

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Accofil 30 ME/0,5 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml oppløsning inneholder 60 millioner enheter (ME) (tilsvarende 600 mikrogram ( $\mu\text{g}$ )) filgrastim.

Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 30 ME (tilsvarende 300 mikrogram) filgrastim i 0,5 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Filgrastim er en rekombinant metionylert human granulocyttkolonistimulerende faktor produsert i *Escherichia coli* (BL21) ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.

### Hjelpestoff med kjent effekt

Hver ml oppløsning inneholder 50 mg sorbitol (E420).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs oppløsning.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Accofil er indisert for reduksjon i varigheten av nøytropeni og forekomst av febril nøytropeni hos pasienter behandlet med konvensjonell cytotoxisk kjemoterapi for ondartethet (bortsett fra kronisk myeloid leukemi og myelodysplastiske syndromer) og for reduksjon i varigheten av nøytropeni hos pasienter som gjennomgår myeloablativ behandling etterfulgt av benmargstransplantasjon, hvor man anser at det finnes en økt risiko for forlenget, alvorlig nøytropeni. Sikkerhet og effekt av Accofil er lik hos voksne og barn som mottar cytotoxisk kjemoterapi.

Accofil er indisert for mobilisering av perifere blodprogenitorceller (PBPC).

Hos pasienter, barn eller voksne, med alvorlig kongenital, syklisk eller idiopatisk nøytropeni med et absolutt nøytrofiltall (ANC) på  $\leq 0,5 \times 10^9/l$ , og med en historie med alvorlige eller tilbakevendende infeksjoner, er langvarig administrasjon av Gastrofil indisert for å øke nøytrofiltallet og for å redusere forekomsten og varigheten av infeksjonsrelaterte hendelser.

Accofil er indisert for behandling av vedvarende nøytropeni (ANC lavere eller lik  $1,0 \times 10^9/l$ ) hos pasienter med fremskreden HIV-infeksjon, for å redusere risikoen for bakterieinfeksjoner når andre alternativer for håndtering av nøytropeni er uegnet.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Filgrastimbehandling skal bare gis i samarbeid med et onkologisenter som har erfaring med behandling med granulocyttkolonistimulerende faktor (G-CSF) og hematologi, og som har den nødvendige diagnostiske utrustningen. Mobiliserings- og afereseprosedyrene bør utføres i samarbeid

med et onkologi- /hematologisenter med akseptabel erfaring på dette området, og hvor overvåkingen av hematopoetiske progenitorceller kan utføres korrekt.

## Dosering

### Konvensjonell cytotoksisk kjemoterapi

Den anbefalte dosen av filgrastim er 0,5 ME/kg/dag (5 mikrogram/kg/dag). Første Accofil dose skal ikke administreres mindre enn 24 timer etter cytotoksisk kjemoterapi. I randomiserte kliniske studier ble det brukt en subkutan dose på 230 mikrogram / m<sup>2</sup> / dag (4,0 til 8,4 mikrogram / kg / dag).

Daglig dosering med filgrastim bør fortsettes til forventet nøytrofil nadir er passert, og nøytrofiltallet har restituert seg til normalt område. Etter konvensjonell kjemoterapi av solide tumorer, lymfomer og lymfoide leukemier forventes det at varigheten av nødvendig behandling for å oppfylle disse kriteriene vil være inntil 14 dager. Etter induksjon og konsoliderende behandling av akutt myeloid leukemi kan behandlingens varighet være vesentlig lenger (inntil 38 dager), avhengig av type, dosering og tidsplanen for den anvendte cytotoksiske kjemoterapien.

Hos pasienter som får cytotoksisk kjemoterapi, vil det vanligvis observeres en økning i nøytrofiltallet 1-2 dager etter oppstart av behandlingen med filgrastim. For å oppnå en vedvarende terapeutisk respons, bør ikke behandlingen med filgrastim seponeres før forventet nadir er passert og nøytrofiltallet har restituert seg til sitt normale område igjen. For tidlig seponering av behandlingen med filgrastim, før tidspunktet for forventet nøytrofil nadir, anbefales ikke.

### Pasienter som behandles med myeloablativ behandling etterfulgt av benmargstransplantasjon

Anbefalt oppstartsdose av filgrastim er 1,0 ME/kg/dag (10 mikrogram/kg/dag). Den første dosen med filgrastim bør gis minst 24 timer etter cytotoksisk kjemoterapi og minst 24 timer etter benmargsinfusjon.

Så snart nøytrofil nadir er passert, skal den daglige filgrastimdosen titreres opp mot nøytrofil respons på følgende måte:

<b>Nøytrofiltall</b>	<b>Dosejustering av filgrastim</b>
> 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l i 3 påfølgende dager	Reduser til 0,5 ME (5 µg)/kg/dag
Deretter, dersom ANC forblir > 1.0 x 10 <sup>9</sup> /l i ytterligere 3 påfølgende dager	Seponer filgrastim
Dersom ANC avtar til < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l i løpet av behandlingsperioden, bør filgrastimdosen økes på nytt i samsvar med punktene ovenfor.	

ANC = absolutt nøytrofiltall

### Til mobilisering av perifere blodprogenitorceller (PBPC) hos pasienter som gjennomgår myelosuppressiv eller myeloablativ behandling etterfulgt av autolog PBPC-transplantasjon

Anbefalt filgrastimdose for PBPC-mobilisering når brukt alene, er 1,0 ME (10 µg)/kg/dag i 5-7 påfølgende dager. Timing av leukaferese: 1 eller 2 leukafereser på dag 5 og 6 er ofte tilstrekkelig. I andre tilfeller kan andre leukafereser være nødvendige i tillegg.

Doseringen av filgrastim skal vedlikeholdes frem til den siste leukaferesen.

Anbefalt filgrastimdose for PBPC-mobilisering etter myelosuppressiv kjemoterapi er 0,5 ME (5 µg)/kg/dag gitt daglig fra første dag etter at kjemoterapien er fullført og frem til forventet nøytrofil nadir er passert, og nøytrofiltallet har restituert seg til normalt område igjen. Det bør utføres leukaferese i løpet av perioden dersom ANC øker fra < 0,5 x 10<sup>9</sup>/l til > 5,0 x 10<sup>9</sup>/l. For pasienter som ikke har fått omfattende kjemoterapi, vil én leukaferese ofte være tilstrekkelig. I andre tilfeller anbefales flere leukafereser i tillegg.

### For PBPC-mobilisering hos normale donorer før allogen PBPC-transplantasjon

For PBPC-mobilisering hos normale donorer skal filgrastim administreres med 1,0 MU (10 µg)/kg/dag i 4-5 påfølgende dager. Leukaferese skal startes på dag 5, og fortsettes til dag 6 ved behov, for å samle inn  $4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> -celler/kg mottakers kroppsvekt.

### Hos pasienter med alvorlig kronisk nøyttropeni (SCN)

#### *Kongenital nøyttropeni*

Anbefalt startdose er 1,2 ME (12 µg)/kg/dag som en enkeltdose eller som oppdelte doser.

#### *Idiopatisk eller syklisk nøyttropeni*

Anbefalt startdose er 0,5 ME (5 µg)/kg/dag som en enkeltdose eller som oppdelte doser.

#### *Dosejusteringer*

Filgrastim skal administreres daglig ved subkutan injeksjon helt til nøyttrofiltallet har nådd, og kan vedlikeholdes på mer enn  $1,5 \times 10^9/l$ . Når responsen er oppnådd, skal minste effektive dose som vedlikeholder dette nivået etableres. Det kreves langvarig daglig administrering for å vedlikeholde et adekvat nøyttrofiltall. Etter 1-2 ukers behandling kan den opprinnelige dosen doubles eller halveres, avhengig av pasientens respons. Deretter kan dosen justeres individuelt hver eller annen uke for å vedlikeholde et gjennomsnittlig nøyttrofiltall mellom  $1,5 \times 10^9/l$  og  $10 \times 10^9/l$ . En raskere plan for doseøkning kan vurderes hos pasienter som har alvorlige infeksjoner. I kliniske studier hadde 97 % av pasientene som responderte, en komplett respons ved doser på  $\leq 24 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dag}$ . Langvarig sikkerhet for administrering av filgrastim over  $24 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dag}$  har ikke blitt fastslått hos pasienter med SCN.

### Hos pasienter med HIV-infeksjon

#### *For reversering av nøyttropeni:*

Den anbefalte startdosen med filgrastim er 0,1 ME (1 µg)/kg/dag, med titrering opp til maksimalt 0,4 ME (4 µg)/kg/dag til en normal verdi av nøyttrofile er oppnådd og kan opprettholdes ( $\text{ANC} > 2,0 \times 10^9/l$ ). I kliniske studier responderte mer enn 90 % av pasientene ved disse dosene, og oppnådde en reversering av nøyttropeni i løpet av gjennomsnittlig 2 dager.

Hos et lite antall pasienter (<10 %), var det nødvendig med doser opptil 1,0 ME (10 µg)/kg/dag for å oppnå reversering av nøyttropeni.

#### *For vedlikehold av normale nøyttrofiltall*

Når reversering av nøyttropeni er oppnådd, skal minste effektive dose for å vedlikeholde et normalt nøyttrofiltall etableres. Det anbefales en første dosejustering til alternerende daglig dosering på 30 ME/dag (300 µg)/dag. Ytterligere dosejustering kan være nødvendig, avhengig av pasientens ANC, for å vedlikeholde et nøyttrofiltall på  $> 2,0 \times 10^9/l$ . I kliniske studier var det nødvendig med dosering på 30 ME (300 µg)/dag 1-7 dager i uken for å vedlikeholde  $\text{ANC} > 2,0 \times 10^9/l$ , mens median dosefrekvens var 3 dager i uken. Langvarig administrering kan være nødvendig for å vedlikeholde  $\text{ANC} > 2,0 \times 10^9/l$ .

### Spesielle populasjoner

#### *Eldre*

Kliniske studier med filgrastim har inkludert et lite antall eldre pasienter. Imidlertid er ingen spesifikke studier utført i denne gruppen, og det kan derfor ikke gis spesifikke anbefalinger om dosering.

#### *Pasienter med nedsatt nyrefunksjon*

Studier av filgrastim hos pasienter med alvorlig nedsatt nyre- eller leverfunksjon viser at det har en liknende farmakokinetisk og farmakodynamisk profil som den som observeres hos normale individer. Det kreves ikke dosejustering i slike tilfeller.

#### *Pediatrike pasienter i settinger med SCN og kreft*

65 % av pasientene som ble undersøkt i SCN-studien var under 18 år gamle. Effekten av behandlingen var tydelig for denne aldersgruppen, som omfattet flest pasienter med kongenital nøytropeni. Det var ingen forskjell i sikkerhetsprofilene til pediatrike pasienter som ble behandlet for SCN.

Data fra kliniske studier hos pediatrike pasienter indikerer at sikkerhet og effekt av filgrastim er lik hos både voksne og barn som mottar cytotoxisk kjemoterapi.

Doseanbefalingene til pediatrike pasienter er de samme som for voksne som mottar myelosuppressiv cytotoxisk kjemoterapi.

#### Administrasjonsmåte

##### *Konvensjonell cytotoxisk kjemoterapi*

Filgrastim kan gis som en daglig subkutan injeksjon, eller som en daglig intravenøs infusjon fortynnet i 50 mg/ml (5 %) glukoseløsning gitt over 30 minutter. For ytterligere informasjon om fortynning før infusjon, se pkt. 6.6. I de fleste tilfeller foretrekkes subkutan administrasjonsmåte. Det finnes noen tegn fra en studie av administrering av en enkeltdose som tyder på at intravenøs dosering kan forkorte effektens varighet. I hvilken grad dette resultatet er klinisk relevant for administrering av flerdoser, er ikke klart. Valget av administrasjonsmåte bør avhenge av de individuelle kliniske omstendighetene.

##### *Pasienter som behandles med myeloablativ behandling etterfulgt av benmargstransplantasjon*

Filgrastim administreres som intravenøs kortvarig infusjon over 30 minutter eller som subkutan eller intravenøs kontinuerlig infusjon over 24 timer, i hvert tilfelle etter fortynning i 20 ml med 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning. For ytterligere informasjon om fortynning med 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning før infusjon, se pkt. 6.6.

#### Hos pasienter med mobilisering av PBPC

##### *Filgrastim for PBPC-mobilisering når brukt alene*

Filgrastim kan gis som en 24-timers kontinuerlig subkutan infusjon eller subkutan injeksjon. For infusjoner skal filgrastim fortynnes i 20 ml 5 % glukoseoppløsning (se pkt. 6.6).

##### *Filgrastim for PBPC-mobilisering etter myelosuppressiv kjemoterapi:*

Filgrastim skal gis som subkutan injeksjon.

##### *Filgrastim for mobilisering av PBPCer hos normale donorer i forkant av allogen PBSC-transplantasjon*

Filgrastim skal gis som subkutan injeksjon.

##### *Hos pasienter med SCN*

For kongenital, idiopatisk eller syklisk nøytropeni, filgrastim skal gis som subkutan injeksjon.

##### *Hos pasienter med HIV-infeksjon*

For reversering av nøytropeni og vedlikehold av normale nøytrofiltall hos pasienter med HIV-infeksjon, skal filgrastim administreres subkutan.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Sporbarhet

For forbedret sporbarhet av de granulocytstимуlerende faktorene (G-CSFene) må

handelsnavnet til det administrerte produktet tydelig registreres i pasientjournalen.

### Spesielle advarsler og forsiktighetsregler på tvers av indikasjoner

Filgrastim skal ikke brukes til å øke doseringen av cytotoxisk kjemoterapi ut over det etablerte doseringsregimet.

Filgrastim skal ikke administreres til pasienter med alvorlig kongenital nøytropeni som utvikler leukemi eller har påvist leukemisk evolusjon.

#### *Overfølsomhet*

Overfølsomhet, inkludert anafylaktiske reaksjoner, som er oppstått både ved innledende eller påfølgende behandling er rapportert hos pasienter som behandles med filgrastim. Filgrastim skal seponeres permanent hos pasienter med klinisk signifikant overfølsomhet. Filgrastim skal ikke administreres til pasienter med en anamnese med overfølsomhet overfor filgrastim eller pegfilgrastim.

#### *Immunogenisitet*

Som med alle terapeutiske proteiner, er det et potensial for immunogenisitet. Frekvensen for generering av antistoffer mot filgrastim er generelt lav. Som forventet med alle biologiske legemidler, forekommer det bindende antistoffer, men til nå har de ikke vært assosiert med nøytraliserende aktivitet.

### Spesielle forsiktighetsregler hos pasienter med akutt myeloid leukemi (AML)

#### *Malign cellevekst*

G-CSF kan fremme vekst av myeloide celler *in vitro*, og lignende effekt kan sees på enkelte ikke-myeloide celler *in vitro*.

#### *Myelodysplastisk syndrom eller kronisk myeloid leukemi*

Sikkerhet og effekt ved administrering av filgrastim hos pasienter med myelodysplastisk syndrom eller kronisk myelogen leukemi har ikke blitt fastslått. Filgrastim er derfor ikke indisert for bruk ved disse tilstandene. Man må være spesielt omhyggelig med å skille mellom diagnosene blasttransformasjon av kronisk myeloid leukemi og akutt myeloid leukemi.

#### *Akutt myeloid leukemi*

Med henblikk på de begrensede data som foreligger om sikkerhet og effekt hos pasienter med sekundær AML, bør filgrastim administreres med varsomhet. Sikkerhet og effekt har ikke blitt fastslått for administrering av filgrastim til *de novo* AML-pasienter med en alder < 55 år med god cytogenetikk [t (8;21), t (15;17) og inv (16)].

#### *Andre spesielle forsiktighetsregler*

##### *Osteoporose*

Overvåking av bentetthet kan være indisert hos pasienter med underliggende osteoporotiske bensykdommer som gjennomgår kontinuerlig behandling med filgrastim i mer enn 6 måneder.

##### *Pulmonære bivirkninger*

Det er rapportert pulmonære bivirkninger, særlig interstitiell pneumoni, etter administrering av G-CSF. Pasienter med en nylig historie med pulmonære infiltrater eller pneumoni kan være utsatt for høyere risiko. Utbrudd av pulmonære tegn, som for eksempel hoste, feber og dyspné, i forbindelse med radiologiske tegn på pulmonære infiltrater og forringelse av lungefunksjonen kan være de første tegnene på «Adult Respiratory Distress Syndrome» (ARDS). Filgrastim skal seponeres, og det skal gis egnet behandling i slike tilfeller.

##### *Kapillærlekkasjesyndrom*

Kapillærlekkasjesyndrom er blitt rapportert etter administrasjon av ar blitt rapportert etter granulocyt kolonistimulerende faktor, og kjennetegnes av hypotensjon, hypoalbuminemi, ødem og hemokonsentrasjon. Pasienter som utvikler symptomer på kapillærlekkasjesyndrom bør overvåkes

nøye, og motta standardbehandling for symptomene, noe som kan innebære behov for intensiv pleie (se avsnitt 4.8).

#### *Glomerulonefritt*

Glomerulonefritt er rapportert hos pasienter som får filgrastim og pegfilgrastim. Tilfeller av glomerulonefritt opphørte vanligvis etter dosereduksjon eller seponering av filgrastim og pegfilgrastim. Overvåking ved hjelp av urinanalyse er anbefalt.

#### Spesielle forsiktighetsregler hos kreftpasienter

##### *Splenomegali og miltruftur*

Tilfeller av splenomegali og miltruftur har vært rapportert i sjeldne tilfeller etter administrasjon av filgrastim. Enkelte tilfeller av miltruftur har vært fatale. Det bør vurderes om personer som får filgrastim og som rapporterer smerte til venstre i øvre abdomen og / eller rundt skulderbladet har en forstørret milt eller miltruftur. Dosereduksjoner av filgrastim er påvist å bremse eller stanse progresjonen av miltforstørrelse hos pasienter med alvorlig kronisk nøydropeni, og hos 3 % av pasienter var en splenektomi påkrevd.

##### *Leukocytose*

Det er observert et antall hvite blodceller på  $100 \times 10^9/l$  eller høyere hos færre enn 5 % av pasientene som mottar filgrastim i doser på over 0,3 ME/kg/dag (3 mikrogram/kg/dag). Det er ikke rapportert bivirkninger som direkte kan tilskrives denne graden av leukocytose. Men med henblikk på de mulige risikoene som er assosiert med alvorlig leukocytose, bør det utføres en telling av de hvite blodcellene med jevne mellomrom under behandling med filgrastim. Dersom leukocytantallet overskrider  $50 \times 10^9/l$  etter forventet nadir, skal filgrastim umiddelbart seponeres. I løpet av perioden med administrering av filgrastim til PBPC-mobilisering skal det imidlertid seponeres, eller dosen skal reduseres, dersom leukocytantallet øker til  $> 70 \times 10^9/l$ .

##### *Risikoer som er assosiert med økt kjemoterapidosering*

Det må utøves spesiell varsomhet under behandling av pasienter som får kjemoterapi i høye doser, fordi forbedret tumorresultat ikke er påvist, og fordi mer intense doseringer av kjemoterapeutiske midler kan føre til økt toksisitet, herunder virkninger på hjerte og lunger, samt nevrologiske og dermatologiske effekter (vennligst se informasjonen på resepten for de spesielle kjemoterapeutiske midlene som brukes).

##### *Effekt av kjemoterapi på erytrocytter og trombocytter*

Behandling med bare filgrastim er ikke i seg selv nok til å utelukke trombocytopeni og anemi på grunn av myelosuppressiv kjemoterapi. På grunn av muligheten for å få høyere doser kjemoterapi (for eksempel fulle doser i den foreskrevne tidsplanen), kan pasienten være utsatt for høyere risiko for trombocytopeni og anemi. Regelmessig overvåking av blodplateantall og hematokrit anbefales. Det bør utvises spesiell varsomhet når det administreres et enkelt eller en kombinasjon av kjemoterapeutiske midler som er kjent for å forårsake alvorlig trombocytopeni.

Bruken av filgrastim mobiliserte PBPCer er påvist å redusere dybden og varigheten av trombocytopeni etter myelosuppressiv eller myeloablativ kjemoterapi.

#### Andre spesielle forsiktighetsregler

Effekten av filgrastim hos pasienter med betydelig reduserte myeloide progenitorer er ikke studert. Filgrastim virker primært inn på nøytrofilprekursorer for å utøve sin virkning med å heve nøytrofilitallene. Derfor kan nøytrofilresponsen være redusert hos pasienter med reduserte prekursorer (for eksempel pasienter som behandles med omfattende radioterapi eller kjemoterapi, eller pasienter med benmargsinfiltrasjon ved tumor).

Karsykdommer, inkludert veneokklusiv sykdom og forstyrrelser i væskevolum er rapportert en sjelden gang hos pasienter som har gjennomgått høydose kjemoterapi etterfulgt av transplantasjon.

Det er rapportert Graft versus Host-reaksjon (GvHD) og dødsfall hos pasienter som har fått G-CSF etter allogen benmargstransplantasjon (se pkt. 4.8 og 5.1).

Økt hematopoetisk aktivitet i benmargen som respons på vekstfaktorbehandling er blitt assosiert med forbigående unormale benundersøkelser. Dette bør tas i betraktning når resultatene av benbilleddiagnostikk tolkes.

#### Spesielle forsiktighetsregler hos pasienter som gjennomgår PBPC-mobilisering

##### *Mobilisering av PBPC*

Det er ingen prospektive randomiserte sammenligninger mellom de to anbefalte mobiliseringsmetodene (filgrastim alene eller i kombinasjon med myelosuppressiv kjemoterapi) innen samme pasientpopulasjon. Graden av variasjon mellom individuelle pasienter og mellom laboratorieanalyser av CD34<sup>+</sup>-celler betyr at direkte sammenligning mellom forskjellige studier er vanskelig. Det er derfor vanskelig å anbefale en optimal metode. Valget av mobiliseringsmetode må vurderes i forbindelse med de generelle målene for behandlingen for hver enkelt pasient.

##### *Tidligere eksponering overfor cytotoksiske midler*

Pasienter som på forhånd har gått gjennom svært omfattende myelosuppressiv behandling, etterfulgt av administrering av filgrastim for mobilisering av PBPCer, vil kanskje ikke ha tilstrekkelig mobilisering av disse blodcellene for å oppnå anbefalt minsteutbytte ( $\geq 2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-celler/kg) eller samme grad av akselerasjon av restitueringen av blodplatene.

