. Lääke on pistettävä aina suunnilleen samaan aikaan päivästä.

Tarvittavat välineet

Kun annat itsellesi pistoksen ihon alle, tarvitset:

- Accofilia sisältävän esitätetyn ruiskun
- ihonpuhdistuslapun

Mitä minun tulee tehdä, ennen kuin annan itselleni Accofil-pistoksen ihon alle?

Varmista, että neulansuojus pysyy ruiskun päällä, kunnes olet juuri valmis antamaan pistoksen.

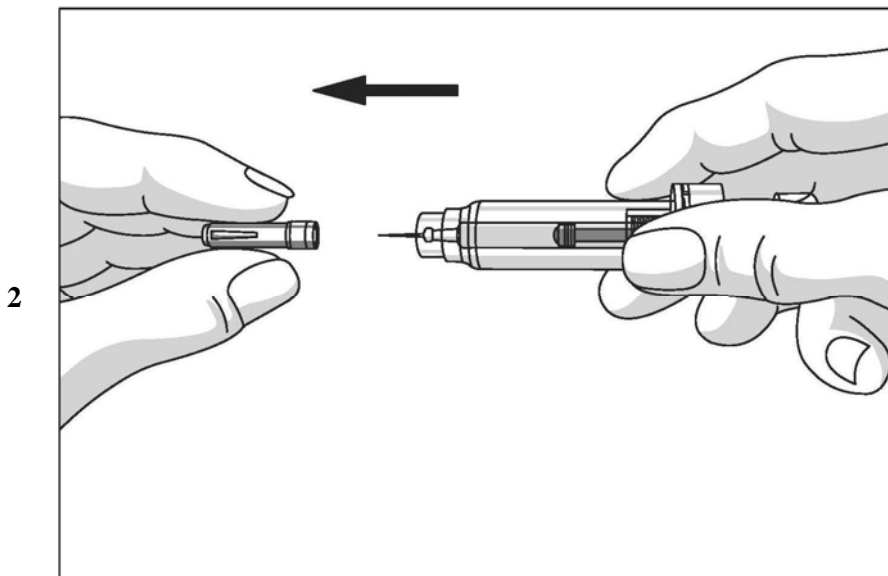
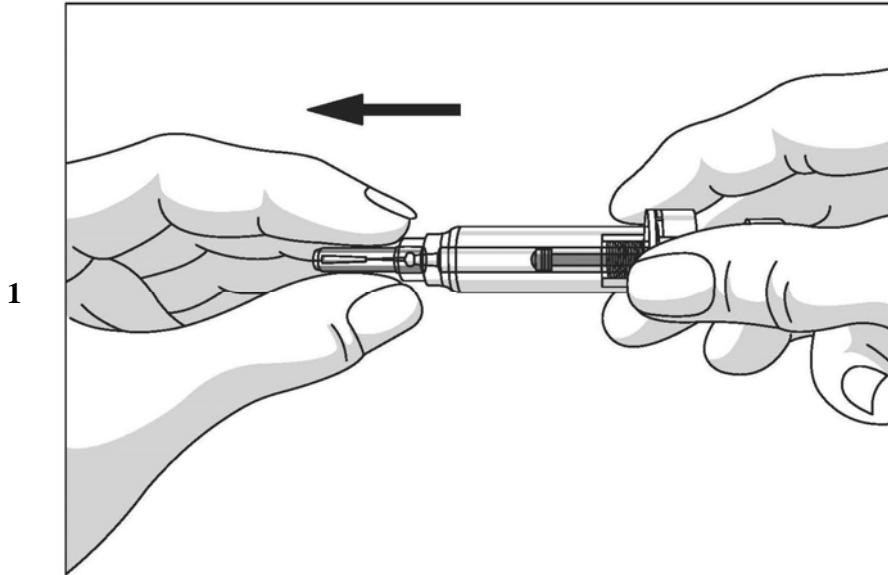
- a. Ota esitätetty Accofil-ruisku jääkaapista.
- b. Tarkasta viimeinen käyttöpäivämäärä esitätetyn ruiskun etiketistä (Käyt. viim.). Älä käytä lääkettä, jos merkityn kuukauden viimeinen päivä on jo mennyt tai jos sitä on pidetty jääkaapin ulkopuolella yli 15 päivää tai se on muutoin vanhentunut.
- c. Tarkasta Accofilin ulkonäkö. Sen on oltava kirkasta ja väritöntä nestettä. Älä käytä lääkettä, jos siinä näkyy hiukkasia.
- d. Jotta pistos tuntuisi miellyttävämmältä, anna esitätetyn ruiskun lämmetä 30 minuutin ajan huoneenlämpöiseksi tai pidä esitätettyä ruiskua kevyesti kädessäsi muutaman minuutin ajan. Älä lämmitä Accofilia millään muulla tavoin (**älä** esimerkiksi lämmitä sitä mikrouunissa tai kuumassa vedessä).
- e. ***Pese kätesi huolellisesti.***

- f. Etsi mukava, valoisa paikka ja aseta kaikki tarpeellinen käden ulottuville (esitäytetty Accofil-ruisku ja ihonpuhdistuslappu).

Kuinka valmistan Accofil-pistokseni?

Ennen kuin pistät Accofilin, sinun on toimittava seuraavasti:

1. Pidä kiinni ruiskun säiliöosasta ja poista neulansuojus varovasti vääntämättä. Vedä suoraan, kuten kuvissa 1 ja 2. Älä koske neulaan äläkä paina mäntää.



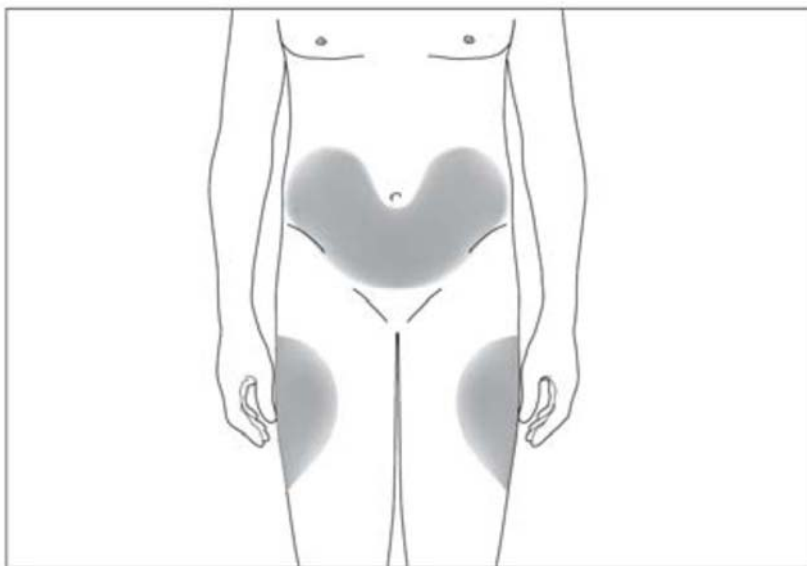
2. Esitäytetyssä ruiskussa voi on ilmakuplia. Sinun ei tarvitse poistaa ilmakuplia ennen pistämistä. Liuoksen pistäminen ilmakuplien kanssa ei ole haitallista.
3. Ruiskussa voi olla enemmän nestettä kuin mitä tarvitset. Aseta oikea lääkärin määräämä Accofil-annoksesi ruiskun säiliöosan avulla. Poista tarpeeton neste painamalla mäntää siihen ruiskuun merkittyyn numeroon (ml) saakka, joka vastaa lääkärin määräämää annosta.
4. Tarkista uudelleen varmistaaksesi, että ruiskussa on oikea Accofil-annos.
5. Voit nyt käyttää ruiskua.

Mihin pistän lääkkeen?