Noen cytotoksiske midler har spesielle toksisiteter overfor den hematopoetiske stamcellepoolen og kan ha en negativ effekt på stamcellemobiliseringen. Midler som melfalan, karmustin (BCNU) og karboplatin kan redusere stamcelleutbyttet når de administreres over lengre perioder før det gjøres forsøk på stamcellemobilisering. Det er imidlertid påvist at administrering av melfalan, karboplatin eller karmustin (BCNU) sammen med filgrastim er effektivt for stamcellemobiliseringen. Når det overveies å utføre en PBPC-transplantasjon, anbefales det å planlegge prosedyren for mobilisering av stamcellene på et tidlig tidspunkt i pasientens behandlingsforløp. Det bør vies spesiell oppmerksomhet til antallet stamceller som mobiliseres hos slike pasienter før en høydose kjemoterapi administreres. Dersom utbyttet er utilstrekkelig, målt opp mot kriteriene ovenfor, bør det vurderes å bruke alternative behandlingsformer som ikke krever stamcellestøtte.

##### *Analyse av stamcelleutbyttet*

Under analysen av antallet stamceller som høstes hos pasienter som behandles med filgrastim, må det vies spesiell oppmerksomhet til kvantifiseringsmetoden. Resultatene fra flow-cytometrisk analyse av CD34<sup>+</sup>-celleantall varierer, avhengig av hvilken presis metodikk som brukes, og derfor må anbefalinger vedrørende antall som er basert på studier i andre laboratorier, fortolkes med varsomhet.

Statistiske analyser av forholdet mellom antallet reinfuserte CD34<sup>+</sup>-celler og hastigheten på restitueringen av blodplater etter høydose kjemoterapi indikerer et komplekst, men kontinuerlig forhold.

Anbefalingen om et minsteutbytte på  $\geq 2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-celler/kg er basert på publisert erfaring om at dette resulterer i adekvat hematologisk restituering. Utbytter som overskrider dette minsteutbyttet, synes å samsvare med raskere restituering, mens utbytter som ligger under, samsvarer med langsommere restituering.

#### Spesielle forsiktighetsregler hos normale donorer som gjennomgår perifer blodprogenitorcellemobilisering

Mobilisering av PBPC gir ikke direkte kliniske fordeler for normale donorer og bør bare vurderes til det formål å utføre allogen stamcelletransplantasjon.

PBPC-mobilisering bør vurderes kun hos donorer som svarer til normale kliniske kriterier og laboratoriekriterier for stamcelledonasjon, og spesiell oppmerksomhet må rettes mot hematologiske



verdier og infeksjøs sykdom. Filgrastims sikkerhet og effekt er ikke vurdert hos normale donorer under 16 år eller over 60 år.

#### *Trombocytopeni*

Trombocytopeni har blitt rapportert svært ofte hos pasienter som får filgrastim. Blodplatetallet bør derfor overvåkes nøye.

Forbigående trombocytopeni (blodplater  $< 100 \times 10^9/l$ ) etter administrering av filgrastim og leukaferese ble observert hos 35 % av de personene som deltok i studien. Blant disse ble det rapportert to tilfeller med blodplater  $< 50 \times 10^9/l$ , og dette ble tilskrevet leukafereseprosedyren. Dersom det kreves mer enn en leukaferese, bør det rettes spesiell oppmerksomhet mot donorer med blodplater  $< 100 \times 10^9/l$  før leukaferesen; aferese bør generelt ikke utføres dersom blodplatene er  $< 75 \times 10^9/l$ .

Leukaferese skal ikke utføres hos donorer som er antikoagulert, eller som har kjente defekter i hemostasen. Administreringen av filgrastim skal seponeres, eller doseringen skal reduseres, dersom leukocytantallet øker til  $> 70 \times 10^9/l$ . Donorer som får G-CSF for PBPC-mobilisering skal overvåkes til de hematologiske tegnene vender tilbake til det normale.

Forbigående cytogenetiske modifikasjoner er observert hos normale donorer etter bruk av G-CSF. Betydningen av disse endringene er ukjent. Likevel kan risikoen for at det fremmes en malign myeloid klon ikke utelukkes. Det anbefales at aferesenteret utfører en systematisk oppteignelse og sporing av stamcelledonorene i minst 10 år for å sikre overvåkning av langvarig sikkerhet.

Det er rapportert vanlige, men vanligvis asymptomatiske tilfeller av splenomegali og mindre vanlige tilfeller av miltruptur hos friske donorer og pasienter etter administrering av G-CSF. Noen tilfeller av miltruptur var fatale. Miltstørrelsen bør derfor overvåkes nøye (for eksempel med klinisk undersøkelse, ultralyd). En miltruptur-diagnose bør vurderes hos donorer og/eller pasienter som forteller om smerte i øverste venstre del av abdomen eller smerte i skulderspissen.

Hos normale donorer er dyspné vanlig rapportert og andre pulmonære bivirkninger (hemoptyse, pulmonær blødning, pulmonære infiltrater, og hypoksi) er rapportert mindre vanlig. Dersom det er mistanke om eller finnes bekreftede pulmonære bivirkninger, skal en seponering av behandlingen med filgrastim vurderes og adekvat medisinsk behandling gis.

#### Spesielle forsiktighetsregler hos mottakere av allogene PBPCer som er mobilisert med filgrastim

Aktuelle data indikerer at immunologiske interaksjoner mellom det allogene PBPC-transplantatet og mottakeren kan assosieres med en økt risiko for akutt og kronisk GvHD, sammenliknet med benmargstransplantasjon.

#### Spesielle forsiktighetsregler hos SCN-pasienter

##### *Antall blodceller*

Trombocytopeni har blitt rapportert ofte hos pasienter som får filgrastim. Antallet blodplater skal overvåkes nøye, særlig i løpet av de første ukene av behandlingen med filgrastim. Det bør vurderes å avbryte behandlingen midlertidig eller redusere filgrastimdosen hos pasienter som utvikler trombocytopeni, det vil si at antallet blodplater er vedvarende  $< 100\,000/mm^3$ .

Andre blodcelleendringer oppstår, herunder anemi og forbigående økninger i myeloide progenitorer, som krever nøye overvåkning av celleantallet.

##### *Transformasjon til leukemi eller myelodysplastisk syndrom*

Det skal utvises spesiell varsomhet i diagnosen av SCNer for å skille dem fra andre hematopoetiske sykdommer som for eksempel aplastisk anemi, myelodysplasi og myeloid leukemi. Det skal utføres komplette tellinger av blodcellene, med differensial- og blodplatetellinger, og en evaluering av benmargens morfologi og karyotype før behandlingen.

Det var en lav frekvens (ca. 3 %) av myelodysplastiske syndromer (MDS) eller leukemi hos pasienter

med SCN som ble behandlet med filgrastim i en klinisk studie. Denne observasjonen er bare gjort hos pasienter med kongenital nøytropeni. MDS og leukemi er naturlige komplikasjoner ved denne sykdommen, og det er uklart i hvilket forhold de står til behandling med filgrastim. Hos en undergruppe på ca. 12 % av pasientene som hadde normale cytogenetiske evalueringer ved baseline, ble det senere under gjentatte rutineevalueringer oppdaget at de hadde abnormaliteter, herunder monosomi 7. Dersom pasienter med SCN utvikler anormal cytogenetikk, bør risikoene og fordelene ved å fortsette behandlingen med filgrastim avveies nøye; filgrastim skal seponeres dersom det oppstår MDS eller leukemi. Det er per i dag uklart om langvarig behandling av pasienter med SCN vil gjøre pasientene predisponert for cytogenetiske abnormaliteter, MDS eller leukemisk transformasjon. Det anbefales å utføre morfologiske og cytogenetiske benmargsundersøkelser med jevne mellomrom hos pasientene (omtrent hver 12. måned).

#### Andre spesielle forsiktighetsregler

Årsaker til forbigående nøytropeni, for eksempel virusinfeksjoner, bør utelukkes. Tilfeller av splenomegali har blitt rapportert svært ofte og tilfeller av og miltruatur har blitt rapportert ofte etter administrasjon av filgrastim. Det bør vurderes om personer som får filgrastim og som rapporterer smerte til venstre i øvre abdomen og / eller rundt skulderbladet har en forstørret milt eller miltruatur.

Splenomegali er en direkte effekt av behandlingen med filgrastim. Det ble dokumentert at 31 % av pasientene i studier hadde følbart splenomegali. Økninger i volum, målt radiografisk, oppsto tidlig under behandlingen med filgrastim og hadde tendens til å flate ut. Dosereduksjoner viste seg å bremse eller stoppe progresjonen av forstørrelsen av milten, og hos 3 % av pasientene var splenektomi nødvendig. Miltstørrelsen skal evalueres med jevne mellomrom. Palpitasjon av abdomen bør være tilstrekkelig for å oppdage unormale økninger i volumet av milten.

Hos et lite antall pasienter oppsto det proteinuri og hematuri var vanlig. Det skal utføres regelmessige urinanalyser for å overvåke denne hendelsen.

Sikkerhet og effekt har ikke blitt fastslått hos nyfødte og pasienter med autoimmun nøytropeni.

#### Spesielle forsiktighetsregler hos pasienter med HIV-infeksjon

Tilfeller av splenomegali har blitt rapportert ofte etter administrasjon av filgrastim. Det bør vurderes om personer som får filgrastim og som rapporterer smerte til venstre i øvre abdomen og / eller rundt skulderbladet har en forstørret milt eller miltruatur.

#### Antall blodceller

ANC skal overvåkes nøye, særlig i løpet av de første ukene av behandlingen med filgrastim. Noen pasienter kan respondere svært raskt og med en betydelig økning i nøytrofiltallet på den første dosen med filgrastim. Det anbefales at ANC måles daglig de første 2 til 3 dagene som filgrastim administreres. Deretter anbefales det at ANC måles minst to ganger i uken de første 2 ukene og deretter én gang i uken eller én gang annenhver uke under vedlikeholdsbehandlingen. Under intermitterende dosering av filgrastim med 30 ME (300 mikrogram)/dag kan det finnes store fluktuasjoner i pasientens ANC over tid. For å fastslå en pasients gjennomgående eller nadir ANC, anbefales det å ta blodprøver for ANC-måling umiddelbart før en planlagt dosering av filgrastim.

#### Risikoer som er assosiert med økte doser av myelosuppressive legemidler

Behandling med bare filgrastim er ikke i seg selv nok til å utelukke trombocytopeni og anemi på grunn av myelosuppressive behandlinger. Som et resultat av muligheten for å få høyere doser eller et større antall av disse legemidlene med filgrastimbehandling, kan pasienten være utsatt for en høyere risiko for å utvikle trombocytopeni og anemi. Regelmessig overvåkning av blodverdiene anbefales (se ovenfor).

### Infeksjoner og maligniteter som forårsaker myelosuppresjon

Nøytropeni kan skyldes benmargsinfiltrerende opportunistiske infeksjoner som for eksempel *Mycobacterium avium*-kompleks eller maligniteter som for eksempel lymfomer. Hos pasienter med kjente benmargsinfiltrerende infeksjoner eller maligniteter, må det vurderes en egnet terapi for behandling av det underliggende forholdet i tillegg til å administrere filgrastim til behandling av nøytropeni. Effektene av filgrastim på nøytropeni på grunn av benmargsinfiltrerende infeksjon eller malignitet er ikke godt fastslått.

### Spesielle forsiktighetsregler ved heterozygote tilstander uten anemi ("sickle cell trait") og sigdcellesykdom

Det er rapportert sigdcellekriser, i noen tilfeller fatale, ved bruk av filgrastim hos personer med heterozygote tilstander uten anemi eller sigdcellesykdom. Leger skal utøve varsomhet når de vurderer å bruke filgrastim hos pasienter med heterozygote tilstander uten anemi eller sigdcellesykdom, og det må bare skje etter en nøye evaluering av mulige risikoer og fordeler.

### Alle pasienter

Accofil inneholder sorbitol (E420) som et hjelpestoff med en konsentrasjon på 50 mg/ml. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse bør ikke bruke dette legemidlet.

Hetten på nålen på den ferdigfylte sprøyten inneholder naturlig tørrgummi (et derivat av lateks), som kan forårsake allergiske reaksjoner.

Aortitt har blitt rapportert etter administrering av G-CSF hos friske personer og kreftpasienter. Symptomene omfatter feber, magesmerter, sykdomsfølelse, ryggsmerte og økning i inflammatoriske markører (for eksempel CRP og antall hvite blodceller). I de fleste tilfellene ble aortitt diagnostisert med CT-skanning og ble vanligvis borte etter seponering av G-CSF. Se også pkt. 4.8.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Sikkerhet og effekt av filgrastim gitt på samme dag som myelosuppressiv cytotoxisk kjemoterapi er ikke definitivt fastslått. Med henblikk på følsomheten til hurtigdelende myeloide celler overfor myelosuppressiv cytotoxisk kjemoterapi anbefales det ikke å bruke filgrastim i en periode fra 24 timer før til 24 timer etter kjemoterapi. De første tegn fra et lite antall pasienter som ble behandlet samtidig med filgrastim og 5-fluorouracil indikerer at alvorlighetsgraden av nøytropeni kan forverres.

Mulige interaksjoner med andre hematopoetiske vekstfaktorer og cytokiner er hittil ikke blitt undersøkt i kliniske studier.

Ettersom litium fremmer frisetting av nøytrofiler, vil litium sannsynligvis potensere effekten av filgrastim. Selv om denne interaksjonen ikke er undersøkt formelt, finnes det ingen tegn som tyder på at slik interaksjon er skadelig.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av filgrastim hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter. En økt forekomst av embryo-tap er blitt observert hos kaniner ved høye multipler av den kliniske eksponeringen og i nærvær av maternell toksisitet (se pkt. 5.3). Det finnes rapporter i litteraturen der overgang i placenta av filgrastim hos gravide kvinner er blitt påvist. Filgrastim anbefales ikke under graviditet.

### Amming

Det er ikke kjent om filgrastim / metabolitter går over i morsmelk. En risiko for barn der ammes kan ikke utelukkes. Det må avgjøres hvorvidt man avbryter ammingen eller seponerer / avstår fra filgrastim-behandlingen tatt i betraktning fordelene ved amming for barnet og fordelene ved behandling for kvinnen.

### Fertilitet

Filgrastin påvirker ikke reproduksjonsevnen eller fertiliteten hos hann- eller hunnrotter (se pkt. 5.3).

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Accofil kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Svimmelhet kan forekomme etter administrasjon av Accofil (se pkt. 4.8).

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De mest alvorlige bivirkningene som kan forekomme under behandling med filgrastim inkluderer: anafylaktisk reaksjon, alvorlige pulmonære bivirkninger (inkludert interstitiell pneumoni og ARDS), kapillærlekkasjesyndrom, alvorlig splenomegali/miltruertur, transformasjon til myelodysplastisk syndrom eller leukemi hos SCN-pasienter, GvHD hos pasienter som får allogen benmargsoverføring eller PBPC-transplantasjon og sigdcellekrise hos pasienter med sigdcellesykdom.

De hyppigst rapporterte bivirkningene er pyreksi, muskel-/skjelettsmerter (inkludert bensmerter, ryggmerter, artralgi, myalgi, smerter i ekstremiteter, muskel-/skjelettsmerter, muskel-/skjelettsmerter i brystet, nakkesmerter), anemi, oppkast og kvalme. I kliniske studier av kreftpasienter var muskel-/skjelettsmertene lette eller moderate hos 10 % og alvorlige hos 3 % av pasienter.

#### Tabell av bivirkninger

Dataene i tabellene under beskriver bivirkninger rapportert fra kliniske studier og spontan rapportering. Innen hver hyppighetsgruppering presenteres bivirkningene i rekkefølgen fra mest alvorlig til minst alvorlig.

Vurderingen av bivirkninger er basert på følgende frekvens data:

Svært vanlige:  $\geq 1/10$

Vanlige:  $\geq 1/100$  til  $< 1/10$

Mindre vanlige:  $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$

Sjeldne:  $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$

Svært sjeldne:  $< 1/10\ 000$

Ikke kjent: kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data.

MedDRA- organklassesystem	Bivirkninger					Ikke kjent
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	
<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>		Sepsis Bronkitt Øvre luftveisinfeksjon Urinveisinfek				

MedDRA- organklassesystem	Bivirkninger					Ikke kjent
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	
		sjon				
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>	Trombocytopeni  Anemi <sup>c</sup>	Splenomegali <sup>a</sup>  Redusert hemoglobin <sup>c</sup>	Leukocytose <sup>a</sup>	Milstrup <sup>a</sup>  Sigdcelleanem i med krise		
<b>Forstyrrelser i immunsytemet</b>			Graft versus Host-sykdom <sup>b</sup>  Overfølsomhet mot legemiddel <sup>a</sup>  Overfølsomhet	Anafylaktisk reaksjon		
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>		Nedsatt appetitt <sup>c</sup>  Økning i laktatdehydrogenase i blod	Hyperurikemi  Økt blodurinsyre	Reduksjon i blodglukose  Pseudogikt <sup>a</sup> (kondr okalsinose- pyrofosfat)  Forstyrrelser i væskevolum		
<b>Psykatiske lidelser</b>		Insomni				
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	Hodepine <sup>a</sup>	Svimmelhet  Hypoestesi  Parestesi				
<b>Karsykdommer</b>		Hypotensjon  Hypertensjon	Venookklusiv sykdom <sup>d</sup>	Kapillærlekkasjesyndrom <sup>a</sup> , Aortitt		
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>		Haemoptysis  Dyspné  Hoste <sup>a</sup>  Orofaryngeal smerte <sup>a,c</sup>	Akutt lungeviktssyndrom <sup>a</sup>  Lungevikt <sup>a</sup>  Lungeødem <sup>a</sup>			

MedDRA- organklassesystem	Bivirkninger					Ikke kjent
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	
		Epistakse	Interstitiell lungesykdom <sup>a</sup>  Lungeinfiltrasjon <sup>a</sup>  Pulmonal blødning  Hypoksi			
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	Diaré <sup>a,c</sup>  Oppkast <sup>a,e</sup>  Kvalme <sup>a</sup>	Forstoppelse <sup>c</sup>  Orale smerter				
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>		Økning i alkalisk fosfatase i blod  Hepatomegali	Økning i gamma- glutamyltransf erase  Økning i aspartataminot ransferase			
<b>Hud- og underhudssykdom mer</b>	Alopesi <sup>a</sup>	Utslett <sup>a</sup>  Erytem	Makupapulært utslett	Sweets syndro m (akutt febril nøytrof il dermat ose)  Kutan vaskuli tt <sup>a</sup>		
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	Smerter i muskler og skjelett <sup>c</sup>	Muskelspasm er	Osteoporose	Reduse rt bentett het  Eksase rbasjon av revmat oid artritt		
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>		Dysuri  Hematuri	Proteinuri	Urinab normit et Glomer ulonefr itt		

MedDRA- organklassesystem	Bivirkninger					Ikke kjent
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsste- det</b>	Fatigue <sup>a</sup>  Betennelse i slimhinner <sup>a</sup>  Pyreksi	Brystsmerter <sup>a</sup>  Asteni <sup>a</sup>  Smerter <sup>a</sup>  Malaise <sup>c</sup>  Perifert ødem <sup>c</sup>	Reaksjon på injeksjonssted et			
<b>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</b>		Transfusjons- reaksjon <sup>e</sup>				

<sup>a</sup>Se avsnitt 4.8, Beskrivelse av enkelte bivirkninger

<sup>b</sup>Det har vært rapporter om GvHD og dødsfall hos pasienter etter allogene benmargstransplantasjoner (se avsnitt 4.8, Beskrivelse av enkelte bivirkninger)

<sup>c</sup>Omfatter bensmerter, ryggmerter, artralgi, myalgi, smerter i ekstremiteter, smerter i muskler og skjelett, smerter i muskler og skjelett i brystet, nakkesmerter

<sup>d</sup>Tilfeller ble observert etter markedsføring av filgrastim hos pasienter som gjennomgikk benmargstransplantasjon eller PBPC-mobilisering

<sup>e</sup>Bivirkninger med høyere forekomst hos filgrastimpasienter sammenlignet med placebo og assosiert med sekvelse fra den underliggende maligniteten eller cytotoxisk kjemoterapi

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *GvHD*

Det har vært rapporter om GvHD og dødsfall hos pasienter som mottar G-CSF etter allogene benmargstransplantasjoner (se pkt. 4.4 og 5.1).

#### *Kapillærlekkasjesyndrom*

Tilfeller av kapillærlekkasjesyndrom er blitt rapportert etter markedsføring ved bruk av granulocyt-kolonistimulerende faktor. Disse har som regel oppstått hos pasienter med fremskreden ondartet sykdom, sepsis, som behandles med flere ulike cellegiftmedikamenter, eller som gjennomgår aferese (se avsnitt. 4.4).

I randomiserte, placebokontrollerte kliniske studier økte ikke filgrastim forekomsten av bivirkninger assosiert med cytotoxisk kjemoterapi. Rapporterte bivirkninger med lik frekvens hos kreftpasienter som ble behandlet med filgrastim/kjemoterapi og placebo/kjemoterapi, inkluderte kvalme og oppkast, alopeci, diaré, fatigue, anoreksi, mucositt, hodepine, hoste, hudutslett, brystsmerter, generell svakhet, sår hals, forstoppelse og smerter.

Kutan vaskulitt har blitt rapportert etter markedsføring hos pasienter behandlet med filgrastim. Mekanismene av vaskulitt hos disse pasienter som mottar filgrastim, er ukjente. Ut fra data fra kliniske studier er hyppigheten estimert til å være mindre vanlig.

#### *Sweets syndrom*

Tilfeller av Sweets syndrom (akutt febril dermatose) har blitt rapportert etter markedsføring. Ut fra data fra kliniske studier er hyppigheten estimert til å være mindre vanlig.

#### *Pulmonære bivirkninger*

I kliniske studier og etter markedsføring har pulmonære bivirkninger, inkludert interstitiell lungesykdom, lungeødem og lungeinfiltrasjon blitt rapportert i enkelte tilfeller med utfall som respirasjonssvikt eller akutt lungesviktsyndrom (ARDS), som kan være fatal (se pkt.4.4).

#### *Splenomegali og miltruptur*

Tilfeller av splenomegali og miltruptur har vært rapportert etter administrasjon av filgrastim. Noen tilfeller av miltruptur har vært fatale (se pkt. 4.4).

#### *Overfølsomhet*

Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaksi, utslett, elveblest, angioødem, dyspné og hypotensjon oppsto ved eller etter behandling i kliniske studier og etter markedsføring. Generelt var det mer vanlig med rapporter etter intravenøs administrering. I noen tilfeller har symptomene vendt tilbake ved reintroduksjon, noe som indikerer et kausalt forhold. Filgrastim bør seponeres permanent hos pasienter som får en alvorlig allergisk reaksjon.

Etter markedsføring ble isolerte tilfeller av sigdcelleskriser rapportert hos pasienter med sigdcellesykdom (se pkt. 4.4). Hyppigheten er estimert til å være mindre vanlig.

#### *Kutan vaskulitt*

Kutan vaskulitt har vært rapportert hos pasienter behandlet med filgrastim. Mekanismen til vaskulitt hos pasienter som får filgrastim, er ikke kjent. Under langsiktig bruk er kutan vaskulitt rapportert hos 2 % av SCN-pasienter.

#### *Pseudogikt (kondrokalsinose-pyrofosfat)*

Pseudogikt har vært rapportert hos kreftpasienter som har vært behandlet med filgrastim, og hyppigheten er estimert til å være mindre vanlig fra data fra kliniske studier.

#### *Leukocytose*

Leukocytose ( $WBC > 50 \times 10^9/l$ ) ble observert hos 41 % av donorene og forbigående trombocytopeni (blodplater  $< 100 \times 10^9/l$ ) etter behandling med filgrastim og leukaferase ble observert hos 35 % av donorene.

#### Pediatrik populasjon

Data fra kliniske studier hos pediatriske pasienter indikerer at sikkerhet og effekt av filgrastim er lik hos både voksne og barn som mottar cytostatisk kjemoterapi, noe som antyder at det ikke er en aldersrelatert forskjell i farmakokinetikken av filgrastim. Den eneste konsekvent rapportert bivirkningen var smerter i muskler og skjelett, likt som for den voksne populasjonen.

Det finnes ikke tilstrekkelige data til ytterligere å evaluere bruk av filgrastim hos pediatriske pasienter.

#### Andre spesielle populasjoner

##### *Geriatrisk bruk*

Ingen generelle forskjeller i sikkerhet eller effekt mellom pasienter over 65 år sammenlignet med yngre voksne ( $> 18$  år) som fikk cytostatika og klinisk erfaring har ikke vist forskjeller i respons mellom eldre og yngre voksne pasienter. Det foreligger ikke tilstrekkelige data for å vurdere Accofil bruk hos geriatriske pasienter for andre godkjente Accofil indikasjoner.

##### Pediatrike pasienter med SCN

Det er rapportert tilfeller av redusert bentetthet og osteoporose hos pediatriske pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni som får kronisk behandling med filgrastim.

#### Melding av mistenkte bivirkninger



Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Annex V](#).

## 4.9 Overdosering

Effektene av en overdosering med Accofil er ikke etablert. Seponering av filgrastimbehandling resulterer vanligvis i 50 % nedgang i sirkulerende nøytrofiler innen 1 til 2 dager, med tilbakegang til normale nivåer etter 1 til 7 dager.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: immunstimulerende midler, kolonistimulerende midler, ATC-kode: L03AA02

Accofil er et biotilsvarende ("biosimilar") legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

#### Farmakodynamiske effekter

Humant G-CSF er et glykoprotein som regulerer produksjonen og frisettingen av funksjonelle nøytrofile granulocytter fra benmargen. Accofil som inneholder r-metHuG-CSF (filgrastim), fører til markant økning av perifert nøytrofiltall i blodet innen 24 timer, med en mindre økning av monocytene. Hos noen SCN-pasienter kan filgrastim også indusere en mindre økning i antallet sirkulerende eosinofiler og basofiler relativt til baseline; noen av disse pasientene kan ha eosinofili eller basofili allerede før behandlingen. Økninger av nøytrofiltallene er dose-avhengig ved anbefalt dosering. Nøytrofile granulocytter som produseres som respons på filgrastim, viser normal eller forsterket funksjon, noe som er påvist i tester av kjemotaktisk og fagocytisk funksjon. Etter en avsluttet behandling med filgrastim, avtar antallet sirkulerende nøytrofile granulocytter med 50 % i løpet av 1 til 2 dager og til normale nivåer i løpet av 1 til 7 dager.

Bruk av filgrastim hos pasienter som gjennomgår cytotoxisk kjemoterapi fører til signifikant reduksjon av forekomst, alvorlighetsgrad og varighet av nøytropeni og febril nøytropeni. Behandling med filgrastim reduserer signifikant varigheten av febril nøytropeni, bruk av antibiotika og sykehusopphold etter oppstart av kjemoterapi mot akutt myelogen leukemi eller myeloablativ behandling etterfulgt av benmargstransplantasjon. Forekomsten av feber og dokumenterte infeksjoner ble ikke redusert i noen setting. Feberens varighet ble ikke redusert hos pasienter som gjennomgikk myeloablativ behandling etterfulgt av benmargstransplantasjon.

Bruk av filgrastim, enten alene eller etter kjemoterapi, mobiliserer hematopoetiske progenitorceller til det perifere blodet. Disse autologe PBPCene kan høstes og infunderes etter høydose cytotoxisk behandling, enten i stedet for eller i tillegg til benmargstransplantasjon. Infusjon av PBPC fremskynder hematopoetisk restituering og reduserer dermed varigheten av risiko for hemoragiske komplikasjoner og behovet for blodplattetransfusjoner. Mottakere av allogene PBPCer som var mobilisert med filgrastim, opplevde en signifikant raskere hematologisk restituering, hvilket førte til en signifikant reduksjon av tiden til ikke-støttet restituering av blodplattene sammenlignet med allogen benmargstransplantasjon.

En retrospektiv europeisk studie for å evaluere bruken av G-CSF etter allogen benmargstransplantasjon hos pasienter med akutt leukemi indikerte en økning i risikoen for GvHD, behandlingsrelatert mortalitet (TRM) og mortalitet når G-CSF ble administrert. I en separat retrospektiv internasjonal studie hos pasienter med akutt og kronisk myelogen leukemi, ble det ikke observert noen effekt på risikoen for GvHD, TRM og mortalitet. En meta-analyse av allogene

transplantasjonsstudier, herunder resultatene av ni prospektive randomiserte forsøk, 8 retrospektive studier og 1 kasuskontrollert studie, oppdaget ingen effekt på risikoen for akutt GvHD, kronisk GvHD eller tidlig behandlingsrelatert mortalitet.

Relativ risiko (95 % KI) for GvHD og TRM etter behandling med G-CSF etter benmargstransplantasjon					
Publikasjon	Studieperiode	N	Akutt grad II-IV GvHD	Kronisk GvHD	TRM
Meta-analyse (2003)	1986-2001 <sup>a</sup>	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Europeisk retrospektiv studie (2004)	1992-2002 <sup>b</sup>	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Internasjonal retrospektiv studie (2006)	1995-2000 <sup>b</sup>	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

<sup>a</sup> Analysen inkluderer studier som involverer benmargstransplantasjon i løpet av denne perioden; noen studier brukte GM-CSF

<sup>b</sup> Analysen inkluderer pasienter som får benmargstransplantasjon i løpet av denne perioden

#### Bruk av filgrastim for mobilisering av PBPCer hos normale donorer før allogene PBPC-transplantasjon

Hos normale donorer gir en subkutan administrert dose på 10 mikrogram/kg/dag i 4-5 påfølgende dager anledning til å samle  $\geq 4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-celler/kg mottakers kroppsvekt hos flertallet av donorene etter to leukafeser.

Bruk av filgrastim hos voksne med SCN (alvorlig kongenital, syklisk og idiopatisk nøydropeni) induserer en vedvarende økning i ANCer i perifert blod og en reduksjon av infeksjoner og beslektede hendelser.

Bruk av filgrastim hos pasienter med HIV-infeksjon vedlikeholder normalt nøytrofiltall for å muliggjøre planlagt dosering av antivirale og/eller andre myelosuppressive behandlinger. Det finnes ingen bevis for at pasienter med HIV-infeksjon som ble behandlet med filgrastim fikk en økning i HIV-replikasjon.

Som med andre hematopoietiske vekstfaktorer, har G-CSF vist *in-vitro* å ha stimulerende egenskaper på humane endotelceller.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

Etter subkutan administrering av anbefalte doser ble serumkonsentrasjonene opprettholdt over 10 ng/ml i 8-16 timer.

### Distribusjon

Distribusjonsvolumet i blodet er ca. 150 ml/kg.

### Eliminasjon

Clearance av filgrastim har vist seg å følge første-trinns farmakokinetikk etter både subkutan eller intravenøs administrasjon. Halveringstid for serumeliminering for filgrastim er ca. 3,5 timer, med en clearancerate på ca. 0,6 ml/min/kg. Kontinuerlig infusjon med Accofil over en periode på inntil 28 dager, hos pasienter som kom seg etter autolog benmargstransplantasjon, resulterte ikke i påvisning av akkumulering av legemiddel og sammenlignbare halveringstider for eliminering.

## Linearitet

Det er en positiv lineær korrelasjon mellom dose og serumkonsentrasjon for filgrastim, uansett om det administreres intravenøst eller subkutan. Etter subkutan administrasjon av anbefalt dose, ble serumkonsentrasjoner opprettholdt over 10 ng / ml i 8 til 16 timer. Distribusjonsvolumet i blodet var ca. 150 ml / kg.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Filgrastim ble studert i toksisitetsstudier med opp til 1 års varighet med gjentatte doser, som avslørte endringer som er relatert til forventede farmakologiske virkninger inklusive økning av leukocytter, myeloid hyperplasi i benmargen, ekstramedullær granulopoiese og forstørret milt. Alle disse endringene ble reversert etter seponering av behandlingen.

Effekten av filgrastim på prenatal utvikling er blitt undersøkt i rotter og kaniner. Intravenøs (80 mikrogram / kg / dag) administrasjon av filgrastim til kaniner under organogenesen var maternelt toksisk og økte spontanabort, postimplantasjonstap, og det ble observert reduserte gjennomsnittsstørrelse for levende kull og fostervekt.

Basert på innrapporterte data for et annet filgrastim produkt som ligner på Accofil, ble det observert sammenlignbare funn pluss økt føtale misdannelser ved 100 mikrogram / kg / dag, en maternal toksisk dose som svarer til systemisk eksponering på ca 50-90 ganger eksponeringen observert hos pasienter behandlet med den kliniske dose på 5 mikrogram / kg / dag. Nivået for ingen observerte bivirkninger for embryoføtal toksisitet i denne studien var 10 mikrogram / kg / dag, noe som svarer til systemisk eksponering på ca 3-5 ganger eksponeringen observert hos pasienter behandlet med den kliniske dosen.

Hos drektige rotter ble ingen maternal eller føtal toksisitet observert ved doser opp til 575 mikrogram / kg / dag. Avkom av rotter som ble gitt filgrastim i løpet av peri-natal og dieperioder, viste en forsinkelse i ytre differensiering og veksthemming ( $\geq 20$  mikrogram / kg / dag) og litt redusert overlevelse (100 mikrogram / kg / dag).

Filgrastim hadde ingen observert effekt på fertiliteten hos hann- eller hunnrotter.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Eddiksyre  
Natriumhydroksid  
Sorbitol (E420)  
Polysorbat 80  
Vann til injeksjonsvæsker.

### **6.2 Uforlikeligheter**

Accofil skal ikke fortynnes med natriumchlorid oppløsninger.

Fortynnet filgrastim kan absorberes av glass og plastikkmaterialer.

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år.

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk for den fortynnede infusjonsvæsken er dokumentert for 24 timer ved 2 °C til 8 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke

brukes umiddelbart, har brukeren ansvaret for oppbevaringstid og oppbevaringsbetingelser for oppløsninger som er i bruk. Vanligvis må disse ikke oppbevares mer enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C, bortsett fra hvis fortynningen har skjedd under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

#### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C). Skal ikke fryses.

Utsiktet engangseksponering overfor temperaturer under frysepunktet har ingen negativ effekt på stabiliteten til Accofil . Hvis eksponeringen har vart i mer enn 24 timer eller blitt frosset mer enn én gang, skal Accofil IKKE brukes.

For ambulatorisk bruk, og innenfor holdbarhetstiden, kan pasienten ta produktet ut av kjøleskapet og oppbevare det ved romtemperatur (ikke over 25 °C) i én enkelt tidsperiode på opptil 15 dager. Etter denne tidsperioden skal produktet ikke legges tilbake i kjøleskapet, men kasseres.

Hold sprøyten i ytteresken for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning, se pkt.6.3.

#### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

ferdigfylte sprøytene er laget med en permanent festet nål i rustfritt stål og påtrykt 1/40 merking for stigningsgrad fra 0,1 ml til 1 ml på sylindere. Nålebeskyttelsen på den ferdigfylte sprøyten inneholder naturlig tørrgummi (se pkt. 4.4). Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 0,5 ml oppløsning.

Hver pakning inneholder én, tre, fem, syv eller ti ferdigfylt(e) sprøyte(r) med eller uten nålebeskyttelse og spritserviet(ter). Pakningene uten blister er for sprøyter uten nålebeskyttelse. Blisterpakningene er for enkeltsprøyter med påsatt nålebeskyttelse.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Hvis det er nødvendig, kan Accofil fortynnes i 5 % glukoseoppløsning. Fortynning til en endelig konsentrasjon som er mindre enn 0,2 ME (2 µg) per ml anbefales ikke på noe tidspunkt.

Oppløsningen skal kontrolleres visuelt før bruk. Bare klar oppløsning uten partikler, skal brukes. Skal ikke ristes.

For pasienter som behandles med filgrastim som er fortynnet til konsentrasjoner under 1,5 ME (15 µg) per ml, bør det tilsettes humant serum albumin (HSA) til en endelig konsentrasjon på 2 mg/ml. Eksempel: I et endelig volum på 20 ml, bør totaldoser med filgrastim på under 30 ME (300 µg) gis med en tilsetning på 0,2 ml av en oppløsning med humant serumalbumin 200 mg/ml (20 %).

Accofil inneholder ingen konserveringsmiddel. På grunn av mulig risiko for mikrobiell kontaminasjon, er Accofil ferdigfylte sprøyter kun til engangsbruk.

Når det fortynnes i 5 % glukose, er Accofil kompatibel med glass og en hel rekke plaststoffer, herunder PVC, polyolefin (en kopolymer til polypropylen og polyetylen) og polypropylen.

#### **Bruk av den ferdigfylte sprøyten med nålebeskyttelse**

Nålebeskyttelsen dekker til nålen etter injeksjonen for å forhindre nålestikkskader. Dette påvirker ikke den normale funksjonen til sprøyten. Press stemplet sakte og jevnt ned til hele dosen er gitt, og det ikke er mulig å presse stemplet lenger ned. Fjern sprøyten fra pasienten mens du opprettholder presset på stemplet. Nålebeskyttelsen vil dekke til nålen når stemplet slippes løs.

## **Bruk av den ferdigfylte sprøyten uten nålebeskyttelse**

Administrer dosen i samsvar med standardprotokollen.

### **Destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spania

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 18.09.2014

Dato for siste fornyelse:

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Accofil 48 ME/0,5 ml injeksjons-/ infusjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml oppløsning inneholder 96 millioner enheter (ME) (tilsvarende 960 mikrogram ( $\mu\text{g}$ )) filgrastim.

Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 48 ME (tilsvarende 480 mikrogram) filgrastim i 0,5 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Filgrastim er en rekombinant metionylert human granulocyttkolonistimulerende faktor produsert i *Escherichia coli* (BL21) ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.

### Hjelpestoff med kjent effekt

Hver ml oppløsning inneholder 50 mg sorbitol (E420).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs oppløsning.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Accofil er indisert for reduksjon i varigheten av nøytropeni og forekomst av febril nøytropeni hos pasienter behandlet med konvensjonell cytotoxisk kjemoterapi for ondartethet (bortsett fra kronisk myeloid leukemi og myelodysplastiske syndromer) og for reduksjon i varigheten av nøytropeni hos pasienter som gjennomgår myeloablativ behandling etterfulgt av benmargstransplantasjon, hvor man anser at det finnes en økt risiko for forlenget, alvorlig nøytropeni. Sikkerhet og effekt av Accofil er lik hos voksne og barn som mottar cytotoxisk kjemoterapi.

Accofil er indisert for mobilisering av perifere blodprogenitorceller (PBPC).

Hos pasienter, barn eller voksne, med alvorlig kongenital, syklisk eller idiopatisk nøytropeni med et absolutt nøytrofiltall (ANC) på  $\leq 0,5 \times 10^9/l$ , og med en historie med alvorlige eller tilbakevendende infeksjoner, er langvarig administrasjon av Gastrofil indisert for å øke nøytrofiltallet og for å redusere forekomsten og varigheten av infeksjonsrelaterte hendelser.

Accofil er indisert for behandling av vedvarende nøytropeni (ANC lavere eller lik  $1,0 \times 10^9/l$ ) hos pasienter med fremskreden HIV-infeksjon, for å redusere risikoen for bakterieinfeksjoner når andre alternativer for håndtering av nøytropeni er uegnet.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Filgrastimbehandling skal bare gis i samarbeid med et onkologisenter som har erfaring med behandling med granulocyttkolonistimulerende faktor (G-CSF) og hematologi, og som har den nødvendige diagnostiske utrustningen. Mobiliserings- og afereseprosedyrene bør utføres i samarbeid

med et onkologi- /hematologisenter med akseptabel erfaring på dette området, og hvor overvåkingen av hematopoetiske progenitorceller kan utføres korrekt.

## Dosering

### Konvensjonell cytotoksisk kjemoterapi

Den anbefalte dosen av filgrastim er 0,5 ME/kg/dag (5 mikrogram/kg/dag). Første Accofil dose skal ikke administreres mindre enn 24 timer etter cytotoksisk kjemoterapi. I randomiserte kliniske studier ble det brukt en subkutan dose på 230 mikrogram / m<sup>2</sup> / dag (4,0 til 8,4 mikrogram / kg / dag).

Daglig dosering med filgrastim bør fortsettes til forventet nøytrofil nadir er passert, og nøytrofiltallet har restituert seg til normalt område. Etter konvensjonell kjemoterapi av solide tumorer, lymfomer og lymfoide leukemier forventes det at varigheten av nødvendig behandling for å oppfylle disse kriteriene vil være inntil 14 dager. Etter induksjon og konsoliderende behandling av akutt myeloid leukemi kan behandlingens varighet være vesentlig lenger (inntil 38 dager), avhengig av type, dosering og tidsplanen for den anvendte cytotoksiske kjemoterapien.

Hos pasienter som får cytotoksisk kjemoterapi, vil det vanligvis observeres en økning i nøytrofiltallet 1-2 dager etter oppstart av behandlingen med filgrastim. For å oppnå en vedvarende terapeutisk respons, bør ikke behandlingen med filgrastim seponeres før forventet nadir er passert og nøytrofiltallet har restituert seg til sitt normale område igjen. For tidlig seponering av behandlingen med filgrastim, før tidspunktet for forventet nøytrofil nadir, anbefales ikke.

### Pasienter som behandles med myeloablativ behandling etterfulgt av benmargstransplantasjon

Anbefalt oppstartsdose av filgrastim er 1,0 ME/kg/dag (10 mikrogram/kg/dag). Den første dosen med filgrastim bør gis minst 24 timer etter cytotoksisk kjemoterapi og minst 24 timer etter benmargsinfusjon.

Så snart nøytrofil nadir er passert, skal den daglige filgrastimdosen titreres opp mot nøytrofil respons på følgende måte:

<b>Nøytrofiltall</b>	<b>Dosejustering av filgrastim</b>
> 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l i 3 påfølgende dager	Reduser til 0,5 ME (5 µg)/kg/dag
Deretter, dersom ANC forblir > 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l i ytterligere 3 påfølgende dager	Seponer filgrastim
Dersom ANC avtar til < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l i løpet av behandlingsperioden, bør filgrastimdosen økes på nytt i samsvar med punktene ovenfor.	

ANC = absolutt nøytrofiltall

### Til mobilisering av perifere blodprogenitorceller (PBPC) hos pasienter som gjennomgår myelosuppressiv eller myeloablativ behandling etterfulgt av autolog PBPC-transplantasjon

Anbefalt filgrastimdose for PBPC-mobilisering når brukt alene, er 1,0 ME (10 µg)/kg/dag i 5-7 påfølgende dager. Timing av leukaferese: 1 eller 2 leukafereser på dag 5 og 6 er ofte tilstrekkelig. I andre tilfeller kan andre leukafereser være nødvendige i tillegg. Doseringen av filgrastim skal vedlikeholdes frem til den siste leukaferesen.

Anbefalt filgrastimdose for PBPC-mobilisering etter myelosuppressiv kjemoterapi er 0,5 ME (5 µg)/kg/dag gitt daglig fra første dag etter at kjemoterapien er fullført og frem til forventet nøytrofil nadir er passert, og nøytrofiltallet har restituert seg til normalt område igjen. Det bør utføres leukaferese i løpet av perioden dersom ANC øker fra < 0,5 x 10<sup>9</sup>/l til > 5,0 x 10<sup>9</sup>/l. For pasienter som ikke har fått omfattende kjemoterapi, vil én leukaferese ofte være tilstrekkelig. I andre tilfeller anbefales flere leukafereser i tillegg.

### For PBPC-mobilisering hos normale donorer før allogen PBPC-transplantasjon

For PBPC-mobilisering hos normale donorer skal filgrastim administreres med 1,0 MU (10 µg)/kg/dag i 4-5 påfølgende dager. Leukaferese skal startes på dag 5, og fortsettes til dag 6 ved behov, for å samle inn  $4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> -celler/kg mottakers kroppsvekt.

### Hos pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni (SCN)

#### *Kongenital nøytropeni*

Anbefalt startdose er 1,2 ME (12 µg)/kg/dag som en enkeltdose eller som oppdelte doser.

#### *Idiopatisk eller syklisk nøytropeni*

Anbefalt startdose er 0,5 ME (5 µg)/kg/dag som en enkeltdose eller som oppdelte doser.

#### *Dosejusteringer*

Filgrastim skal administreres daglig ved subkutan injeksjon helt til nøytrofiltallet har nådd, og kan vedlikeholdes på, mer enn  $1,5 \times 10^9/l$ . Når responsen er oppnådd, skal minste effektive dose som vedlikeholder dette nivået etableres. Det kreves langvarig daglig administrering for å vedlikeholde et adekvat nøytrofiltall. Etter 1-2 ukers behandling kan den opprinnelige dosen doubles eller halveres, avhengig av pasientens respons. Deretter kan dosen justeres individuelt hver eller annenhver uke for å vedlikeholde et gjennomsnittlig nøytrofiltall mellom  $1,5 \times 10^9/l$  og  $10 \times 10^9/l$ . En raskere plan for doseøkning kan vurderes hos pasienter som har alvorlige infeksjoner. I kliniske studier hadde 97 % av pasientene som responderte, en komplett respons ved doser på  $\leq 24$  µg/kg/dag. Langvarig sikkerhet for administrering av filgrastim over 24 µg/kg/dag har ikke blitt fastslått hos pasienter med SCN.