Kun pistät lääkkeen itse, sopivimmat pistoskohdat ovat:

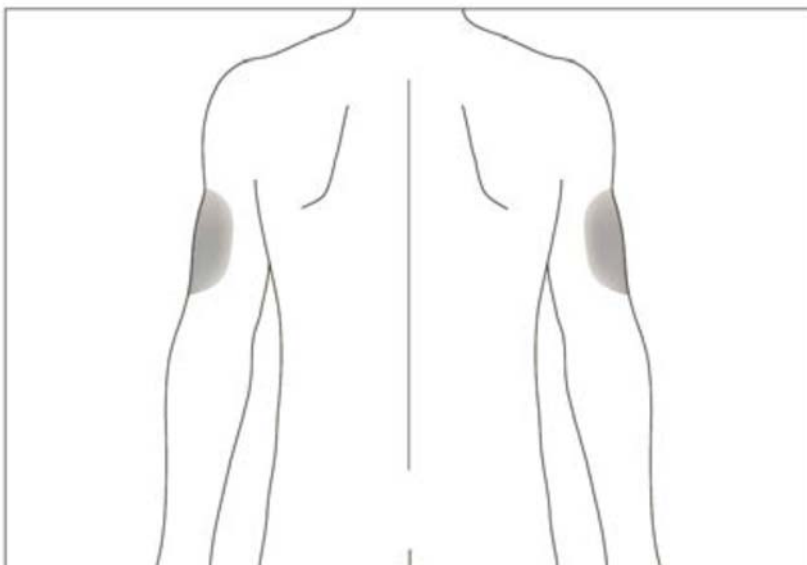
- reisien yläosat
- vatsa, lukuun ottamatta navan ympärillä olevaa aluetta (ks. kuva 3).

3



Jos joku muu antaa pistoksen sinulle, hän voi pistää sen myös käsivarren takaosaan (ks. kuva).

4

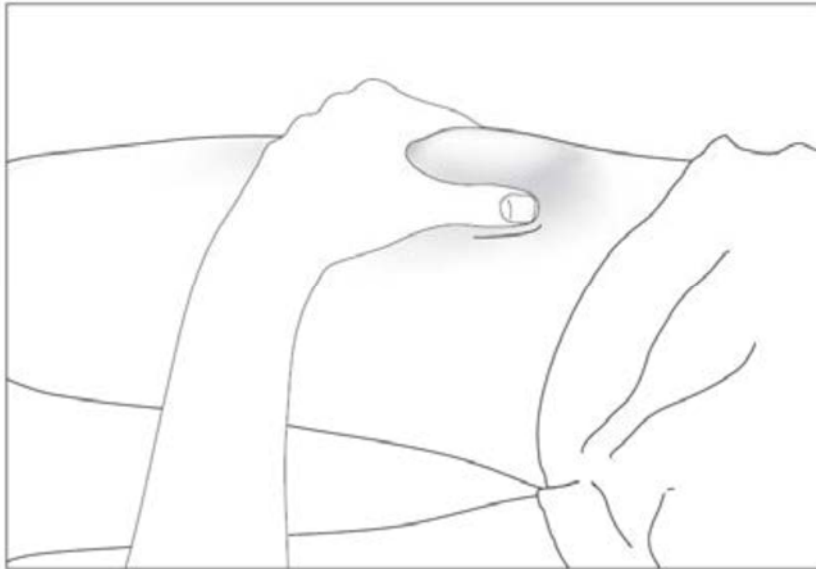


Pistoskohtaa kannattaa vaihtaa päivittäin, jottei yksi kohta kipeytyisi.

Kuinka pistän lääkkeen?

- Desinfioi pistoskohta ihonpuhdistuslapulla ja ota ihopoimu peukalon ja etusormen väliin puristamatta sitä (ks. kuva 5).