### Hos pasienter med HIV-infeksjon

#### *For reversering av nøytropeni*

Den anbefalte startdosen med filgrastim er 0,1 ME (1 µg)/kg/dag gitt daglig, med titrering opp til maksimalt 0,4 ME (4 µg)/kg/dag til en normal verdi av nøytrofile er oppnådd og kan opprettholdes ( $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ ). I kliniske studier responderte mer enn 90 % av pasientene ved disse dosene, og oppnådde en reversering av nøytropeni i løpet av gjennomsnittlig 2 dager.

Hos et lite antall pasienter (<10 %), var det nødvendig med doser opptil 1,0 ME (10 µg)/kg/dag for å oppnå reversering av nøytropeni

#### *For vedlikehold av normale nøytrofiltall*

Når reversering av nøytropeni er oppnådd, skal minste effektive dose for å vedlikeholde et normalt nøytrofiltall etableres. Det anbefales en første dosejustering til alternerende daglig dosering på 30 ME (300 µg)/dag. Ytterligere dosejustering kan være nødvendig, avhengig av pasientens ANC, for å vedlikeholde et nøytrofiltall på  $> 2,0 \times 10^9/l$ . I kliniske studier var det nødvendig med dosering på 30 ME (300 µg)/dag 1-7 dager i uken for å vedlikeholde  $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ , mens median dosefrekvens var 3 dager i uken. Langvarig administrering kan være nødvendig for å vedlikeholde  $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ .

### Spesielle populasjoner

#### *Eldre*

Kliniske studier med filgrastim har inkludert et lite antall eldre pasienter. Imidlertid er ingen spesifikke studier utført i denne gruppen, og det kan derfor ikke gis spesifikke anbefalinger om dosering.

#### *Pasienter med nedsatt nyrefunksjon*

Studier av filgrastim hos pasienter med alvorlig nedsatt nyre- eller leverfunksjon viser at det har en liknende farmakokinetisk og farmakodynamisk profil som den som observeres hos normale individer. Det kreves ikke dosejustering i slike tilfeller.



#### *Pediatrike pasienter i settinger med SCN og kreft*

65 % av pasientene som ble undersøkt i SCN-studien var under 18 år gamle. Effekten av behandlingen var tydelig for denne aldersgruppen, som omfattet flest pasienter med kongenital nøytropeni. Det var ingen forskjell i sikkerhetsprofilene til pediatrike pasienter som ble behandlet for SCN.

Data fra kliniske studier hos pediatrike pasienter indikerer at sikkerhet og effekt av filgrastim er lik hos både voksne og barn som mottar cytotoxisk kjemoterapi.

Doseanbefalingene til pediatrike pasienter er de samme som for voksne som mottar myelosuppressiv cytotoxisk kjemoterapi

#### Administrasjonsmåte

##### *Konvensjonell cytotoxisk kjemoterapi*

Filgrastim kan gis som en daglig subkutan injeksjon, eller som en daglig intravenøs infusjon fortynnet i 50 mg/ml (5 %) glukoseløsning gitt over 30 minutter. For ytterligere informasjon om fortynning før infusjon, se pkt. 6.6. I de fleste tilfeller foretrekkes subkutan administrasjonsmåte. Det finnes noen tegn fra en studie av administrering av en enkeltdose som tyder på at intravenøs dosering kan forkorte effektens varighet. I hvilken grad dette resultatet er klinisk relevant for administrering av flerdoser, er ikke klart. Valget av administrasjonsmåte bør avhenge av de individuelle kliniske omstendighetene.

##### *Pasienter som behandles med myeloablativ behandling etterfulgt av benmargstransplantasjon*

Filgrastim administreres som intravenøs kortvarig infusjon over 30 minutter eller som subkutan eller intravenøs kontinuerlig infusjon over 24 timer, i hvert tilfelle etter fortynning i 20 ml med 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning. For ytterligere informasjon om fortynning med 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning før infusjon, se pkt. 6.6.

#### Hos pasienter med mobilisering av PBPC

##### *Filgrastim for PBPC-mobilisering når brukt alene*

Filgrastim kan gis som en 24-timers kontinuerlig subkutan infusjon eller subkutan injeksjon. For infusjoner skal filgrastim fortynnes i 20 ml 5 % glukoseoppløsning (se pkt. 6.6).

##### *Filgrastim for PBPC-mobilisering etter myelosuppressiv kjemoterapi*

Filgrastim skal gis som subkutan injeksjon.

##### *Filgrastim for mobilisering av PBPCer hos normale donorer i forkant av allogene PBSC-transplantasjon*

Filgrastim skal gis som subkutan injeksjon.

#### *Hos pasienter med SCN*

For kongenital, idiopatisk eller syklisk nøytropeni: filgrastim skal gis som subkutan injeksjon.

##### *Hos pasienter med HIV-infeksjon*

For reversering av nøytropeni og vedlikehold av normale nøytrofittall hos pasienter med HIV-infeksjon, skal filgrastim administreres subkutan.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Sporbarhet

For forbedret sporbarhet av de granulocytstøimulerende faktorene (G-CSFene) må

handelsnavnet til det administrerte produktet tydelig registreres i pasientjournalen.

### Spesielle advarsler og forsiktighetsregler på tvers av indikasjoner

Filgrastim skal ikke brukes til å øke doseringen av cytotoxisk kjemoterapi ut over det etablerte doseringsregimet.

Filgrastim skal ikke administreres til pasienter med alvorlig kongenital nøytropeni som utvikler leukemi eller har påvist leukemisk evolusjon.

#### *Overfølsomhet*

Overfølsomhet, inkludert anafylaktiske reaksjoner, som er oppstått både ved innledende eller påfølgende behandling er rapportert hos pasienter som behandles med filgrastim. Filgrastim skal seponeres permanent hos pasienter med klinisk signifikant overfølsomhet. Filgrastim skal ikke administreres til pasienter med en anamnese med overfølsomhet overfor filgrastim eller pegfilgrastim.

#### *Immunogenisitet*

Som med alle terapeutiske proteiner, er det et potensial for immunogenisitet. Frekvensen for generering av antistoffer mot filgrastim er generelt lav. Som forventet med alle biologiske legemidler, forekommer det bindende antistoffer, men til nå har de ikke vært assosiert med nøytraliserende aktivitet.

### Spesielle forsiktighetsregler hos pasienter med akutt myeloid leukemi (AML)

#### *Malign cellevekst*

G-CSF kan fremme vekst av myeloide celler *in vitro*, og lignende effekt kan sees på enkelte ikke-myeloide celler *in vitro*.

#### *Myelodysplastisk syndrom eller kronisk myeloid leukemi*

Sikkerhet og effekt ved administrering av filgrastim hos pasienter med myelodysplastisk syndrom eller kronisk myelogen leukemi har ikke blitt fastslått. Filgrastim er derfor ikke indisert for bruk ved disse tilstandene. Man må være spesielt omhyggelig med å skille mellom diagnosene blasttransformasjon av kronisk myeloid leukemi og akutt myeloid leukemi.

#### *Akutt myeloid leukemi*

Med henblikk på de begrensede data som foreligger om sikkerhet og effekt hos pasienter med sekundær AML, bør filgrastim administreres med varsomhet. Sikkerhet og effekt har ikke blitt fastslått for administrering av filgrastim til *de novo* AML-pasienter med en alder < 55 år med god cytogenetikk [t(8;21), t(15;17) og inv (16)].

#### *Andre spesielle forsiktighetsregler*

##### *Osteoporose*

Overvåkning av bentetthet kan være indisert hos pasienter med underliggende osteoporotiske bensykdommer som gjennomgår kontinuerlig behandling med filgrastim i mer enn 6 måneder.

##### *Pulmonære bivirkninger*

Det er rapportert pulmonære bivirkninger, særlig interstitiell pneumoni, etter administrering av G-CSF. Pasienter med en nylig historie med pulmonære infiltrater eller pneumoni kan være utsatt for høyere risiko. Utbrudd av pulmonære tegn, som for eksempel hoste, feber og dyspné, i forbindelse med radiologiske tegn på pulmonære infiltrater og forringelse av lungefunksjonen kan være de første tegnene på «Adult Respiratory Distress Syndrome» (ARDS). Filgrastim skal seponeres, og det skal gis egnet behandling i slike tilfeller.

##### *Kapillærlekkasjesyndrom*

Kapillærlekkasjesyndrom er blitt rapportert etter administrasjon av ar blitt rapportert etter granulocyt kolonistimulerende faktor, og kjennetegnes av hypotensjon, hypoalbuminemi, ødem og hemokonsentrasjon. Pasienter som utvikler symptomer på kapillærlekkasjesyndrom bør overvåkes

nøye, og motta standardbehandling for symptomene, noe som kan innebære behov for intensiv pleie (se avsnitt 4.8).

#### *Glomerulonefritt*

Glomerulonefritt er rapportert hos pasienter som får filgrastim og pegfilgrastim. Tilfeller av glomerulonefritt opphørte vanligvis etter dosereduksjon eller seponering av filgrastim og pegfilgrastim. Overvåking med urinanalyse er anbefalt.

#### Spesielle forsiktighetsregler hos kreftpasienter

##### *Splenomegali og miltruftur*

Tilfeller av splenomegali og miltruftur har vært rapportert i sjeldne tilfeller etter administrasjon av filgrastim. Enkelte tilfeller av miltruftur har vært fatale. Det bør vurderes om personer som får filgrastim og som rapporterer smerte til venstre i øvre abdomen og / eller rundt skulderbladet har en forstørret milt eller miltruftur. Dosereduksjoner av filgrastim er påvist å bremse eller stanse progresjonen av miltforstørrelse hos pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni, og hos 3 % av pasienter var en splenektomi påkrevd.

##### *Leukocytose*

Det er observert et antall hvite blodceller på  $100 \times 10^9/l$  eller høyere hos færre enn 5 % av pasientene som mottar filgrastim i doser på over 0,3 ME/kg/dag (3 mikrogram/kg/dag). Det er ikke rapportert bivirkninger som direkte kan tilskrives denne graden av leukocytose. Men med henblikk på de mulige risikoene som er assosiert med alvorlig leukocytose, bør det utføres en telling av de hvite blodcellene med jevne mellomrom under behandling med filgrastim. Dersom leukocytantallet overskrider  $50 \times 10^9/l$  etter forventet nadir, skal filgrastim umiddelbart seponeres. I løpet av perioden med administrering av filgrastim til PBPC-mobilisering skal det imidlertid seponeres, eller dosen skal reduseres, dersom leukocytantallet øker til  $> 70 \times 10^9/l$ .

##### *Risikoer som er assosiert med økt kjemoterapidosering*

Det må utøves spesiell varsomhet under behandling av pasienter som får kjemoterapi i høye doser, fordi forbedret tumorresultat ikke er påvist, og fordi mer intense doseringer av kjemoterapeutiske midler kan føre til økt toksisitet, herunder virkninger på hjerte og lunger, samt nevrologiske og dermatologiske effekter (vennligst se informasjonen på resepten for de spesielle kjemoterapeutiske midlene som brukes).

##### *Effekt av kjemoterapi på erytrocytter og trombocytter*

Behandling med bare filgrastim er ikke i seg selv nok til å utelukke trombocytopeni og anemi på grunn av myelosuppressiv kjemoterapi. På grunn av muligheten for å få høyere doser kjemoterapi (for eksempel fulle doser i den foreskrevne tidsplanen), kan pasienten være utsatt for høyere risiko for trombocytopeni og anemi. Regelmessig overvåking av blodplateantall og hematokrit anbefales. Det bør utvises spesiell varsomhet når det administreres et enkelt eller en kombinasjon av kjemoterapeutiske midler som er kjent for å forårsake alvorlig trombocytopeni.

Bruken av filgrastim mobiliserte PBPCer er påvist å redusere dybden og varigheten av trombocytopeni etter myelosuppressiv eller myeloablativ kjemoterapi.

#### Andre spesielle forsiktighetsregler

Effekten av filgrastim hos pasienter med betydelig reduserte myeloide progenitorer er ikke studert. Filgrastim virker primært inn på nøytrofilprekursorer for å utøve sin virkning med å heve nøytrofilitallene. Derfor kan nøytrofilresponsen være redusert hos pasienter med reduserte prekursorer (for eksempel pasienter som behandles med omfattende radioterapi eller kjemoterapi, eller pasienter med benmargsinfiltrasjon ved tumor).

Karsykdommer, inkludert veneokklusiv sykdom og forstyrrelser i væskevolum er rapportert en sjelden gang hos pasienter som har gjennomgått høydose kjemoterapi etterfulgt av transplantasjon.

Det er rapportert Graft versus Host-reaksjon (GvHD) og dødsfall hos pasienter som har fått G-CSF etter allogen benmargstransplantasjon (se pkt. 4.8 og 5.1).

Økt hematopoetisk aktivitet i benmargen som respons på vekstfaktorbehandling er blitt assosiert med forbigående unormale benundersøkelser. Dette bør tas i betraktning når resultatene av benbilleddiagnostikk tolkes.

#### Spesielle forsiktighetsregler hos pasienter som gjennomgår PBPC-mobilisering

##### *Mobilisering av PBPC*

Det er ingen prospektive randomiserte sammenligninger mellom de to anbefalte mobiliseringsmetodene (filgrastim alene eller i kombinasjon med myelosuppressiv kjemoterapi) innen samme pasientpopulasjon. Graden av variasjon mellom individuelle pasienter og mellom laboratorieanalyser av CD34<sup>+</sup>-celler betyr at direkte sammenligning mellom forskjellige studier er vanskelig. Det er derfor vanskelig å anbefale en optimal metode. Valget av mobiliseringsmetode må vurderes i forbindelse med de generelle målene for behandlingen for hver enkelt pasient.

##### *Tidligere eksponering overfor cytotoksiske midler*

Pasienter som på forhånd har gått gjennom svært omfattende myelosuppressiv behandling, etterfulgt av administrering av filgrastim for mobilisering av PBPCer, vil kanskje ikke ha tilstrekkelig mobilisering av disse blodcellene for å oppnå anbefalt minsteutbytte ( $\geq 2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-celler/kg) eller samme grad av akselerasjon av restitueringen av blodplatene.

Noen cytotoksiske midler har spesielle toksisiteter overfor den hematopoetiske stamcellepoolen og kan ha en negativ effekt på stamcellemobiliseringen. Midler som melfalan, karmustin (BCNU) og karboplatin kan redusere stamcelleutbyttet når de administreres over lengre perioder før det gjøres forsøk på stamcellemobilisering. Det er imidlertid påvist at administrering av melfalan, karboplatin eller karmustin (BCNU) sammen med filgrastim er effektivt for stamcellemobiliseringen. Når det overveies å utføre en PBPC-transplantasjon, anbefales det å planlegge prosedyren for mobilisering av stamcellene på et tidlig tidspunkt i pasientens behandlingsforløp. Det bør vies spesiell oppmerksomhet til antallet stamceller som mobiliseres hos slike pasienter, før en høydose kjemoterapi administreres. Dersom utbyttet er utilstrekkelig, målt opp mot kriteriene ovenfor, bør det vurderes å bruke alternative behandlingsformer som ikke krever stamcellestøtte.

##### *Analyse av stamcelleutbyttet*

Under analysen av antallet stamceller som høstes hos pasienter som behandles med filgrastim, må det vies spesiell oppmerksomhet til kvantifiseringsmetoden. Resultatene fra flow-cytometrisk analyse av CD34<sup>+</sup>-celleantall varierer, avhengig av hvilken presis metodikk som brukes, og derfor må anbefalinger vedrørende antall som er basert på studier i andre laboratorier, fortolkes med varsomhet.

Statistiske analyser av forholdet mellom antallet reinfuserte CD34<sup>+</sup>-celler og hastigheten på restitueringen av blodplater etter høydose kjemoterapi indikerer et komplekst, men kontinuerlig forhold.

Anbefalingen om et minsteutbytte på  $\geq 2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-celler/kg er basert på publisert erfaring om at dette resulterer i adekvat hematologisk restituering. Utbytter som overskrider dette minsteutbyttet, synes å samsvare med raskere restituering, mens utbytter som ligger under, samsvarer med langsommere restituering.

#### Spesielle forsiktighetsregler hos normale donorer som gjennomgår perifer blodprogenitorcellemobilisering

Mobilisering av PBPC gir ikke direkte kliniske fordeler for normale donorer og bør bare vurderes til det formål å utføre allogen stamcelletransplantasjon.

PBPC-mobilisering bør vurderes kun hos donorer som svarer til normale kliniske kriterier og laboriekriterier for stamcelledonasjon, og spesiell oppmerksomhet må rettes mot hematologiske verdier og infeksjøs sykdom. Filgrastims sikkerhet og effekt er ikke vurdert hos normale donorer

under 16 år eller over 60 år.

#### *Trombocytopeni*

Trombocytopeni har blitt rapportert svært ofte hos pasienter som får filgrastim. Blodplatetallet bør derfor overvåkes nøye.

Forbigående trombocytopeni (blodplater  $< 100 \times 10^9/l$ ) etter administrering av filgrastim og leukaferese ble observert hos 35 % av de personene som deltok i studien. Blant disse ble det rapportert to tilfeller med blodplater  $< 50 \times 10^9/l$ , og dette ble tilskrevet leukafereseprosedyren. Dersom det kreves mer enn en leukaferese, bør det rettes spesiell oppmerksomhet mot donorer med blodplater  $< 100 \times 10^9/l$  før leukaferesen; aferese bør generelt ikke utføres dersom blodplatene er  $< 75 \times 10^9/l$ .

Leukaferese skal ikke utføres hos donorer som er antikoagulert, eller som har kjente defekter i hemostasen. Administreringen av filgrastim skal seponeres, eller doseringen skal reduseres, dersom leukocytantallet øker til  $> 70 \times 10^9/l$ . Donorer som får G-CSF for PBPC-mobilisering skal overvåkes til de hematologiske tegnene vender tilbake til det normale.

Forbigående cytogenetiske modifikasjoner er observert hos normale donorer etter bruk av G-CSF. Betydningen av disse endringene er ukjent. Likevel kan risikoen for at det fremmes en malign myeloid klon ikke utelukkes. Det anbefales at aferesenteret utfører en systematisk opptegnelse og sporing av stamcelledonorene i minst 10 år for å sikre overvåkning av langvarig sikkerhet.

Det er rapportert vanlige, men vanligvis asymptomatiske tilfeller av splenomegali og mindre vanlige tilfeller av miltruptur hos friske donorer og pasienter etter administrering av G-CSF. Noen tilfeller av miltruptur var fatale. Miltstørrelsen bør derfor overvåkes nøye (for eksempel med klinisk undersøkelse, ultralyd). En miltruptur-diagnose bør vurderes hos donorer og/eller pasienter som forteller om smerte i øverste venstre del av abdomen eller smerte i skulderspissen.

Hos normale donorer er dyspné vanlig rapportert og andre pulmonære bivirkninger (hemoptyse, pulmonær blødning, pulmonære infiltrater, og hypoksi) er rapportert mindre vanlig. Dersom det er mistanke om eller finnes bekreftede pulmonære bivirkninger, skal en seponering av behandlingen med filgrastim vurderes og adekvat medisinsk behandling gis.

#### Spesielle forsiktighetsregler hos mottakere av allogene PBPC er som er mobilisert med filgrastim

Aktuelle data indikerer at immunologiske interaksjoner mellom det allogene PBPC-transplantatet og mottakeren kan assosieres med en økt risiko for akutt og kronisk GvHD, sammenliknet med benmargstransplantasjon.

#### Spesielle forsiktighetsregler hos SCN-pasienter

##### *Antall blodceller*

Trombocytopeni har blitt rapportert ofte hos pasienter som får filgrastim. Antallet blodplater skal overvåkes nøye, særlig i løpet av de første ukene av behandlingen med filgrastim. Det bør vurderes å avbryte behandlingen midlertidig eller redusere filgrastimdosen hos pasienter som utvikler trombocytopeni, det vil si at antallet blodplater er vedvarende  $< 100\,000/mm^3$ .

Andre blodcelleendringer oppstår, herunder anemi og forbigående økninger i myeloide progenitorer, som krever nøye overvåkning av celleantallet.

##### *Transformasjon til leukemi eller myelodysplastisk syndrom*

Det skal utvises spesiell varsomhet i diagnosen av SCNer for å skille dem fra andre hematopoetiske sykdommer som for eksempel aplastisk anemi, myelodysplasi og myeloid leukemi. Det skal utføres komplette tellinger av blodcellene, med differensial- og blodplattetellinger, og en evaluering av benmargens morfologi og karyotype før behandlingen.

Det var en lav frekvens (ca. 3 %) av myelodysplastiske syndromer (MDS) eller leukemi hos pasienter med SCN som ble behandlet med filgrastim i en klinisk studie. Denne observasjonen er bare gjort hos

pasienter med kongenital nøyotropeni. MDS og leukemi er naturlige komplikasjoner ved denne sykdommen, og det er uklart i hvilket forhold de står til behandling med filgrastim. Hos en undergruppe på ca. 12 % av pasientene som hadde normale cytogenetiske evalueringer ved baseline, ble det senere under gjentatte rutineevalueringer oppdaget at de hadde abnormaliteter, herunder monosomi 7. Dersom pasienter med SCN utvikler anormal cytogenetikk, bør risikoene og fordelene ved å fortsette behandlingen med filgrastim avveies nøye; filgrastim skal seponeres dersom det oppstår MDS eller leukemi. Det er per i dag uklart om langvarig behandling av pasienter med SCN vil gjøre pasientene predisponert for cytogenetiske abnormaliteter, MDS eller leukemisk transformasjon. Det anbefales å utføre morfologiske og cytogenetiske benmargsundersøkelser med jevne mellomrom hos pasientene (omtrent hver 12. måned).

#### Andre spesielle forsiktighetsregler

Årsaker til forbigående nøyotropeni, for eksempel virusinfeksjoner, bør utelukkes.

Tilfeller av splenomegali har blitt rapportert svært ofte og tilfeller av og miltruptur har blitt rapportert ofte etter administrasjon av filgrastim. Det bør vurderes om personer som får filgrastim og som rapporterer smerte til venstre i øvre abdomen og / eller rundt skulderbladet har en forstørret milt eller miltruptur.