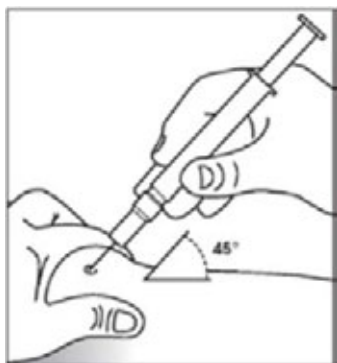
5



Esitäytetty ruisku ilman neulansuojusta

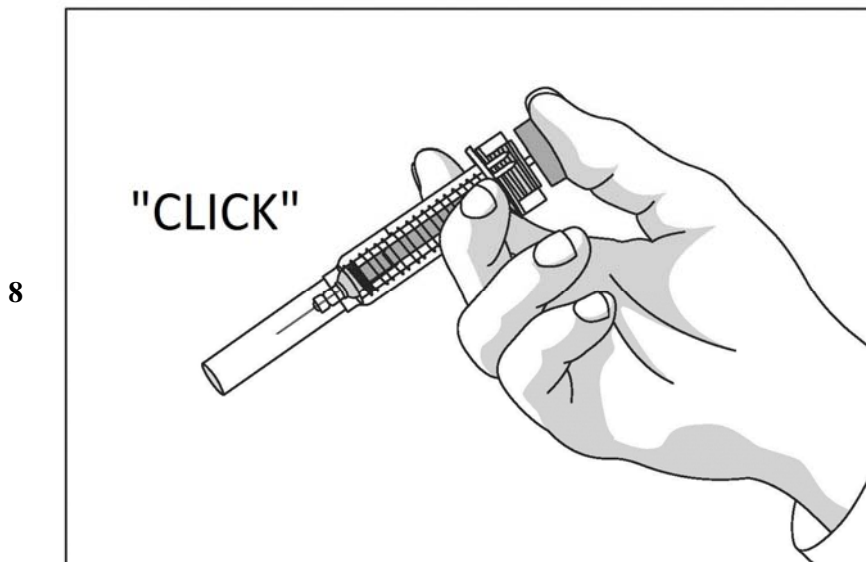
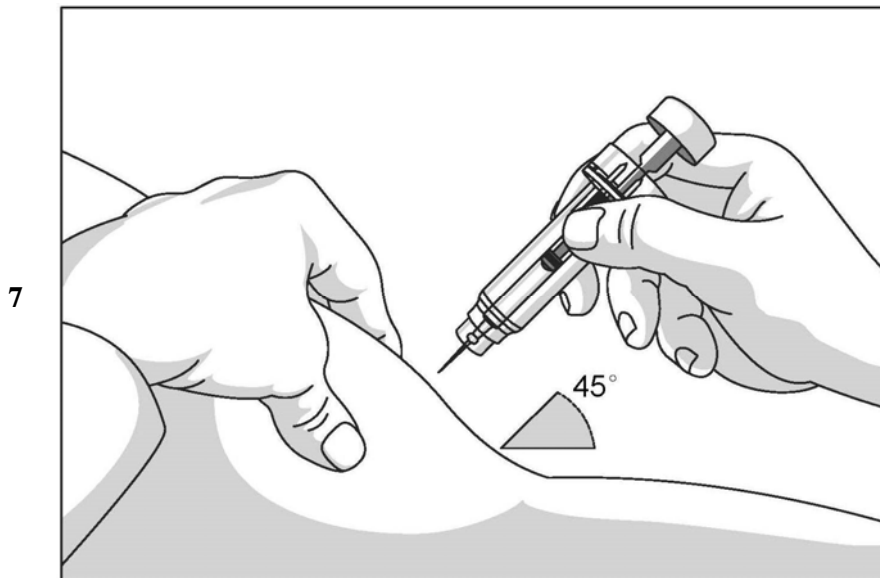
- b. Pistä neula täysin ihoosi kuten sairaanhoitaja tai lääkäri on näyttänyt (ks. kuva 6).
- c. Vedä hieman mäntää tarkistaaksesi, että et pistänyt suoneen. Jos ruiskussa näkyy verta, poista neula ihosta ja pistä se toiseen paikkaan.
- d. Nipistä edelleen ihoasi sormiesi välissä ja työnnä mäntää hitaasti ja tasaisesti kunnes koko annos on annettu ja mäntää ei enää voi työntää. Älä vapauta männän painetta!
- e. Pistä vain lääkärisi määräämä annos.
- f. Poista neula nesteen pistämisen jälkeen ylläpitämällä samalla männän painetta (paina vielä mäntää), päästä sitten iho vapaaksi sormiesi välissä.
- g. Laita käytetty ruisku jäteastiaan. Käytä kutakin ruiskua vain yhteen pistokseen.

6



Neulansuojuksella varustettu esitäytetty ruisku

- h. Pistä neula täysin ihoosi kuten sairaanhoitaja tai lääkäri on näyttänyt (ks. kuva 7).
- i. Vedä hieman mäntää tarkistaaksesi, että et pistänyt suoneen. Jos ruiskussa näkyy verta, poista neula ihosta ja pistä se toiseen paikkaan.
- j. Pistä vain lääkärisi määräämä annos alla olevien ohjeiden mukaan.
- k. Nipistä edelleen ihoasi sormiesi välissä ja työnnä mäntää hitaasti ja tasaisesti pitämällä samalla kiinni sormituista, kunnes koko annos on annettu ja mäntää ei enää voi työntää. Älä vapauta männän painetta!
- l. Nestein pistämisen jälkeen poista neula samalla, kun pidät ruiskua samassa kulmassa ja painat mäntää. Päästä sitten ihosta irti. Suojatuppi peittää automaattisesti neulan. Suojuksen aktivaation vahvistuksena kuuluu naksahdus (ks. kuva 8). Neulansuojus ei aktivoidu, ennen kuin koko annos on annettu.



Muista

Jos sinulla on ongelmia, kysy apua ja neuvoja lääkäriltä tai hoitajalta.

Käytettyjen ruiskujen hävittäminen

- Neulansuojus suojaa neulan injektion jälkeen neulanpistojen välttämiseksi, joten ruiskun hävittämisessä ei tarvitse noudattaa erityisiä varotoimia. Hävitä ruisku lääkärin, hoitajan tai apteekin ohjeiden mukaan.

Jos käytät enemmän Accofilia kuin sinun pitäisi

Jos käytät enemmän Accofilia kuin sinun pitäisi, ota mahdollisimman nopeasti yhteyttä lääkäriin tai apteekkiin.

Jos unohtat käyttää Accofilia

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi pistoksen. Ota yhteys lääkäriin ja kysy, milloin sinun pitäisi pistää seuraava annos.

Jos lopetat Accofilin käytön

Lääkäri kertoo sinulle, milloin voit lopettaa Accofilin käytön. On aivan tavallista, että Accofil-hoitoa käytetään usean hoitajakson verran.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kerro lääkärille välittömästi hoidon aikana,

- jos sinulla ilmenee allerginen reaktio, jonka oireita ovat heikotus, verenpaineen lasku, hengitysvaikeudet, kasvojen turvotus (anafylaksia), ihottuma, nokkosihottuma (urtikaria), kasvojen, huulien, suun, kielen tai kurkun turvotus (angioedeema) ja hengenahdistus (dyspnea). Yliherkkyys on yleistä syöpäpotilailla.
- jos sinulla on yskää, kuumetta ja hengitysvaikeuksia (dyspnea), sillä nämä voivat olla merkkejä hengitysvaikeusoireyhtymästä (ARDS). Hengitysvaikeusoireyhtymä on yleinen syöpäpotilailla.
- jos sinulla on kipua vatsan ylävasemmalla alueella, rintakehän alavasemmalla puolella tai olkapään kärjessä, sillä tämä saattaa liittyä pernan sairauteen [pernan suurentuminen (splenomegalia) tai pernan repeytymä].
- jos saat hoitoa vaikeaan krooniseen neutropeniaan ja sinulla on verivirtsaisuutta (hematuria). Lääkäri saattaa määrätä sinut säännöllisesti virtsakokeisiin, jos sinulla ilmenee tämä haittavaikutus tai jos virtsastasi löytyy proteiinia (proteinuria).
- jos sinulla ilmenee jokin seuraavista haittavaikutuksista tai useampia niistä: turvotusta tai pöhöttyneisyyttä, johon voi liittyä harventunutta virtsaamistarvetta, hengitysvaikeuksia, vatsan turpoamista ja täyttä oloa, ja yleistä väsymisen tunnetta. Nämä oireet kehittyvät yleensä nopeasti. Ne saattavat olla kapillaarivuoto-oireyhtymäksi kutsutun melko harvinaisen tilan (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä sadasta) oireita. Kapillaarivuoto-oireyhtymä aiheuttaa veren vuotamista pienistä verisuonista kehoosi ja vaatii välitöntä lääkärin hoitoa.
- jos sinulla on jokin seuraavien oireiden yhdistelmä:
 - kuumetta tai vilunväristyksiä, palelemista, nopea sydämen syke, sekavuutta tai ajan tai paikan tajun hämärtymistä, hengenahdistusta, voimakasta kipua tai epämiellyttäviä tuntemuksia ja nihkeä tai hikinen ihoNämä oireet voivat johtua vaikeasta yleisinfektiosta, josta käytetään nimeä sepsis ("verenmyrkytys"). Tämä koko elimistöön levinnyt tulehdusreaktio voi olla hengenvaarallinen, ja se vaatii kiireellistä hoitoa.
- jos sinulla ilmenee munuaisvaurioita (munuaiskerästulehdus). Munuaisvaurioita on havaittu Accofilia saaneilla potilailla. Jos sinulla esiintyy kasvojen tai nilkkojen turvotusta, verivirtsaisuutta tai virtsan värjäytymistä ruskeaksi, tai jos huomaat, että virtsaat tavallista vähemmän, ota heti yhteys lääkäriin.