Splenomegali er en direkte effekt av behandlingen med filgrastim. Det ble dokumentert at 31 % av pasientene i studier hadde følbart splenomegali. Økninger i volum, målt radiografisk, oppsto tidlig under behandlingen med filgrastim og hadde tendens til å flate ut. Dosereduksjoner viste seg å bremse eller stoppe progresjonen av forstørrelsen av milten, og hos 3 % av pasientene var splenektomi nødvendig. Miltstørrelsen skal evalueres med jevne mellomrom. Palpitasjon av abdomen bør være tilstrekkelig for å oppdage unormale økninger i volumet av milten.

Hos et lite antall pasienter oppsto det proteinuri og hematuri var vanlig. Det skal utføres regelmessige urinanalyser for å overvåke denne hendelsen.

Sikkerhet og effekt har ikke blitt fastslått hos nyfødte og pasienter med autoimmun nøyotropeni.

#### Spesielle forsiktighetsregler hos pasienter med HIV-infeksjon

Tilfeller av splenomegali har blitt rapportert ofte etter administrasjon av filgrastim. Det bør vurderes om personer som får filgrastim og som rapporterer smerte til venstre i øvre abdomen og / eller rundt skulderbladet har en forstørret milt eller miltruptur.

#### Antall blodceller

ANC skal overvåkes nøye, særlig i løpet av de første ukene av behandlingen med filgrastim. Noen pasienter kan respondere svært raskt og med en betydelig økning i nøytrofiltallet på den første dosen med filgrastim. Det anbefales at ANC måles daglig de første 2 til 3 dagene som filgrastim administreres. Deretter anbefales det at ANC måles minst to ganger i uken de første 2 ukene og deretter én gang i uken eller én gang annenhver uke under vedlikeholdsbehandlingen. Under intermitterende dosering av filgrastim med 30 ME (300 mikrogram)/dag kan det finnes store fluktuasjoner i pasientens ANC over tid. For å fastslå en pasients gjennomgående eller nadir ANC, anbefales det å ta blodprøver for ANC-måling umiddelbart før en planlagt dosering av filgrastim.

#### Risikoer som er assosiert med økte doser av myelosuppressive legemidler

Behandling med bare filgrastim er ikke i seg selv nok til å utelukke trombocytopeni og anemi på grunn av myelosuppressive behandlinger. Som et resultat av muligheten for å få høyere doser eller et større antall av disse legemidlene med filgrastimbehandling, kan pasienten være utsatt for en høyere risiko for å utvikle trombocytopeni og anemi. Regelmessig overvåkning av blodverdiene anbefales (se ovenfor).

### Infeksjoner og maligniteter som forårsaker myelosuppresjon

Nøytropeni kan skyldes benmargsinfiltrerende opportunistiske infeksjoner som for eksempel *Mycobacterium avium*-kompleks eller maligniteter som for eksempel lymfomer. Hos pasienter med kjente benmargsinfiltrerende infeksjoner eller maligniteter, må det vurderes en egnet terapi for behandling av det underliggende forholdet i tillegg til å administrere filgrastim til behandling av nøytropeni. Effektene av filgrastim på nøytropeni på grunn av benmargsinfiltrerende infeksjon eller malignitet er ikke godt fastslått.

### Spesielle forsiktighetsregler ved heterozygote tilstander uten anemi ("sickle cell trait") og sigdcellesykdom

Det er rapportert sigdcellekriser, i noen tilfeller fatale, ved bruk av filgrastim hos personer med heterozygote tilstander uten anemi eller sigdcellesykdom. Leger skal utøve varsomhet når de vurderer å bruke filgrastim hos pasienter med heterozygote tilstander uten anemi eller sigdcellesykdom, og det må bare skje etter en nøye evaluering av mulige risikoer og fordeler.

### Alle pasienter

Accofil inneholder sorbitol (E420) som et hjelpestoff med en konsentrasjon på 50 mg/ml. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse bør ikke bruke dette legemidlet.

Hetten på nålen på den ferdigfylte sprøyten inneholder naturlig tørrgummi (et derivat av lateks), som kan forårsake allergiske reaksjoner.

Aortitt har blitt rapportert etter administrering av G-CSF hos friske personer og kreftpasienter. Symptomene omfatter feber, magesmerter, sykdomsfølelse, ryggsmerte og økning i inflammatoriske markører (for eksempel CRP og antall hvite blodceller). I de fleste tilfellene ble aortitt diagnostisert med CT-skanning og ble vanligvis borte etter seponering av G-CSF. Se også pkt. 4.8.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Sikkerhet og effekt av filgrastim gitt på samme dag som myelosuppressiv cytotoxisk kjemoterapi er ikke definitivt fastslått. Med henblikk på følsomheten til hurtigdelende myeloide celler overfor myelosuppressiv cytotoxisk kjemoterapi anbefales det ikke å bruke filgrastim i en periode fra 24 timer før til 24 timer etter kjemoterapi. De første tegn fra et lite antall pasienter som ble behandlet samtidig med filgrastim og 5-fluorouracil indikerer at alvorlighetsgraden av nøytropeni kan forverres.

Mulige interaksjoner med andre hematopoetiske vekstfaktorer og cytokiner er hittil ikke blitt undersøkt i kliniske studier.

Ettersom litium fremmer frisetting av nøytrofiler, vil litium sannsynligvis potensere effekten av filgrastim. Selv om denne interaksjonen ikke er undersøkt formelt, finnes det ingen tegn som tyder på at slik interaksjon er skadelig.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av filgrastim hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter. En økt forekomst av embryo-tap er blitt observert hos kaniner ved høye multipler av den kliniske eksponeringen og i nærvær av maternell toksisitet (se pkt. 5.3). Det finnes rapporter i litteraturen der overgang i placenta av filgrastim hos gravide kvinner er blitt påvist. Filgrastim anbefales ikke under graviditet.

### Amming

Det er ikke kjent om filgrastim / metabolitter går over i morsmelk. En risiko for barn der ammes kan ikke utelukkes. Det må avgjøres hvorvidt man avbryter ammingen eller seponerer / avstår fra filgrastim-behandlingen tatt i betraktning fordelene ved amming for barnet og fordelene ved behandling for kvinnen.

### Fertilitet

Filgrastin påvirker ikke reproduksjonsevnen eller fertiliteten hos hann- eller hunnrotter (se pkt. 5.3).

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Accofil kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Svimmelhet kan forekomme etter administrasjon av Accofil (se pkt. 4.8).

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De mest alvorlige bivirkningene som kan forekomme under behandling med filgrastim inkluderer: anafylaktisk reaksjon, alvorlige pulmonære bivirkninger (inkludert interstitiell pneumoni og ARDS), kapillærlekkasjesyndrom, alvorlig splenomegali/miltruptur, transformasjon til myelodysplastisk syndrom eller leukemi hos SCN-pasienter, GvHD hos pasienter som får allogen benmargsoverføring eller PBPC-transplantasjon og sigdcellekrise hos pasienter med sigdcellesykdom.

De hyppigst rapporterte bivirkningene er pyreksi, muskel-/skjelettsmerter (inkludert bensmerter, ryggmerter, artralgi, myalgi, smerter i ekstremiteter, muskel-/skjelettsmerter, muskel-/skjelettsmerter i brystet, nakkesmerter), anemi, oppkast og kvalme. I kliniske studier av kreftpasienter var muskel-/skjelettsmertene milde eller moderate hos 10 % og alvorlige hos 3 % av pasienter.

#### Tabell av bivirkninger

Dataene i tabellene under beskriver bivirkninger rapportert fra kliniske studier og spontan rapportering. Innen hver hyppighetsgruppering presenteres bivirkningene i rekkefølgen fra mest alvorlig til minst alvorlig.

Vurderingen av bivirkninger er basert på følgende frekvens data:

Svært vanlige:  $\geq 1/10$

Vanlige:  $\geq 1/100$  til  $< 1/10$

Mindre vanlige:  $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$

Sjeldne:  $\geq 1/10000$  til  $< 1/1000$

Svært sjeldne:  $< 1/10000$

Ikke kjent: kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data.

MedDRA- organklassesystem	Bivirkninger					Ikke kjent
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	
<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>		Sepsis Bronkitt Øvre luftveisinfeksjon Urinveisinfeksjon				



MedDRA- organklassesystem	Bivirkninger					Ikke kjent
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>	Trombocytopeni  Anemi <sup>c</sup>	Splenomegali <sup>a</sup>  Redusert hemoglobin <sup>c</sup>	Leukocytose <sup>a</sup>	Milstrup <sup>a</sup>  Sigdcelleanem i med krise		
<b>Forstyrrelser i immunsytemet</b>			Graft versus Host-sykdom <sup>b</sup>  Overfølsomhet mot legemiddel <sup>a</sup>  Overfølsomhet	Anafylaktisk reaksjon		
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>		Nedsatt appetitt <sup>c</sup>  Økning i laktatdehydrogenase i blod	Hyperurikemi  Økt blodurinsyre	Reduksjon i blodglukose  Pseudogikt <sup>a</sup> (kondrosinose- pyrofosfat)  Forstyrrelser i væskevolum		
<b>Psykatiske lidelser</b>		Insomni				
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	Hodepine <sup>a</sup>	Svimmelhet  Hypoestesi  Parestesi				
<b>Karsykdommer</b>		Hypotensjon  Hypertensjon	Venookklusiv sykdom <sup>d</sup>	Kapillærlekkasjesyndrom <sup>a</sup> , Aortitt		
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>		Haemoptysis <sup>c</sup>  Dyspné  Hoste <sup>a</sup>  Orofaryngeal smerte <sup>a,c</sup>	Akutt lungeviktssyndrom <sup>a</sup>  Lungevikt <sup>a</sup>  Lungeødem <sup>a</sup>			

MedDRA- organklassesystem	Bivirkninger					Ikke kjent
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldn e	Svært sjeldne	
		Epistakse	Interstitiell lungesykdom <sup>a</sup>  Lungeinfiltrasjon <sup>a</sup>  Pulmonal blødning  Hypoksi			
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	Diaré <sup>a,c</sup>  Oppkast <sup>a,e</sup>  Kvalme <sup>a</sup>	Forstoppelse <sup>c</sup>  Orale smerter				
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>		Økning i alkalisk fosfatase i blod  Hepatomegali	Økning i gamma- glutamyltransf erese  Økning i aspartataminot ransferase			
<b>Hud- og underhudssykdom mer</b>	Alopesi <sup>a</sup>	Utslett <sup>a</sup>  Erytem	Makupalulært utslett	Sweets syndro m (akutt febril nøytrof il dermat ose)  Kutan vaskuli tt <sup>a</sup>		
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	Smerter i muskler og skjelett <sup>c</sup>	Muskelspasm er	Osteoporos	Reduse rt bentett het  Eksase rbasjon av revmat oid artritt		
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>		Dysuri  Hematuri	Proteinuri	Urinab normit et  Glomer		

MedDRA- organklassesystem	Bivirkninger					Ikke kjent
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	
				ulonefr itt		
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsste det</b>	Fatigue <sup>a</sup>  Betennelse i slimhinner <sup>a</sup>  Pyreksi	Brystsmerter <sup>a</sup>  Asteni <sup>a</sup>  Smerter <sup>a</sup>  Malaise <sup>c</sup>  Perifert ødem <sup>c</sup>	Reaksjon på injeksjonssted et			
<b>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</b>		Transfusjons- reaksjon <sup>e</sup>				

<sup>a</sup>Se avsnitt 4.8, Beskrivelse av enkelte bivirkninger

<sup>b</sup>Det har vært rapporter om GvHD og dødsfall hos pasienter etter allogene benmargstransplantasjoner (se avsnitt 4.8, Beskrivelse av enkelte bivirkninger)

<sup>c</sup>Omfatter bensmerter, ryggmerter, artralgi, myalgi, smerter i ekstremiteter, smerter i muskler og skjelett, smerter i muskler og skjelett i brystet, nakkesmerter

<sup>d</sup>Tilfeller ble observert etter markedsføring av filgrastim hos pasienter som gjennomgikk benmargstransplantasjon eller PBPC-mobilisering

<sup>e</sup> Bivirkninger med høyere forekomst hos filgrastimpasienter sammenlignet med placebo og assosiert med sekvelse fra den underliggende maligniteten eller cytotoxisk kjemoterapi

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

##### *GvHD*

Det har vært rapporter om GvHD og dødsfall hos pasienter som mottar G-CSF etter allogene benmargstransplantasjoner (se pkt. 4.4 og 5.1).

##### *Kapillærlekkasjesyndrom*

Tilfeller av kapillærlekkasjesyndrom er blitt rapportert etter markedsføring ved bruk av granulocyt-kolonistimulerende faktor. Disse har som regel oppstått hos pasienter med fremskreden ondartet sykdom, sepsis, som behandles med flere ulike cellegiftmedikamenter, eller som gjennomgår aferese (se avsnitt. 4.4).

I randomiserte, placebokontrollerte kliniske studier økte ikke filgrastim forekomsten av bivirkninger assosiert med cytotoxisk kjemoterapi. Rapporterte bivirkninger med lik frekvens hos kreftpasienter som ble behandlet med filgrastim/kjemoterapi og placebo/kjemoterapi, inkluderte kvalme og oppkast, alopeci, diaré, fatigue, anoreksi, mucositt, hodepine, hoste, hudutslett, brystsmerter, generell svakhet, sår hals, forstoppelse og smerter.

Kutan vaskulitt har blitt rapportert etter markedsføring hos pasienter behandlet med filgrastim. Mekanismene av vaskulitt hos disse pasienter som mottar filgrastim, er ukjente. Ut fra data fra kliniske studier er hyppigheten estimert til å være mindre vanlig.

##### *Sweets syndrom*

Tilfeller av Sweets syndrom (akutt febril dermatose) har blitt rapportert etter markedsføring. Ut fra data fra kliniske studier er hyppigheten estimert til å være mindre vanlig.

### *Pulmonære bivirkninger*

I kliniske studier og etter markedsføring har pulmonære bivirkninger, inkludert interstitiell lungesykdom, lungeødem og lungeinfiltrasjon blitt rapportert i enkelte tilfeller med utfall som respirasjonssvikt eller akutt lungesviktsyndrom (ARDS), som kan være fatal (se pkt.4.4).

### *Splenomegali og miltruftur*

Tilfeller av splenomegali og miltruftur har vært rapportert etter administrasjon av filgrastim. Noen tilfeller av miltruftur har vært fatale (se pkt. 4.4).

### *Overfølsomhet*

Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaksi, utslett, elveblest, angioødem, dyspné og hypotensjon oppsto ved eller etter behandling i kliniske studier og etter markedsføring. Generelt var det mer vanlig med rapporter etter intravenøs administrering. I noen tilfeller har symptomene vendt tilbake ved reintroduksjon, noe som indikerer et kausalt forhold. Filgrastim bør seponeres permanent hos pasienter som får en alvorlig allergisk reaksjon.

Etter markedsføring ble isolerte tilfeller av sigdcelleskriser rapportert hos pasienter med sigdcellesykdom (se pkt. 4.4). Hyppigheten er estimert til å være mindre vanlig.

### *Kutan vaskulitt*

Kutan vaskulitt har vært rapportert hos pasienter behandlet med filgrastim. Mekanismen til vaskulitt hos pasienter som får filgrastim, er ikke kjent. Under langsiktig bruk er kutan vaskulitt rapportert hos 2 % av SCN-pasienter.

### *Pseudogikt (kondrokalsinose-pyrofosfat)*

Pseudogikt har vært rapportert hos kreftpasienter som har vært behandlet med filgrastim, og hyppigheten er estimert til å være mindre vanlig fra data fra kliniske studier.

### *Leukocytose*

Leukocytose ( $WBC > 50 \times 10^9/l$ ) ble observert hos 41 % av donorene og forbigående trombocytopeni (blodplater  $< 100 \times 10^9/l$ ) etter behandling med filgrastim og leukaferase ble observert hos 35 % av donorene.

### Pediatrisk populasjon

Data fra kliniske studier hos pediatriske pasienter indikerer at sikkerhet og effekt av filgrastim er lik hos både voksne og barn som mottar cytostatisk kjemoterapi, noe som antyder at det ikke er en aldersrelatert forskjell i farmakokinetikken av filgrastim. Den eneste konsekvent rapportert bivirkningen var smerter i muskler og skjelett, likt som for den voksne populasjonen.

Det finnes ikke tilstrekkelige data til ytterligere å evaluere bruk av filgrastim hos pediatriske pasienter.

### Andre spesielle populasjoner

#### *Geriatrisk bruk*

Ingen generelle forskjeller i sikkerhet eller effekt mellom pasienter over 65 år sammenlignet med yngre voksne ( $> 18$  år) som fikk cytostatika og klinisk erfaring har ikke vist forskjeller i respons mellom eldre og yngre voksne pasienter. Det foreligger ikke tilstrekkelige data for å vurdere Accofil bruk hos geriatriske pasienter for andre godkjente Accofil indikasjoner.

#### *Pediatriske pasienter med SCN*

Det er rapportert tilfeller av redusert bentetthet og osteoporose hos pediatriske pasienter med alvorlig kronisk nøytropeni som får kronisk behandling med filgrastim.

## Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Annex V](#).

### **4.9 Overdosering**

Effektene av en overdosering med Accofil er ikke etablert. Seponering av filgrastimbehandling resulterer vanligvis i 50 % nedgang i sirkulerende nøytrofiler innen 1 til 2 dager, med tilbakegang til normale nivåer etter 1 til 7 dager.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: : immunstimulerende midler, kolonistimulerende midler , ATC-kode: L03AA02

Accofil er et biotilsvarende ("biosimilar") legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

#### Farmakodynamiske effekter

Humant G-CSF er et glykoprotein som regulerer produksjonen og frisettingen av funksjonelle nøytrofile granulocytter fra benmargen. Accofil som inneholder r-metHuG-CSF (filgrastim), fører til markant økning av perifert nøytrofilitall i blodet innen 24 timer, med en mindre økning av monocytene. Hos noen SCN-pasienter kan filgrastim også indusere en mindre økning i antallet sirkulerende eosinofiler og basofiler relativt til baseline; noen av disse pasientene kan ha eosinofili eller basofili allerede før behandlingen. Økninger av nøytrofilitallene er dose-avhengig ved anbefalt dosering. Nøytrofile granulocytter som produseres som respons på filgrastim, viser normal eller forsterket funksjon, noe som er påvist i tester av kjemotaktisk og fagocytisk funksjon. Etter en avsluttet behandling med filgrastim, avtar antallet sirkulerende nøytrofile granulocytter med 50 % i løpet av 1 til 2 dager og til normale nivåer i løpet av 1 til 7 dager.

Bruk av filgrastim hos pasienter som gjennomgår cytotoxisk kjemoterapi fører til signifikant reduksjon av forekomst, alvorlighetsgrad og varighet av nøytropeni og febril nøytropeni. Behandling med filgrastim reduserer signifikant varigheten av febril nøytropeni, bruk av antibiotika og sykehusopphold etter oppstart av kjemoterapi mot akutt myelogen leukemi eller myeloablativ behandling etterfulgt av benmargstransplantasjon. Forekomsten av feber og dokumenterte infeksjoner ble ikke redusert i noen setting. Feberens varighet ble ikke redusert hos pasienter som gjennomgikk myeloablativ behandling etterfulgt av benmargstransplantasjon.

Bruk av filgrastim, enten alene eller etter kjemoterapi, mobiliserer hematopoetiske progenitorceller til det perifere blodet. Disse autologe PBPCene kan høstes og infunderes etter høydose cytotoxisk behandling, enten i stedet for eller i tillegg til benmargstransplantasjon. Infusjon av PBPC fremskynder hematopoetisk restituering og reduserer dermed varigheten av risiko for hemoragiske komplikasjoner og behovet for blodplattetransfusjoner. Mottakere av allogene PBPCer som var mobilisert med filgrastim, opplevde en signifikant raskere hematologisk restituering, hvilket førte til en signifikant reduksjon av tiden til ikke-støttet restituering av blodplatene sammenlignet med allogen benmargstransplantasjon.

En retrospektiv europeisk studie for å evaluere bruken av G-CSF etter allogen benmargstransplantasjon hos pasienter med akutt leukemi indikerte en økning i risikoen for GvHD, behandlingsrelatert mortalitet (TRM) og mortalitet når G-CSF ble administrert. I en separat

retrospektiv internasjonal studie hos pasienter med akutt og kronisk myelogen leukemi, ble det ikke observert noen effekt på risikoen for GvHD, TRM og mortalitet. En meta-analyse av allogene transplantasjonsstudier, herunder resultatene av ni prospektive randomiserte forsøk, 8 retrospektive studier og 1 kaskontrollert studie, oppdaget ingen effekt på risikoen for akutt GvHD, kronisk GvHD eller tidlig behandlingsrelatert mortalitet.

<b>Relativ risiko (95 % KI) for GvHD og TRM etter behandling med G-CSF etter benmargstransplantasjon</b>					
<b>Publikasjon</b>	<b>Studieperiode</b>	<b>N</b>	<b>Akutt grad II-IV GvHD</b>	<b>Kronisk GvHD</b>	<b>TRM</b>
Meta-analyse (2003)	1986-2001 <sup>a</sup>	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Europeisk retrospektiv studie (2004)	1992-2002 <sup>b</sup>	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Internasjonal retrospektiv studie (2006)	1995-2000 <sup>b</sup>	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

<sup>a</sup> Analysen inkluderer studier som involverer benmargstransplantasjon i løpet av denne perioden; noen studier brukte GM-CSF

<sup>b</sup> Analysen inkluderer pasienter som får benmargstransplantasjon i løpet av denne perioden

#### Bruk av filgrastim for mobilisering av PBPCer hos normale donorer før allogen PBPC-transplantasjon

Hos normale donorer gir en subkutan administrert dose på 10 mikrogram/kg/dag i 4-5 påfølgende dager anledning til å samle  $\geq 4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-celler/kg mottakers kroppsvekt hos flertallet av donorene etter to leukafereser.

Bruk av filgrastim hos voksne med SCN (alvorlig kongenital, syklisk og idiopatisk nøytropeni) induserer en vedvarende økning i ANCer i perifert blod og en reduksjon av infeksjoner og beslektede hendelser.

Bruk av filgrastim hos pasienter med HIV-infeksjon vedlikeholder normalt nøytrofittall for å muliggjøre planlagt dosering av antivirale og/eller andre myelosuppressive behandlinger. Det finnes ingen bevis for at pasienter med HIV-infeksjon som ble behandlet med filgrastim fikk en økning i HIV-replikasjon.