Accofilin hyvin yleinen haittavaikutus on lihas- tai luukipu (muskuloskeletaalinen kipu), jota voidaan lievittää ottamalla tavallista kipulääkettä (analgetti). Potilailla, joille tehdään kantasolu- tai luuytimensiirto, voi ilmetä käännteishyljintäreaktiota (GvHD). Se on luovutettujen solujen reaktio siirteeseen saavaa potilasta kohtaan. Merkkejä ja oireita ovat mm. kämmenien ja jalkapohjien ihottuma sekä haavaumat suussa, suolistossa, maksassa, iholla tai silmissä, keuhkoissa, emättimessä ja nivelissä. Terveillä kantasoluluovuttajilla havaitaan hyvin yleisesti valkosolujen lisääntymistä (leukosytoosi) ja verihiutaleiden vähenemistä, mikä vähentää veren hyytymiskykyä (trombosytopenia). Lääkäri seuraa näitä.

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (havaitaan useammalla kuin yhdellä 10:stä Accofilia käyttävästä

henkilöstä):

- oksentelu
- pahoinvointi
- epätavallinen hiustenlähtö tai oheneminen (alopekia)
- väsymys (uupumus)
- suusta peräaukkoon kulkevan ruuansulatuskanavan pinnan kipu ja turvotus (limakalvotulehdus)
- veren hyytymistä edistävien verihiutaleiden määrän väheneminen (trombosytopenia)
- punasolujen niukkuus (anemia)
- kuume
- päänsärky
- ripuli

Yleiset häirtavaikutukset (havaitaan useammalla kuin yhdellä 100:sta Accofilia käyttävästä henkilöstä):

- keuhkotulehdus (bronkiitti)
- ylähengitystieinfektio
- virtsatieinfektio
- ruokahaluttomuus
- nukkumisvaikeudet (unettomuus)
- heitehuimaus
- tuntoaistin heikkeneminen, etenkin iholla (hypestesia)
- käsien tai jalkojen pistely tai tunnottomuus (parestesia)
- matala verenpaine (hypotensio)
- korkea verenpaine (hypertensio)
- yskä
- verta ysköksissä (veriyskä)
- suun ja nielun kipu (orofaryngeaalinen kipu)
- nenäverenvuoto (epistaksis)
- ummetus
- suukipu
- laajentunut maksa (hepatomegalia)
- ihottuma
- ihon punoitus (eryteema)
- lihaskouristus
- virtsaamiskipu (dysuria)
- rintakipu
- kipu
- yleinen heikkous (voimattomuus)
- yleinen huonovointisuus
- käsien ja jalkojen turvotus (perifeerinen turvotus)
- tiettyjen entsyymien lisääntyminen veressä
- veriarvojen muutokset
- verensiirtoreaktio

Melko harvinaiset häirtavaikutukset (havaitaan useammalla kuin yhdellä 1 000:sta Accofilia käyttävästä henkilöstä):

- valkosolujen lisääntyminen (leukosytoosi)
- allerginen reaktio (yliherkkyys)
- siirretyn luuytimen hyljintä (käänteishyljintäreaktio)
- suuri veren virtsahappopitoisuus, joka voi aiheuttaa kihtiä (hyperurikemia)
- maksavaurio, joka johtuu maksassa olevien pienten verisuonien tukkeutumisesta (veno-okklusiiivinen tauti)
- heikentynyt keuhkojen toiminta, joka aiheuttaa hengästyneisyyttä (hengitysvajaus)
- turvotus ja/tai nestettä keuhkoissa (keuhkopöhö)
- keuhkotulehdus (interstitiaalikeuhkosairaus)
- röntgenkuivissa näkyvät muutokset keuhkoissa (keuhkoinfiltraatio)

- keuhkoverenvuoto
- heikentynyt veren hapettuminen keuhkoissa (hypoksia)
- täpläinen ja näppyläinen ihottuma (makulopapulaarinen ihottuma)
- luusairaus, joka pienentää luuntiheyttä, heikentää ja haurastuttaa luita ja altistaa luunmurtumille (osteoporoosi)
- pistoskohdan reaktio

Harvinaiset haittavaikutukset (havaitaan useammalla kuin yhdellä 10 000:sta Accofilia käyttävästä henkilöstä):

- aortan (päävaltimo, joka kuljettaa verta sydäimestä elimistöön) tulehdus, ks. kohta 2
- vaikea luu-, rinta-, suolisto- tai nivelkipu (sirppisoluanemia, johon liittyy sirppisolukriisi)
- äkillinen hengenvaarallinen allerginen reaktio (anafylaktinen reaktio)
- kihtiä muistuttava nivelten kipu ja turvotus (valekihti)
- muutos elimistön nestetasapainon säätelyssä, mikä voi aiheuttaa turvotusta (nestetasapainon häiriöt)
- ihon verisuonten tulehdus (ihon vaskuliitti)
- sinipunaiset, koholla olevat, kivuliaat haavaumat raajoissa ja toisinaan kasvojen ja kaulan alueella ja kuume (Sweetin oireyhtymä)
- nivelreuman paheneminen
- epätavalliset muutokset virtsassa
- pienentynyt luuntiheys

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös kaikkia niitä haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Accofilin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ruiskussa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2°C-8°C). Ei saa jäätä.

Ruisku voidaan ottaa jääkaapista ja pitää huoneenlämmössä (alle 25 °C:ssa) enintään yhden 15 vuorokauden jakson ajan, jonka on päättyttävä ennen merkittyä viimeistä käyttöpäivää. Tämän jakson päättyessä lääkevalmistetta ei pidä enää laittaa takaisin jääkaappiin ja se tulee hävittää.

Pidä esitetyt ruisku pakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat siinä värimuutoksia, sameutta tai hiukkasia. Sen on oltava kirkas ja väritön neste.

Älä laita neulansuojusta takaisin käytettyjen neulojen päälle, sillä voit vahingossa pistää itseäsi. Lääkkeitä ei saa heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Accofil sisältää

- Vaikuttava aine on filgrastiimi. Yksi esitäytetty ruisku sisältää 48 MU (480 mikrogrammaa) filgrastiimia 0,5 ml:ssa liuosta, joka vastaa 0,96 mg/ml.
- Muut aineet ovat etikkahappo, natriumhydroksidi, sorbitoli (E420) polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Accofil on kirkas, väritön injektio- tai infuusioneste injektioneulalla varustetussa esitäytetyssä ruiskussa, jonka sylinterissä on 1/40-merkintä asteikolle 0,1 ml:sta 1 ml:aan asti. Yksi esitäytetty ruisku sisältää 0,5 ml liuosta.