Som med andre hematopoietiske vekstfaktorer, har G-CSF vist *in-vitro* å ha stimulerende egenskaper på humane endotelceller.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Etter subkutan administrering av anbefalte doser ble serumkonsentrasjonene opprettholdt over 10 ng/ml i 8-16 timer.

### Distribusjon

Distribusjonsvolumet i blodet er ca. 150 ml/kg.

### Eliminasjon

Clearance av filgrastim har vist seg å følge første-trinns farmakokinetikk etter både subkutan eller intravenøs administrasjon. Halveringstid for serumeliminering for filgrastim er ca. 3,5 timer, med en

clearancerate på ca. 0,6 ml/min/kg. Kontinuerlig infusjon med Accofil over en periode på inntil 28 dager, hos pasienter som kom seg etter autolog benmargstransplantasjon, resulterte ikke i påvisning av akkumulasjon av legemiddel og sammenlignbare halveringstider for eliminasjon.

### Linearitet

Det er en positiv lineær korrelasjon mellom dose og serumkonsentrasjon for filgrastim, uansett om det administreres intravenøst eller subkutan. Etter subkutan administrasjon av anbefalt dose, ble serumkonsentrasjoner opprettholdt over 10 ng / ml i 8 til 16 timer. Distribusjonsvolumet i blodet var ca. 150 ml / kg.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Filgrastim ble studert i toksisitetsstudier med opp til 1 års varighet med gjentatte doser, som avslørte endringer som er relatert til forventede farmakologiske virkninger inklusive økning av leukocytter, myeloid hyperplasi i benmargen, ekstramedullær granulopoiese og forstørret milt. Alle disse endringene ble reversert etter seponering av behandlingen.

Effekten av filgrastim på prenatal utvikling er blitt undersøkt i rotter og kaniner. Intravenøs (80 mikrogram / kg / dag) administrasjon av filgrastim til kaniner under organogenesen var toksisk for moren og økte spontanabort, postimplantasjonstap, og det ble observert redusert gjennomsnittsstørrelse for levende kull og fostervekt.

Basert på innrapporterte data for et annet filgrastim-legemiddel som ligner på Accofil, ble det observert sammenlignbare funn pluss økt antall føtale misdannelser ved 100 mikrogram / kg / dag, en maternal toksisk dose som svarer til systemisk eksponering på ca. 50-90 ganger eksponeringen som ble observert hos pasienter som ble behandlet med den kliniske dosen på 5 mikrogram / kg / dag. Nivået for ingen observerte bivirkninger for embryoføtal toksisitet i denne studien var 10 mikrogram / kg / dag, noe som svarer til en systemisk eksponering på ca 3-5 ganger eksponeringen som ble observert hos pasienter som ble behandlet med den kliniske dosen.

Hos drektige rotter ble det ikke observert noen maternell eller føtal toksisitet ved doser opp til 575 mikrogram / kg / dag. Avkom av rotter som ble gitt filgrastim i løpet av peri-natale perioder og dieperioder, viste en forsinkelse i ytre differensiering og veksthemming ( $\geq 20$  mikrogram / kg / dag) og en noe redusert overlevelse (100 mikrogram / kg / dag).

Filgrastim hadde ingen observert effekt på fertiliteten hos hann- eller hunnrotter.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Eddiksyre  
Natriumhydroksid  
Sorbitol (E420)  
Polysorbat 80  
Vann til injeksjonsvæsker.

### **6.2 Uforlikeligheter**

Accofil skal ikke fortynnes med natriumchlorid oppløsninger.

Fortynnet filgrastim kan absorberes av glass og plastikkmaterialer.

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år.

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk for den fortynnede infusjonsvæskener dokumentert for 24 timer ved 2 °C til 8 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, har brukeren ansvaret for oppbevaringstid og oppbevaringsbetingelser for oppløsninger som er i bruk. Vanligvis må disse ikke oppbevares mer enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C, bortsett fra hvis fortynningen har skjedd under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

#### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C). Skal ikke fryses.

Utsiktet engangseksponering overfor temperaturer under frysepunktet har ingen negativ effekt på stabiliteten til Accofil . Hvis eksponeringen har vart i mer enn 24 timer eller blitt frosset mer enn én gang, skal Accofil IKKE brukes.

For ambulatorisk bruk, og innenfor holdbarhetstiden, kan pasienten ta produktet ut av kjøleskapet og oppbevare det ved romtemperatur (ikke over 25 °C) i én enkelt tidsperiode på opptil 15 dager. Etter denne tidsperioden skal produktet ikke legges tilbake i kjøleskapet, men kasseres.

Hold sprøyten i ytteresken for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning, se pkt.6.3.

#### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Type I-glas ferdigfylte sprøytene er laget med en permanent festet nål i rustfritt stål og påtrykt 1/40 merking for stigningsgrad fra 0,1 ml til 1 ml på sylindere. Nålebeskyttelsen på den ferdigfylte sprøyten inneholder naturlig tørrgummi (se pkt. 4.4). Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 0,5 ml oppløsning.

Hver pakning inneholder én, tre, fem, syv eller ti ferdigfylt(e) sprøyte(r) med eller uten nålebeskyttelse og spritserviet(ter). Pakningene uten blister er for sprøyter uten nålebeskyttelse. Blisterpakningene er for enkeltsprøyter med påsatt nålebeskyttelse.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Hvis det er nødvendig, kan Accofil fortynnes i 5 % glukoseoppløsning. Fortynning til en endelig konsentrasjon som er mindre enn 0,2 ME (2 µg) per ml anbefales ikke på noe tidspunkt.

Oppløsningen skal kontrolleres visuelt før bruk. Bare klar oppløsning uten partikler, skal brukes. Skal ikke ristes.

For pasienter som behandles med filgrastim som er fortynnet til konsentrasjoner under 1,5 ME (15 µg) per ml, bør det tilsettes humant serum albumin (HSA) til en endelig konsentrasjon på 2 mg/ml. Eksempel: I et endelig volum på 20 ml, bør totaldoser med filgrastim på under 30 ME (300 µg) gis med en tilsetning på 0,2 ml av en oppløsning med humant serumalbumin 200 mg/ml (20 %).

Accofil inneholder ingen konserveringsmiddel. På grunn av mulig risiko for mikrobiell kontaminasjon, er Accofil ferdigfylte sprøyter kun til engangsbruk.

Når det fortynnes i 5 % glukose, er Accofil kompatibelt med glass og en hel rekke plaststoffer, herunder PVC, polyolefin (en kopolymer til polypropylen og polyetylen) og polypropylen.



### **Bruk av den ferdigfylte sprøyten med nålebeskyttelse**

Nålebeskyttelsen dekker til nålen etter injeksjonen for å forhindre nålestikkskader. Dette påvirker ikke den normale funksjonen til sprøyten. Press stemplet sakte og jevnt ned til hele dosen er gitt, og det ikke er mulig å presse stemplet lenger ned. Fjern sprøyten fra pasienten mens du opprettholder presset på stemplet. Nålebeskyttelsen vil dekke til nålen når stemplet slippes løs.

### **Bruk av den ferdigfylte sprøyten uten nålebeskyttelse**

Administrer dosen i samsvar med standardprotokollen.

### **Destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spania

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 18.09.2014  
Dato for siste fornyelse:

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

**A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK AKTIVT(AKTIVE) VIRKESTOFF(ER) OG INNEHAVER(E) AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

**B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

**C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

**D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

### Ytteremballasjen

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Accofil 30 ME/0,5 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning  
filgrastim

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver sprøyte på 0,5 ml inneholder 30 millioner enheter (ME) filgrastim (0,6 mg/ml).

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Eddiksyre, natriumhydroksid, sorbitol (E420), polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 ferdigfylt sprøyte (0,5 ml) + 1 spritserviett  
“5 ferdigfylte sprøyter (0,5 ml) + 5 spritservietter”  
“3 ferdigfylte sprøyter (0,5 ml) + 3 spritservietter”  
“10 ferdigfylte sprøyter (0,5 ml) + 10 spritservietter”

#### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Kun til engangsbruk.  
Til subkutan eller intravenøs bruk.  
Skal ikke ristes.

#### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

#### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

#### 8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

#### 9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

Oppbevar sprøyten i ytteresken for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/14/946/001 - 1 ferdigfylt sprøyte  
EU/1/14/946/002 - 5 ferdigfylte sprøyter  
EU/1/14/946/006 - 3 ferdigfylte sprøyter  
EU/1/14/946/009 - 10 ferdigfylte sprøyter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot:

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Accofil 30 ME/0,5 ml

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:



## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**Ytre eske – Ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse i blisterpakning**

### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Accofil 30 ME/0,5 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning  
filgrastim

### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver sprøyte på 0,5 ml inneholder 30 millioner enheter (ME) filgrastim (0,6 mg/ml).

### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Eddiksyre, natriumhydroksid, sorbitol (E420), polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 ferdigfylt sprøyte (0,5 ml) + 1 spritserviett  
"3 ferdigfylte sprøyter (0,5 ml) + 3 spritservietter"  
"5 ferdigfylte sprøyter (0,5 ml) + 5 spritservietter"  
"10 ferdigfylte sprøyter (0,5 ml) + 10 spritservietter"  
"7 ferdigfylte sprøyter (0,5 ml) + 7 spritservietter"

### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Kun til engangsbruk.  
Til subkutan eller intravenøs bruk.  
Skal ikke ristes.

### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

### 8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

### 9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.  
Oppbevar sprøyten i ytteresken for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/14/946/005 1 ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse  
EU/1/14/946/008 5 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse  
EU/1/14/946/007 3 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse  
EU/1/14/946/0010 10 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse  
EU/1/14/946/0017 7 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot:

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Accofil 30 ME/0,5 ml

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**FERDIGFYLT SPRØYTE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Accofil 30 ME/0,5 ml  
Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning  
filgrastim  
s.c./i.v.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

0,5 ml

**6. ANNET**

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

### Ytteremballasjen

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Accofil 48 ME/0,5 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning  
filgrastim

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver sprøyte på 0,5 ml inneholder 48 millioner enheter (ME) filgrastim (0,96 mg/ml).

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Eddiksyre, natriumhydroksid, sorbitol (E420), polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 ferdigfylt sprøyte (0,5 ml) + 1 spritserviett  
"5 ferdigfylte sprøyter (0,5 ml) + 5 spritservietter"  
"3 ferdigfylte sprøyter (0,5 ml) + 3 spritservietter"  
"10 ferdigfylte sprøyter (0,5 ml) + 10 spritservietter"

#### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Kun til engangsbruk.  
Til subkutan bruk eller intravenøs.  
Skal ikke ristes.

#### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

#### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

#### 8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

#### 9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

Oppbevar sprøyten i ytter esken for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/14/946/003 – 1 ferdigfylt sprøyte  
EU/1/14/946/004 – 5 ferdigfylte sprøyter  
EU/1/14/946/012 – 3 ferdigfylte sprøyter  
EU/1/14/946/015 – 10 ferdigfylte sprøyter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot:

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Accofil 48 ME/0,5 ml

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**Ytre eske – Ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse i blisterpakning**

### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Accofil 48 ME/0,5 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning  
filgrastim

### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver sprøyte på 0,5 ml inneholder 48 millioner enheter (ME) filgrastim (0,96 mg/ml).

### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Eddiksyre, natriumhydroksid, sorbitol (E420), polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 ferdigfylt sprøyte (0,5 ml) + 1 spritserviett  
“3 ferdigfylte sprøyter (0,5 ml) + 3 spritservietter”  
“5 ferdigfylte sprøyter (0,5 ml) + 5 spritservietter”  
“10 ferdigfylte sprøyter (0,5 ml) + 10 spritservietter”  
“7 ferdigfylte sprøyter (0,5 ml) + 7 spritservietter”

### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Kun til engangsbruk.  
Til subkutan eller intravenøs bruk.  
Skal ikke ristes.

### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

### 8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

### 9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.  
Oppbevar sprøyten i ytteresken for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/14/946/011 – 1 ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse  
EU/1/14/946/014 – 5 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse  
EU/1/14/946/013 – 3 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse  
EU/1/14/946/016 – 10 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse  
EU/1/14/946/018 – 7 ferdigfylte sprøyter med nålebeskyttelse

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot:

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Accofil 48 ME/0,5 ml

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**FERDIGFYLT SPRØYTE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Accofil 48 ME/0,5 ml  
injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning  
filgrastim  
s.c./i.v.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

0,5 ml

**6. ANNET**



## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

### Accofil 30 ME/0,5 ml (0,6 mg/ml) injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte filgrastim

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, sykepleier eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Accofil er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Accofil
3. Hvordan du bruker Accofil
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Accofil
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Accofil er og hva det brukes mot**

##### **Hva Accofil er**

Accofil inneholder virkestoffet filgrastim. Filgrastim er et protein som produseres i bakterien *Escherichia coli* ved rekombinant DNA-teknologi. Det tilhører en gruppe proteiner som kalles cytokiner og er svært likt på et naturlig protein (granulocytstimulatorende faktor [G-CSF]), som produseres i kroppen. Filgrastim fungerer ved å stimulere benmargen (vevet hvor nye blodceller produseres) til å produsere flere hvite blodceller for å bekjempe infeksjon.

##### **Hva Accofil brukes mot**

Legen din har foreskrevet Accofil for at kroppen din skal produsere flere hvite blodceller. Legen din vil informere deg om hvorfor du behandles med Accofil. Accofil er nyttig ved flere ulike tilstander, som for eksempel ved:

- kjemoterapi
- benmargstransplantasjon
- alvorlig kronisk nøyropeni (lavt antall av en type hvite blodceller)
- nøyropeni (lavt antall av en type hvite blodceller) hos pasienter med HIV-infeksjon
- perifer stamcellemobilisering (for å stimulere stamceller til å gå tilbake i blodet, slik at de kan brukes i benmargstransplantasjon).

#### **2. Hva du må vite før du bruker Accofil**

##### **Bruk ikke Accofil**

- dersom du er allergisk overfor filgrastim eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6.0).

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Accofil:

Rådfør deg med lege før du starter behandlingen dersom du har:

- sigdcelleanemi, da Accofil kan forårsake sigdcellekrise.
- Osteoporose (benskjørhet)

Rådfør deg med lege umiddelbart under behandling med Accofil hvis du:

- får smerter i øvre, venstre mageregion eller smerter i skulderbladene (dette kan være symptomer på forstørret milt (splenomegali) eller eventuelt sprukket milt).
- legger merke til uvanlige blødninger eller blåmerker som kan være symptomer på en reduksjon i blodplater (trombocytopeni), der blodet har en redusert evne til å koagulere.
- får plutselige tegn på allergi som utslett, kløe eller elveblest i huden, hevelse i ansiktet, lepper, tunge eller andre deler av kroppen, kortpustethet, pipende pust eller problemer med å puste, da dette kan være et tegn på en alvorlig allergisk reaksjon.
- opplever opphovning i ansikt eller ankler, blodig eller brunfarget urin, eller oppdager redusert vannlating (glomerulonefritt).

Nålebeskyttelsen på den ferdigfylte sprøyten inneholder naturlig tørrgummi (utvunnet fra lateks), som kan gi allergiske reaksjoner.

Betennelse i hovedpulsåren (den store blodåren som transporterer blod fra hjerte til kroppen) er en sjelden bivirkning hos kreftpasienter og friske donorer. Symptomene kan omfatte feber, magesmerter, sykdomsfølelse, ryggsmerte og økning i betennelsesmarkører. Informer legen din hvis du opplever disse symptomene.

### **Nedsatt respons på filgrastim**

Hvis du opplever nedsatt respons eller at du ikke opprettholder responsen på filgrastimbehandlingen, vil legen undersøke årsakene til dette, deriblant hvorvidt du har utviklet antistoffer som nøytraliserer effekten av filgrastim.

Legen kan ønske å overvåke deg nøye, se avsnitt 4 i pakningsvedlegget.

Hvis du er en pasient med alvorlig kronisk nøytropeni, kan du ha risiko for å utvikle blodkreft (leukemi, myelodysplastisk syndrom (MDS)). Du bør rådføre deg med legen om risikoene for å utvikle blodkreft og hvilke tester som bør utføres. Hvis du utvikler eller det er sannsynlig at du utvikler blodkreft, bør du ikke bruke Accofil, med mindre du får beskjed av legen din.

Hvis du er en stamcelledonor, må du være mellom 16 og 60 år gammel.

### **Vær spesielt forsiktig med andre legemidler som stimulerer hvite blodceller**

Accofil tilhører en gruppe legemidler som stimulerer produksjonen av hvite blodceller.

Helsepersonellet bør alltid registrere nøyaktig hvilket legemiddel du bruker.

### **Bruk av andre legemidler sammen med Accofil**

Du må ikke bruke Accofil 24 timer før og i de påfølgende 24 timene etter kjemoterapi.

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

### **Graviditet og amming**

Accofil er ikke testet hos gravide kvinner.

Det er viktig å fortelle legen hvis du:

- er gravid eller ammer,
- tror at du kan være gravid eller

- planlegger å bli gravid

Din lege kan avgjøre at du ikke skal bruke filgrastim dersom du ammer, ettersom man ikke vet om filgrastim overføres til morsmelken.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Accofil kan ha en liten påvirkning på din evne til å kjøre og bruke maskiner. Dette legemidlet kan forårsake svimmelhet. Når du har tatt Accofil, er det anbefalt å vente og se hvordan du føler deg før du kjører bil eller bruker maskiner.

### **Accofil inneholder sorbitol og natrium**

Dette legemidlet inneholder sorbitol. Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper (fruktose), bør du kontakte legen før du tar dette legemidlet. Dette legemidlet inneholder også mindre enn 1 mmol natrium (0,035 mg) per dose, dvs. så godt som 'natriumfritt'.

## **3. Hvordan du bruker Accofil**

Bruk alltid Accofil slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvilken mengde Accofil du trenger, er avhengig av din kroppsvekt og den tilstanden du behandles for.

### **Dosering**

#### Accofil og nøytropeni (lavt antall av en type hvite blodceller) i forbindelse med kjemoterapi

Den vanlige dosen er 0,5 millioner enheter (5 mikrogram) per kg kroppsvekt hver dag. For eksempel, hvis du veier 60 kg vil din daglige dose være 30 millioner enheter (300 mikrogram). Behandlingen din med Accofil vil vanligvis vare i omkring 14 dager. Ved noen sykdomstyper kan det imidlertid være nødvendig med lengre behandling som kan vare opptil én måned.

#### Accofil og benmargstransplantasjon

Vanlig startdose er 1 millioner enheter (10 mikrogram) per kg kroppsvekt per dag, gitt som infusjon. Hvis du for eksempel veier 60 kg, vil din daglige dose være 60 millioner enheter (600 mikrogram). Du vil normalt få din første dose av Accofil minst 24 timer etter at kjemoterapi og minst 24 timer etter mottak av benmargstransplantasjon. Legen din vil så ta blodprøver av deg for å kontrollere hvor godt behandlingen virker, og hvor lenge den bør vare.

#### Accofil og alvorlig kronisk nøytropeni (lavt antall av en type hvite blodceller)

Vanlig startdose er mellom 0,5 millioner enheter (5 mikrogram) og 1,2 millioner enheter (12 mikrogram) per kg kroppsvekt per dag i en enkelt eller oppdelt dose. Legen din vil så ta blodprøver av deg for å kontrollere hvor godt behandlingen med Accofil virker og for å finne frem til den dosen som er best for deg. Det kreves langtidsbehandling med Accofil mot nøytropeni.

#### Accofil og nøytropeni (lavt antall av en type hvite blodceller) hos pasienter med HIV-infeksjon

Vanlig startdose er mellom 0,1 millioner enheter (1 mikrogram) og 0,4 millioner enheter (4 mikrogram) per kg kroppsvekt per dag. Legen din vil med jevne mellomrom ta blodprøver av deg for å kontrollere hvor godt behandlingen virker. Så snart antallet hvite blodceller har vendt tilbake til det normale, kan det være mulig å redusere dosefrekvensen til mindre enn én gang per dag. Langvarig behandling med Accofil kan være nødvendig for å opprettholde et normalt antall hvite blodceller i blodet.

## Accofil og stamcellemobilisering i perifert blod (stamceller hentes ut fra blodet for å brukes i benmargstransplantasjon)

Hvis du donerer stamceller til deg selv, er den vanlige dosen fra 0,5 millioner enheter (5 mikrogram) til 1 million enheter (10 mikrogram) per kg kroppsvekt per dag. Accofil behandling vil vare i inntil 2 uker. Legen din vil overvåke blodet ditt for å avgjøre når det er mest egnet å hente ut stamceller. Dersom du er stamcelledonor for en annen person, er den vanlige dosen 1 million enheter (10 mikrogram) per kg kroppsvekt per dag. Accofil behandlingen vil vare i 4 til 5 dager. Legen din vil ta regelmessige blodprøver for å avgjøre når det er mest egnet å hente ut stamceller.

### Hvordan Accofil gis

Dette legemidlet gis ved injeksjon, enten ved intravenøs (i.v.) infusjon (drypp) eller ved subkutan (s.c.) injeksjon i vevet rett under huden.

Dersom du får dette legemidlet som subkutan injeksjon, kan legen din foreslå at du skal lære hvordan du injiserer deg selv. Legen din eller en sykepleier vil vise deg hvordan du gjør dette (se slutten av dette pakningsvedlegget for informasjon om hvordan du injiserer Accofil selv). Prøv ikke å sette injeksjonen selv, dersom du ikke har fått opplæring i det. Noe av informasjonen du trenger, finner du på slutten av dette pakningsvedlegget, men for at du skal få skikkelig behandling for sykdommen din, krever det god oppfølging og kontinuerlig samarbeid med legen din.

### **Informasjon for å injisere deg selv**

Dette avsnittet inneholder informasjon om hvordan du kan gi deg selv injeksjoner med Accofil. Det er viktig at du ikke forsøker å gi deg selv injeksjoner uten at du har fått spesiell opplæring av din lege eller sykepleier. Dersom du ikke er sikker på hvordan du gir deg selv injeksjoner eller du har spørsmål, ta kontakt med lege eller sykepleier for hjelp.

### **Hvordan injiserer jeg meg selv med Accofil?**

Du må injisere deg selv i vevet like under huden. Dette kalles en subkutan injeksjon. Du må sette injeksjonene til omtrent samme tid hver dag.

### **Nødvendig utstyr**

For å gi deg selv en subkutan injeksjon trenger du:

- En ferdigfylt sprøyte med Accofil
- Sprintserviett eller lignende

### **Hva bør jeg gjøre før jeg gir meg selv en subkutan injeksjon med Accofil?**

Sørg for at kanylehetten forblir på sprøyten til like før du er klar til å injisere.