Accofil on saatavana pakkauksissa, joissa on 1, 3, 5, 7 ja 10 esitäytettyä ruiskua joko yksittäisessä läpipainopakkauksessa olevan valmiiksi kiinnitetyn neulansuojuksen kanssa tai ilman sitä ja alkoholilla kostutettuja ihonpuhdistuslappuja.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

Accord Healthcare Limited
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow
Middlesex HA1 4HF
Iso-Britannia

Valmistaja

Accord Healthcare Limited
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow
Middlesex HA1 4HF
Iso-Britannia

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Puola

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

ES

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

FR

Arrow Génériques
Tél: +33 4 72 72 60 72

IT

Accord Healthcare Limited
Tel: +39 02 94323700

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi:

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Accofil ei sisällä säilytysaineita. Mahdollisen mikrobikontaminaation estämiseksi Accofil-ruiskut on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Epähuomiossa tapahtunut altistuminen jäätymiselle korkeintaan 24 tunnin ajan ei vaikuta Accofilin stabiiliuteen. Jos altistuminen jäätymiselle on kestänyt pitempään kuin 24 tuntia tai valmiste on jäänyt useammin kuin kerran, Accofilia EI saa käyttää.

Granulosyyttikasvutekijöiden (G-CSF) jäljitettävyyden parantamiseksi tämän annettavan lääkevalmisteen tuotenimi (Accofil) ja valmistuserän numero on merkittävä selvästi potilastietoihin.

Accofilia ei tule laimentaa natriumkloridiliuokseen. Tätä lääkevalmistetta ei tule sekoittaa muiden kuin alla mainittujen valmisteiden kanssa. Laimennettu filgrastiimi voi imeytyä lasi- tai muovimateriaaleihin paitsi siinä tapauksessa, että se laimennetaan kuten alla on mainittu.

Tarvittaessa Accofil voidaan laimentaa 5-prosenttisella glukoosilla. Lopullisen laimennoksen pitoisuuden on aina oltava vähintään 0,2 MU (2 µg)/ml.

Liuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Vain kirkasta liuosta, jossa ei ole hiukkasia, saa käyttää.

Mikäli filgrastiimia halutaan antaa laimeampana liuksena kuin 1,5 MU (15 µg)/ml, on liuokseen lisättävä ihmisen seerumialbumiinia siten, että lopulliseksi pitoisuudeksi tulee 2 mg/ml. Esimerkki: Jos lopullisen injektion tilavuus on 20 ml ja filgrastiimin kokonaisannos on alle 30 MU (300 µg), pitää ihmisen albumiiniliuosta 200 mg/ml (20 %) lisätä 0,2 ml.

Kun filgrastiimi laimennetaan 5-prosenttisella glukoosilla, Accofil on yhteensopiva lasin ja erilaisten muovien, kuten PVC:n, polyolefiinin (polypropeenin ja polyeteenin kopolymeeri) ja polypropeenin, kanssa.

Laimentamisen jälkeen:

Laimennetun infuusioliuoksen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan 2-8°C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää heti. Jos liuosta ei käytetä heti, käyttöönvalmistuksen jälkeiset säilytysajat ja -olot ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne yleensä saisi olla enempää kuin 24 tuntia 2-8°C:ssa, ellei laimennusta ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä oloissa.

Neulansuojuksella varustetun esitäytetyn ruiskun käyttäminen

Neulansuojus suojaa neulan injektion jälkeen neulanpistojen välttämiseksi. Tämä ei vaikuta ruiskun normaaliin toimintaan. Paina mäntää hitaasti ja tasaisesti, kunnes koko annos on annettu eikä mäntä enää painu edemmäs. Pidä mäntää painettuna ja poista ruisku potilaasta. Neulansuojus suojaa neulan, kun mäntä päästetään irti.

Ilman neulansuojusta varustetun esitäytetyn ruiskun käyttäminen

Anna annos vakiintuneiden käytäntöjen mukaan.

Hävittäminen

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.