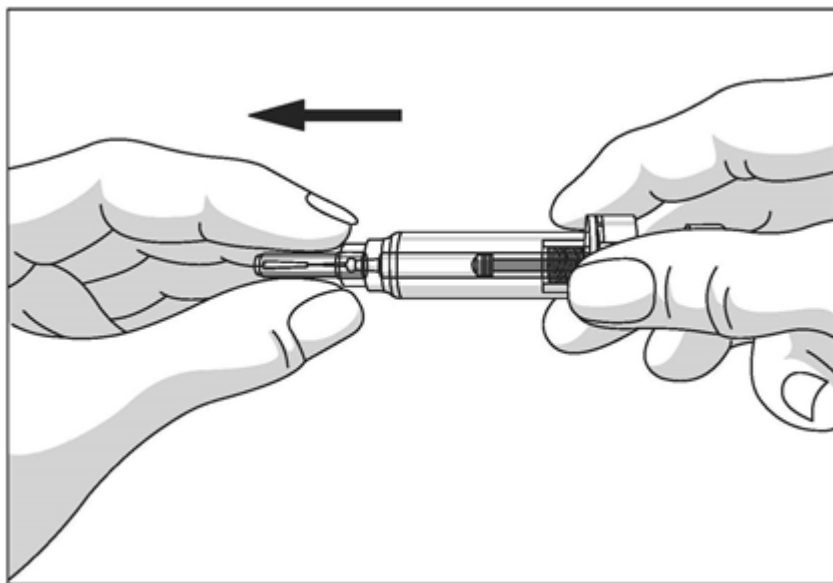
- a. Ta den ferdigfylte sprøyten med Accofil ut av kjøleskapet.
- b. Sjekk utløpsdatoen på etiketten på den ferdigfylte sprøyten (EXP). Bruk den ikke hvis datoen har passert den siste dagen i måneden som vises eller hvis den har vært utenfor kjøleskapet i mer enn 15 dager eller ellers har utløpt.
- c. Sjekk utseende på Accofil. Det må være en klar og fargeløs væske. Hvis det er partikler i den, må du ikke bruke den.
- d. For at injeksjonen skal bli mer behagelig, la den ferdigfylte sprøyten stå i 30 minutter for å få romtemperatur, eller hold den forsiktig i hånden i noen få minutter. Accofil skal ikke varmes opp på noen annen måte (varm den for eksempel *ikke* i mikrobølgeovn eller i varmt vann).
- e. **Vask hendene nøye.**
- f. Finn et komfortabelt, godt opplyst sted og sett alt slik at du kan nå det (ferdigfylt Accofil-sprøyte og sprintserviett).

### **Hvordan forbereder jeg Accofil-injeksjonen?**

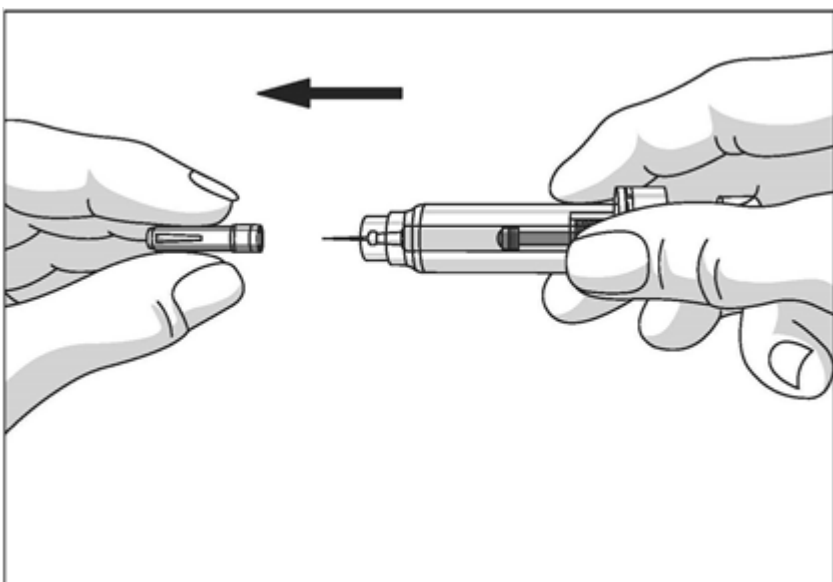
Før du injiserer Accofil må du gjøre følgende:

1. Hold sprøyten og ta hetten forsiktig av nålen uten å vri. Dra rett ut som vist på bilde 1 og 2. Du må ikke røre nålen eller trykke på stempelet.

1



2



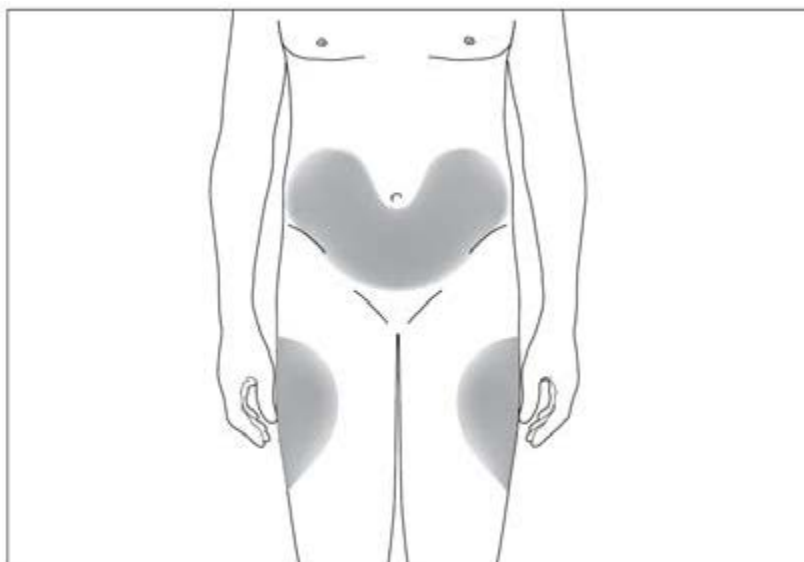
2. Det kan være en liten luftboble i den ferdigfylte sprøyten. Du trenger ikke å fjerne luftboblen før injeksjon. Injeksjon av en oppløsning med luftboble er ufarlig.
3. Sprøyten kan inneholde mer væske enn du trenger. Bruk skalaen på sprøytesylindren som anvist for å få den riktige dosen Accofil som legen har forskrevet. Press ut unødvendig væske ved å skyve stempelet opp til det antall (ml) på sprøyten som passer til den forskrevne dosen.
4. Sjekk igjen for å være sikker på at riktig dose Accofil er i sprøyten.
5. Du kan nå bruke den ferdigfylte sprøyten.

### Hvor skal jeg sette injeksjonen?

De beste stedene å injisere deg selv er:

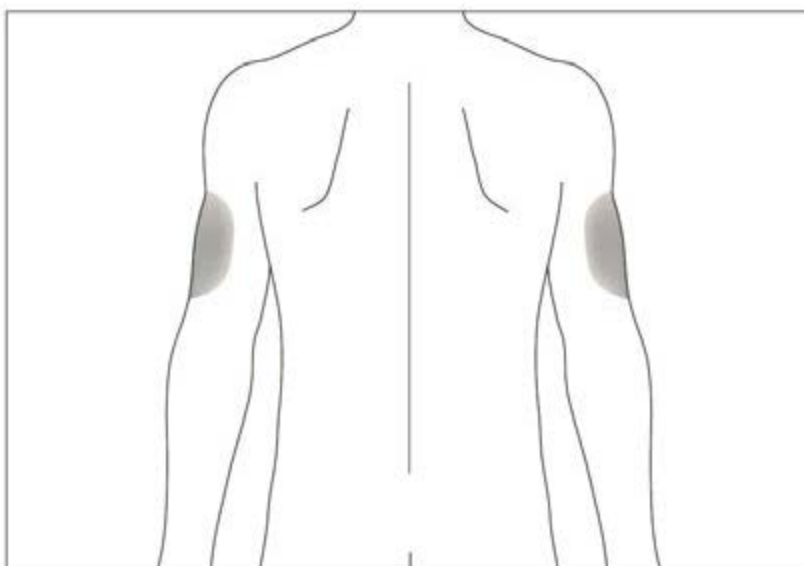
- øverst på lårene, og
- magen, unntatt områdene rundt navlen (se bilde 3)

3



Hvis noen andre setter sprøyten for deg, kan de også bruke baksiden av armene (se bilde 4).

4

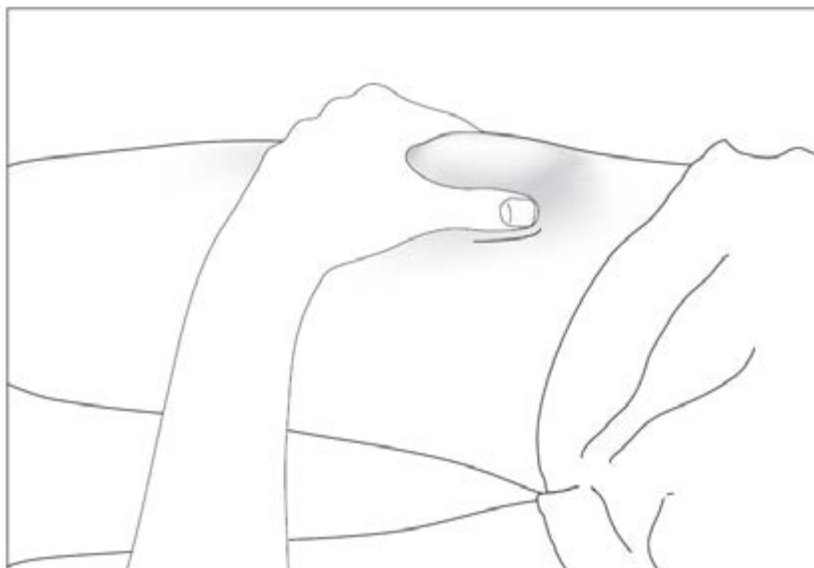


Det er best å skifte injeksjonssted hver dag for å unngå risiko for ømhet på noen av stedene.

**Hvordan setter jeg injeksjonen?**

- a. Desinfiser injeksjonsstedet med en spritserviett og løft huden mellom tommel og pekefinger, uten å klemme den (se bilde 5)

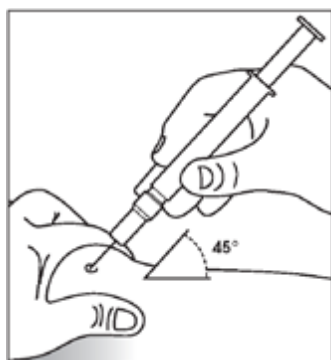
5



#### Ferdigfylt sprøyte uten nålebeskyttelse

- b. Stikk kanylen helt inn i huden som vist av sykepleier eller lege (se bilde 6).
- c. Trekk forsiktig i stempelet for å sjekke om en blodåre har blitt punktert. Hvis du ser blod i sprøyten, trekk ut nålen og sett den inn i et annet sted.
- d. Hold huden sammen hele tiden mens du trykker stemplet sakte og jevnt inn til hele dosen er tilført og det ikke er mulig å presse stemplet lenger inn. Ikke slipp trykket på stemplet!
- e. Ikke injiser mer enn den dosen legen har vist deg.
- f. Når du har injisert væsken, trekker du ut nålen mens du opprettholder trykket på stemplet, før du slipper huden.
- g. Kast den brukte sprøyten i avhendingsbeholderen. Sprøyten skal ikke brukes til mer enn én injeksjon.

6

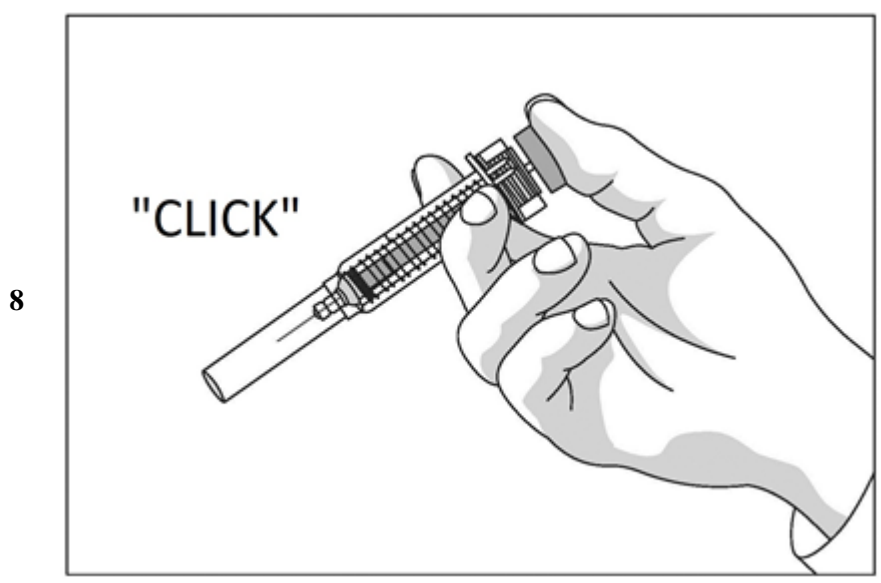
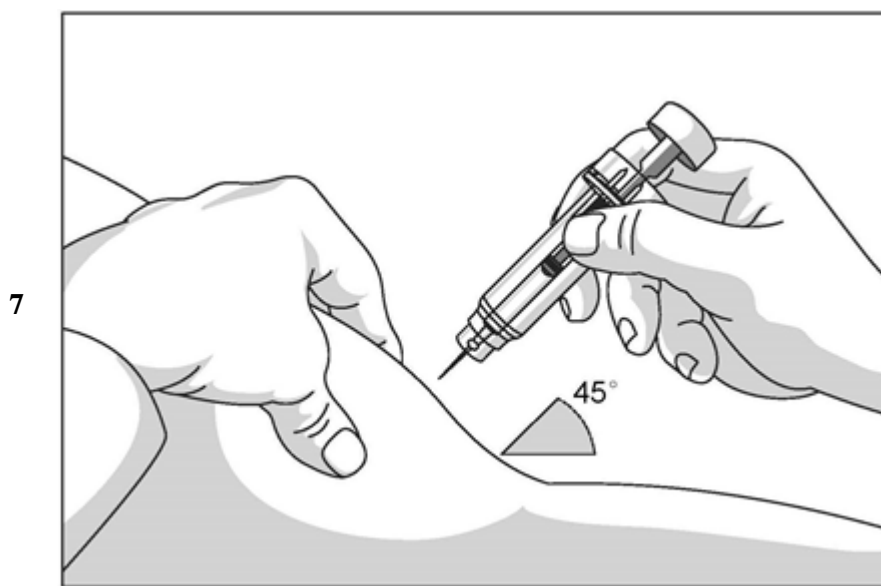


#### Ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse

- h. Stikk nålen helt inn i huden, slik lege eller sykepleier har vist deg (se bilde 7).
- i. Trekk forsiktig i stemplet for å sjekke at du ikke har punktert en blodåre. Ser du blod i sprøyten, trekker du ut nålen og setter den inn igjen på et annet sted.
- j. Injiser kun den dosen legen har anvist og følg veiledningen nedenfor.
- k. Hold huden sammenpresset hele tiden mens du trykker stemplet sakte og jevnt mens du holder fingerflensen til hele dosen er tilført og det ikke er mulig å trykke stemplet lenger inn. Ikke slipp trykket på stemplet!
- l. Etter at ha injisert væsken, fjern nålen mens du holder sprøyten i samme vinkel og opprettholde trykket på stempelet, slipp deretter huden. Beskyttelseshylsen vil



automatisk dekke nålen og du hører et "klikk" som bekrefter skjoldaktivering (se bilde 8). Nålebeskytteren aktiveres ikke med mindre hele dosen er gitt.



### **Husk**

Hvis du har problemer, ikke nøl med å spørre lege eller sykepleier om hjelp og råd.

### **Destruksjon av brukte sprøyter**

- Nålebeskyttelsen forhindrer nålestikkskader etter bruk, så du trenger ikke å følge noen spesielle forholdsregler. Kast sprøyten slik lege, sykepleier eller apotek har fortalt deg.

### **Dersom du tar for mye av Accofil**

Dersom du tror du har tatt for mye Accofil, må du omgående ta kontakt med legen din eller apotek.

### **Dersom du har glemt å ta Accofil**

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemte injeksjon. Ta kontakt med legen din for å diskutere når du bør injisere neste dose.

### **Dersom du avbryter behandling med Accofil**

Legen din vil fortelle deg når du kan stoppe å bruke Accofil. Det er helt normalt å ha flere omganger med behandling med Accofil.

Spør legen eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan Accofil forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Ta umiddelbart kontakt med legen** under behandling:

- dersom du opplever en allergisk reaksjon, inkludert svakhet, blodtrykksfall, pustevansker, hevelse i ansiktet (anafylakse), hudutslett, kløende utslett (urtikari), hevelse i ansiktet, på lepper, munn, tunge eller hals (angiødem) og kortpustethet (dyspné). Overfølsomhet er vanlig for kreftpasienter
- dersom du får hoste, feber og pustevansker (dyspné), fordi dette kan være et tegn på akutt lungesviktsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS). ARDS er mindre vanlig hos pasienter med kreft
- dersom du får smerter i øverste venstre side av magen, smerter under venstre side av brystkassen eller smerter i skulderspissen, ettersom dette kan skyldes et problem med milten (forstørrelse av milten (splenomegali) eller sprukket milt).
- dersom du blir behandlet for alvorlig kronisk nøytropeni og du har blod i urinen (hematuri). Det kan hende at legen vil teste urinen din regelmessig dersom du opplever denne bivirkningen eller hvis det blir funnet proteiner i urinen din (proteinuri).
- hvis du opplever noen av følgende bivirkninger, eller en kombinasjon av følgende bivirkninger: hevelse eller hevelser, som kan være forbundet med sjeldnere vannlating, pustevansker, oppsvulmet mage, og generell tretthetsfølelse. Disse symptomene utvikler normalt svært raskt.

Disse kan være symptomer på en uvanlig tilstand (som rammer inntil 1 person av 100), kalt kapillærlekkasjesyndrom, som fører til at blodet lekker fra de små blodårene i kroppen, og krever øyeblikkelig legehjelp.

- hvis du har en kombinasjon av noen av følgende symptomer:
  - feber, skjelving eller sterk kuldefølelse, høy puls, forvirring eller desorientering, kortpustethet, ekstrem smerte eller ubehag, og klam eller svett hud.

Dette kan være symptomer på en tilstand kalt "sepsis" (også kalt "blodforgiftning"), en alvorlig infeksjon med en betennelsesrepsjon i hele kroppen som kan være livstruende og krever øyeblikkelig legehjelp.

- hvis du opplever nyreskade (glomerulonefritt). Nyreskade er observert hos pasienter som har fått Accofil. Ring lege omgående hvis du opplever opphovning i ansikt eller ankler, blodig eller brunfarget urin, eller oppdager redusert vannlating.

En svært hyppig bivirkning av Accofil-bruk er smerte i muskler og ben som kan lindres ved å ta vanlig smertelindrende medisiner (analgetika). Hos pasienter som gjennomgår en stamcelle- eller benmargstransplantasjon, kan det oppstå Graft versus Host-sykdom (GvHD) – dette er en reaksjon fra donorcellene mot pasienten som mottar transplantasjonen. Symptomer kan være utslett på håndflatene og under føttene og sår i munnen, tarmen, lever, hud eller øynene, lungene, vagina og ledd. Det er svært vanlig å se en økning i hvite blodceller (leukocytose) og reduksjon i blodplater hos normale

stamcelledonorer, hvilket reduserer blodets evne til å koagulere (trombocytopeni), dette vil bli overvåket av legen.

**Svært vanlige bivirkninger** (sett hos flere enn 1 av 10 personer som tar Accofil):

- oppkast
- kvalme
- uvanlig hårtap eller fortynning (alopesi)
- tretthet
- ømhet og hevelse i fordøyelseskanalen som går fra munnen til anus (betennelse i slimhinnene)
- reduksjon av blodplater som reduserer blodets evne til å koagulere (trombocytopeni)
- lavt antall røde blodceller (anemi)
- feber (pyreksi)
- hodepine
- diaré

**Vanlige bivirkninger** (sett hos opptil 1 av 100 personer som tar Accofil):

- betennelse i lungene (bronkitt)
- øvre luftveisinfeksjon
- urinveisinfeksjon
- nedsatt matlyst
- søvnevansker (insomni)
- svimmelhet
- nedsatt følsomhet, spesielt i huden (hypoestesi)
- kribling eller nummenhet i hender eller føtter (parestesi)
- lavt blodtrykk (hypotensjon)
- høyt blodtrykk (hypertensjon)
- hoste
- opphosting av blod (hemoptyse)
- smerter i munnen og svelget (orofaryngeal smerte)
- neseblødning (epistakse)
- forstoppelse
- smerter i munnhulen
- forstørrelse av leveren (hepatomegali)
- utslett
- rødhet i huden (erytem)
- muskelrykninger
- smerter ved vannlating (dysuri)
- brystsmerter
- smerter
- generell svakhet (asteni)
- generell sykdomsfølelse (malaise)
- hevelse i hender og føtter (perifert ødem)
- økning i visse enzymer i blodet
- endringer i blodkjemien
- reaksjon på transfusjon

**Mindre vanlige bivirkninger** (sett hos opptil 1 av 1000 personer som bruker Accofil):

- økning i hvite blodceller (leukocytose)
- allergisk reaksjon (overfølsomhet)
- avvísning av transplantert benmarg (Graft versus Host-sykdom)
- høye nivåer av urinsyre i blodet, som kan forårsake urinsyregikt (hyperurikemi)
- leverskade forårsaket av blokkering i de små venene i leveren (venookklusiv sykdom)
- lungene fungerer ikke som de skal, hvilket fører til kortpustethet (respirasjonssvikt)
- hevelse og/eller væske i lungene (lungeødem)

- betennelse i lungene (interstitiell lungesykdom)
- unormale røntgenbilder av lungene (lungeinfiltrasjon)
- blødning fra lungene (pulmonær blødning)
- mangel på absorpsjon av oksygen i lungene (hypoksi)
- hudutslett med kuler (makulopapulært utslett)
- sykdom som gjør knoklene mindre tette, hvilket gjør dem svakere og mer porøse og øker sannsynligheten for brudd (osteoporose)
- reaksjon på injeksjonsstedet

**Sjeldne bivirkninger** (sett hos flere enn 1 av 10 000 personer som bruker Accofil):

- betennelse i hovedpulsåren (den store pulsåren som transporterer blod fra hjertet til kroppen), se avsnitt 2
- sterke smerter i knokler, bryst, mage eller ledd (sigdcellekrise)
- plutselig livstruende allergisk reaksjon (anafylaktisk reaksjon)
- smerter og hevelse i ledd, som ligner gikt (pseudogikt)
- en endring i hvordan kroppen regulerer væske i kroppen, som kan føre til oppblåsthet (væskevolumforstyrrelser)
- betennelse i blodkar i huden (kutan vaskulitt)
- plommefargede, hevede, smertefulle sår på lemmene og noen ganger i ansiktet og nakken med feber (Sweets sykdom)
- forverring av reumatoid artritt
- uvanlig endring i urin
- redusert bentetthet

Kontakt lege, sykepleier eller apotek dersom du får noen bivirkninger. Dette omfatter også bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

### Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Accofil

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på den ferdigfylte sprøyten etikett og eske etter utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C). Skal ikke fryses.

Sprøyten kan tas ut av kjøleskapet og oppbevares ved romtemperatur (ikke over 25 °C) i én enkelt tidsperiode som ender innenfor den merkede utløpsdatoen, opp til et maksimum på 15 dager. Etter denne tidsperioden skal produktet ikke legges tilbake i kjøleskapet, men kasseres.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteresken for å beskytte mot lys.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager misfarging, uklarhet eller har partikler.

Ikke sett plastbeskyttelsen tilbake på brukte sprøyter, siden du ved et uhell kan stikke deg selv. Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Accofil

- Virkestoff er filgrastim. Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 30 ME (300 mikrogram) filgrastim i 0,5 ml, tilsvarende 0,6 mg/ml
- Andre innholdsstoffer er eddiksyre, natriumhydroksid, sorbitol (E420), polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker.

### Hvordan Accofil ser ut og innholdet i pakningen

Accofil er en klar, fargeløs injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning, i en ferdigfylt sprøyte merket med 1/40 trykte markeringer fra 0,1 ml til 1 ml på sprøytesylindere, med en injeksjonskanyle. Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 0,5 ml oppløsning.

Accofil er tilgjengelig i pakninger som inneholder 1, 3, 5, 7 og 10 ferdigfylte sprøyter, med eller uten påsatt spritservietter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spania

### Tilvirker

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

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polen

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

**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 / ES**

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

**FR**  
Accord Healthcare France SAS  
+33 3 20 40 17 70

**IT**  
Accord Healthcare Limited  
Tel: +39 02 94323700

### Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert:

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>

---

### **Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:**

Accofil inneholder ikke konserveringsmidler. Med hensyn til mulig risiko for mikrobiell kontaminasjon er Accofil sprøyter bare til engangsbruk.

Utsiktet eksponering for frysetemperaturer i opptil 24 timer har ingen innvirkning på stabiliteten til Accofil. Ved eksponering i over 24 timer eller frysing mer enn én gang, skal Accofil IKKE brukes.

For forbedret sporbarhet av de granulocyttkolonistimulerende faktorene, må handelsnavnet (Accofil) og batch-nummeret til det administrerte produktet tydelig registreres i pasientjournalen.

Accofil skal ikke fortynnes i natriumklorid oppløsning. Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler unntatt dem som er angitt nedenfor. Fortynnet filgrastim kan adsorberes av glass og plastmaterialer unntatt hvis det er fortynnet som angitt nedenfor.

Hvis det er nødvendig, kan Accofil fortynnes i 5 % glukoseløsning. Fortynning til en endelig konsentrasjon på mindre enn 0,2 ME (2 µg) per ml anbefales ikke på noe tidspunkt.

Oppløsningen skal kontrolleres visuelt før bruk. Bare klar oppløsning uten partikler, skal brukes.

For pasienter som behandles med filgrastim som er fortynnet til konsentrasjoner under 1,5 ME (15 µg) per ml, bør det tilsettes humant serumalbumin (HSA) til en endelig konsentrasjon på 2 mg/ml. Eksempel: I et endelig injeksjonsvolum på 20 ml bør totaldoser med filgrastim på under 30 ME (300 µg) gis med 0,2 ml av 200 mg/ml (20 %) tilsatt humant serumalbumin

Når det fortynnes i 5 % glukoseoppløsning, er Accofil kompatibel med glass og flere forskjellige plaststoffer, herunder PVC, polyolefin (en kopolymer til polypropylen og polyetylen) og polypropylen.

#### Etter fortynning

Kjemisk og fysisk stabilitet for den fortynnede infusjonsvæsken under bruk har blitt demonstrert i 24 timer ved 2 °C–8 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør oppløsningen brukes umiddelbart. Dersom den ikke brukes umiddelbart, har brukeren ansvar for oppbevaringstider og forhold før bruk, som normalt ikke skal være mer enn 24 timer ved 2 °C–8 °C, med mindre fortynningen har foregått under kontrollerte og godkjente aseptiske betingelser.

#### Bruk av den ferdigfylte sprøyten med nålebeskyttelse

Nålebeskyttelsen dekker nålen etter injeksjonen for å forhindre nålestikkskade. Dette påvirker ikke normal bruk av sprøyten. Trykk stemplet sakte og jevnt inn til hele dosen er tilført og det ikke er mulig å trykke stemplet lenger. Mens trykket opprettholdes på stemplet, fjernes sprøyten fra pasienten. Nålebeskyttelsen dekker nålen når stemplet slippes.

Bruk av den ferdigfylte sprøyten uten nålebeskyttelse

Administrer dosen i samsvar med standardprotokollen.

#### Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

**Accofil 48 ME/0,5 ml (0,96 mg/ml) injeksjons-/ infusjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte**  
filgrastim

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, sykepleier eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Accofil er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Accofil
3. Hvordan du bruker Accofil
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Accofil
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### **1. Hva Accofil er og hva det brukes mot**

#### **Hva Accofil er**

Accofil inneholder virkestoffet filgrastim. Filgrastim er et protein som produseres i bakterien *Escherichia coli* ved rekombinant DNA-teknologi. Det tilhører en gruppe proteiner som kalles cytokiner og er svært likt på et naturlig protein (granulocytstimulatorende faktor [G-CSF]), som produseres i kroppen. Filgrastim fungerer ved å stimulere benmargen (vevet hvor nye blodceller produseres) til å produsere flere hvite blodceller for å bekjempe infeksjon.

#### **Hva Accofil brukes mot**

Legen din har foreskrevet Accofil for at kroppen din skal produsere flere hvite blodceller. Legen din vil informere deg om hvorfor du behandles med Accofil. Accofil er nyttig ved flere ulike tilstander, som for eksempel ved:

- kjemoterapi
- benmargstransplantasjon
- alvorlig kronisk nøyropeni (lavt antall av en type hvite blodceller)
- nøyropeni (lavt antall av en type hvite blodceller) hos pasienter med HIV-infeksjon
- perifer stamcellemobilisering (for å stimulere stamceller til å gå tilbake i blodet, slik at de kan brukes i benmargstransplantasjon).

### **2. Hva du må vite før du bruker Accofil**

#### **Bruk ikke Accofil**

- dersom du er allergisk overfor filgrastim eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6.0).

#### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Accofil:

Rådfør deg med lege før du starter behandlingen dersom du har:

- sigdcelleanemi, da Accofil kan forårsake sigdcellekrise.
- Osteoporose (benskjørhet)

Rådfør deg med lege umiddelbart under behandling med Accofil hvis du:

- får smerter i øvre, venstre mageregion eller smerter i skulderbladene (dette kan være symptomer på forstørret milt (splenomegali) eller eventuelt sprukket milt).
- legger merke til uvanlige blødninger eller blåmerker som kan være symptomer på en reduksjon i blodplater (trombocytopeni), der blodet har en redusert evne til å koagulere.
- får plutselige tegn på allergi som utslett, kløe eller elveblest i huden, hevelse i ansiktet, lepper, tunge eller andre deler av kroppen, kortpustethet, pipende pust eller problemer med å puste, da dette kan være et tegn på en alvorlig allergisk reaksjon.
- opplever opphovning i ansikt eller ankler, blodig eller brunfarget urin, eller oppdager redusert vannlating (glomerulonefritt).

Nålebeskyttelsen på den ferdigfylte sprøyten inneholder naturlig tørrgummi (utvunnet fra lateks), som kan gi allergiske reaksjoner.

Betennelse i hovedpulsåren (den store blodåren som transporterer blod fra hjerte til kroppen) er en sjelden bivirkning hos kreftpasienter og friske donorer. Symptomene kan omfatte feber, magesmerte, sykdomsfølelse, ryggsmerte og økning i betennelsesmarkører. Informer legen din hvis du opplever disse symptomene.

### **Nedsatt respons på filgrastim**

Hvis du opplever nedsatt respons eller at du ikke opprettholder responsen på filgrastimbehandlingen, vil legen undersøke årsakene til dette, deriblant hvorvidt du har utviklet antistoffer som nøytraliserer effekten filgrastim.

Legen kan ønske å overvåke deg nøye, se avsnitt 4 i pakningsvedlegget.

Hvis du er en pasient med alvorlig kronisk nøytropeni, kan du ha risiko for å utvikle blodkreft (leukemi, myelodysplastisk syndrom (MDS)). Du bør rådføre deg med legen om risikoene for å utvikle blodkreft og hvilke tester som bør utføres. Hvis du utvikler eller det er sannsynlig at du utvikler blodkreft, bør du ikke bruke Accofil, med mindre du får beskjed av legen din.

Hvis du er en stamcelledonor, må du være mellom 16 og 60 år gammel.

### **Vær spesielt forsiktig med andre legemidler som stimulerer hvite blodceller**

Accofil tilhører en gruppe legemidler som stimulerer produksjonen av hvite blodceller. Helsepersonellet bør alltid registrere nøyaktig hvilket legemiddel du bruker.

### **Bruk av andre legemidler sammen med Accofil**

Du må ikke bruke Accofil 24 timer før og i de påfølgende 24 timene etter kjemoterapi.

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

### **Graviditet og amming**

Accofil er ikke testet hos gravide kvinner.

Det er viktig å fortelle legen hvis du:

- er gravid eller ammer,
- tror at du kan være gravid eller



- planlegger å bli gravid

Din lege kan avgjøre at du ikke skal bruke filgrastim dersom du ammer, ettersom man ikke vet om filgrastim overføres til morsmelken.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Accofil kan ha en liten påvirkning på din evne til å kjøre og bruke maskiner. Dette legemidlet kan forårsake svimmelhet. Når du har tatt Accofil, er det imidlertid anbefalt å vente og se hvordan du føler deg før du kjører bil eller bruker maskiner.

### **Accofil inneholder sorbitol og natrium**

Dette legemidlet inneholder sorbitol. Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper (fruktose), bør du kontakte legen før du tar dette legemidlet. Dette legemidlet inneholder også mindre enn 1 mmol natrium (0,035 mg) per dose, dvs. så godt som 'natriumfritt'.

## **3. Hvordan du bruker Accofil**

Bruk alltid Accofil slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvilken mengde Accofil du trenger, er avhengig av din kroppsvekt og den tilstanden du behandles for.

### **Dosering**

#### Accofil og nøytropeni (lavt antall av en type hvite blodceller) i forbindelse med kjemoterapi

Den vanlige dosen er 0,5 millioner enheter (5 mikrogram) per kg kroppsvekt hver dag. For eksempel, hvis du veier 60 kg vil din daglige dose være 30 millioner enheter (300 mikrogram). Behandlingen din med Accofil vil vanligvis vare i omkring 14 dager. Ved noen sykdomstyper kan det imidlertid være nødvendig med lengre behandling som kan vare opptil én måned.

#### Accofil og benmargstransplantasjon

Vanlig startdose er 1 millioner enheter (10 mikrogram) per kg kroppsvekt per dag, gitt som infusjon. Hvis du for eksempel veier 60 kg, vil din daglige dose være 60 millioner enheter (600 mikrogram). Du vil normalt få din første dose av Accofil minst 24 timer etter at kjemoterapi og minst 24 timer etter mottak av benmargstransplantasjon. Legen din vil så ta blodprøver av deg for å kontrollere hvor godt behandlingen virker, og hvor lenge den bør vare.

#### Accofil og alvorlig kronisk nøytropeni (lavt antall av en type hvite blodceller)

Vanlig startdose er mellom 0,5 millioner enheter (5 mikrogram) og 1,2 millioner enheter (12 mikrogram) per kg kroppsvekt per dag i en enkelt eller oppdelt dose. Legen din vil så ta blodprøver av deg for å kontrollere hvor godt behandlingen med Accofil virker og for å finne frem til den dosen som er best for deg. Det kreves langtidsbehandling med Accofil mot nøytropeni.

#### Accofil og nøytropeni (lavt antall av en type hvite blodceller) hos pasienter med HIV-infeksjon

Vanlig startdose er mellom 0,1 millioner enheter (1 mikrogram) og 0,4 millioner enheter (4 mikrogram) per kg kroppsvekt per dag. Legen din vil med jevne mellomrom ta blodprøver av deg for å kontrollere hvor godt behandlingen virker. Så snart antallet hvite blodceller har vendt tilbake til det normale, kan det være mulig å redusere dosefrekvensen til mindre enn én gang per dag. Langvarig behandling med Accofil kan være nødvendig for å opprettholde et normalt antall hvite blodceller i blodet.

## Accofil og stamcellemobilisering i perifert blod (stamceller hentes ut fra blodet for å brukes i benmargstransplantasjon)

Hvis du donerer stamceller til deg selv, er den vanlige dosen fra 0,5 millioner enheter (5 mikrogram) til 1 million enheter (10 mikrogram) per kg kroppsvekt per dag. Accofil behandling vil vare i inntil 2 uker. Legen din vil overvåke blodet ditt for å avgjøre når det er mest egnet å hente ut stamceller. Dersom du er stamcelledonor for en annen person, er den vanlige dosen 1 million enheter (10 mikrogram) per kg kroppsvekt per dag. Accofil behandlingen vil vare i 4 til 5 dager. Legen din vil ta regelmessige blodprøver for å avgjøre når det er mest egnet å hente ut stamceller.

### Hvordan Accofil gis

Dette legemidlet gis ved injeksjon, enten ved intravenøs (i.v.) infusjon (drypp) eller ved subkutan (s.c.) injeksjon i vevet rett under huden.

Dersom du får dette legemidlet som subkutan injeksjon, kan legen din foreslå at du skal lære hvordan du injiserer deg selv. Legen din eller en sykepleier vil vise deg hvordan du gjør dette (se slutten av dette pakningsvedlegget for informasjon om hvordan du injiserer Accofil selv). Prøv ikke å sette injeksjonen selv, dersom du ikke har fått opplæring i det. Noe av informasjonen du trenger, finner du på slutten av dette pakningsvedlegget, men for at du skal få skikkelig behandling for sykdommen din, krever det god oppfølging og kontinuerlig samarbeid med legen din.

### **Informasjon for å injisere deg selv**

Dette avsnittet inneholder informasjon om hvordan du kan gi deg selv injeksjoner med Accofil. Det er viktig at du ikke forsøker å gi deg selv injeksjoner uten at du har fått spesiell opplæring av din lege eller sykepleier. Dersom du ikke er sikker på hvordan du gir deg selv injeksjoner eller du har spørsmål, ta kontakt med lege eller sykepleier for hjelp.

### **Hvordan injiserer jeg meg selv med Accofil?**

Du må injisere deg selv i vevet like under huden. Dette kalles en subkutan injeksjon. Du må sette injeksjonene til omtrent samme tid hver dag.

### **Nødvendig utstyr**

For å gi deg selv en subkutan injeksjon trenger du:

- En ferdigfylt sprøyte med Accofil
- Sprintserviett eller lignende

### **Hva bør jeg gjøre før jeg gir meg selv en subkutan injeksjon med Accofil?**

Sørg for at kanylehetten forblir på sprøyten til like før du er klar til å injisere.

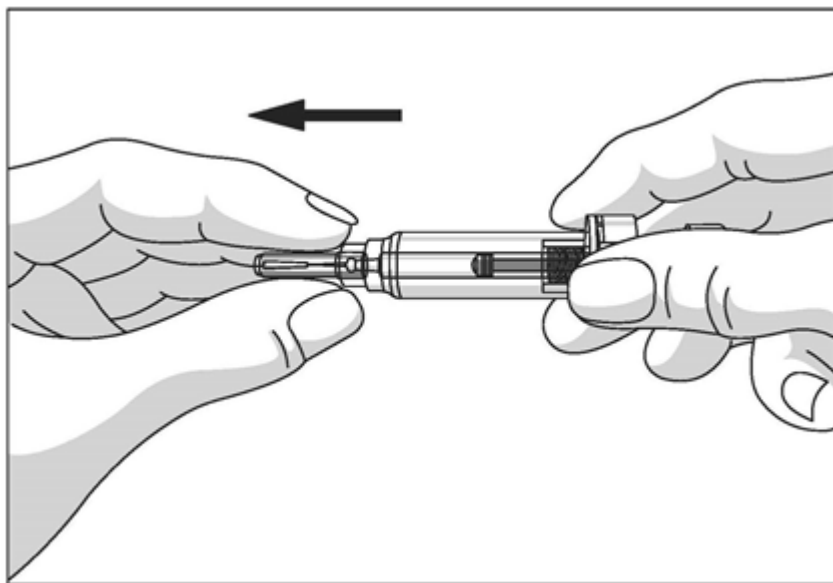
- a. Ta den ferdigfylte sprøyten med Accofil ut av kjøleskapet.
- b. Sjekk utløpsdatoen på etiketten på den ferdigfylte sprøyten (EXP). Bruk den ikke hvis datoen har passert den siste dagen i måneden som vises eller hvis den har vært utenfor kjøleskapet i mer enn 15 dager eller ellers har utløpt.
- c. Sjekk utseende på Accofil. Det må være en klar og fargeløs væske. Hvis det er partikler i den, må du ikke bruke den.
- d. For at injeksjonen skal bli mer behagelig, la den ferdigfylte sprøyten stå i 30 minutter for å få romtemperatur, eller hold den forsiktig i hånden i noen få minutter. Accofil skal ikke varmes opp på noen annen måte (varm den for eksempel *ikke* i mikrobølgeovn eller i varmt vann).
- e. **Vask hendene nøye.**
- f. Finn et komfortabelt, godt opplyst sted og sett alt slik at du kan nå det (ferdigfylt Accofil-sprøyte og sprintserviett).

### **Hvordan forbereder jeg Accofil-injeksjonen?**

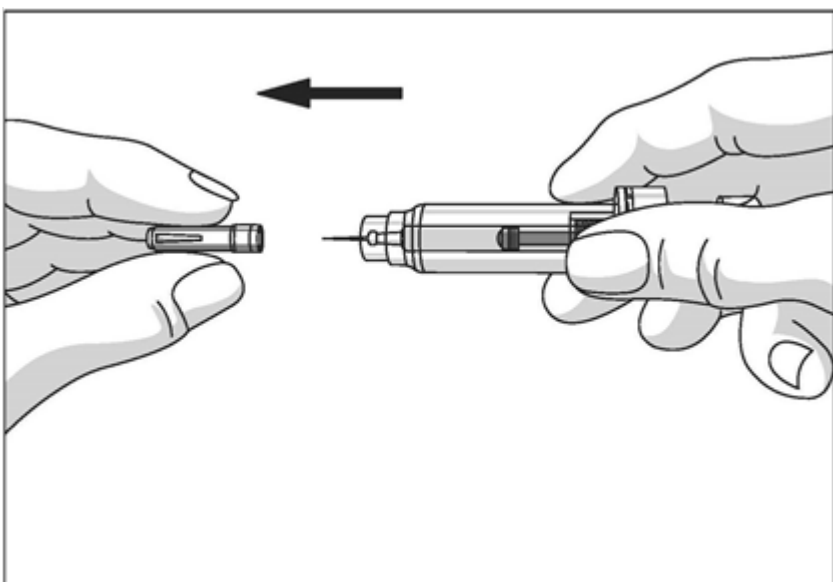
Før du injiserer Accofil må du gjøre følgende:

1. Hold sprøyten og ta hetten forsiktig av nålen uten å vri. Dra rett ut som vist på bilde 1 og 2. Du må ikke røre nålen eller trykke på stempelet.

1



2



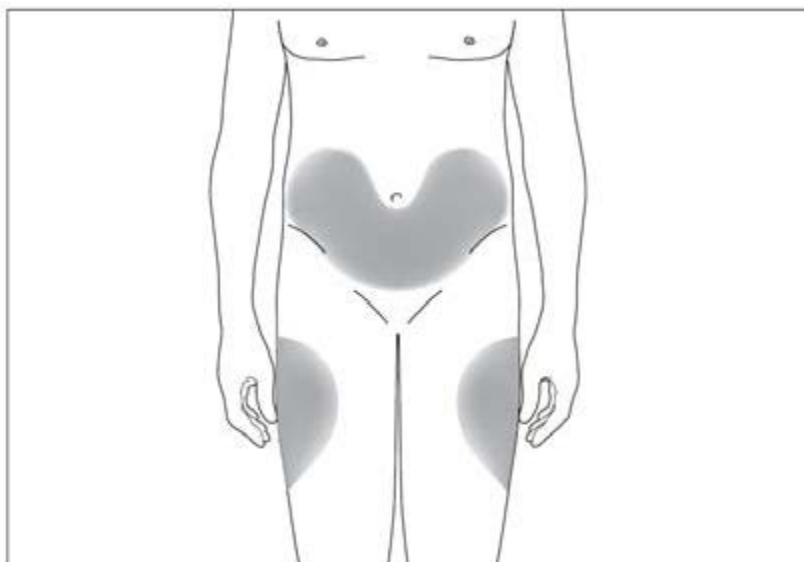
2. Det kan være en liten luftboble i den ferdigfylte sprøyten. Du trenger ikke å fjerne luftboblen før injeksjon. Injeksjon av en oppløsning med luftboble er ufarlig.
3. Sprøyten kan inneholde mer væske enn du trenger. Bruk skalaen på sprøytesylindren som anvist for å få den riktige dosen Accofil som legen har forskrevet. Press ut unødvendig væske ved å skyve stempelet opp til det antall (ml) på sprøyten som passer til den forskrevne dosen.
4. Sjekk igjen for å være sikker på at riktig dose Accofil er i sprøyten.
5. Du kan nå bruke den ferdigfylte sprøyten.

### Hvor skal jeg sette injeksjonen?

De beste stedene å injisere deg selv er:

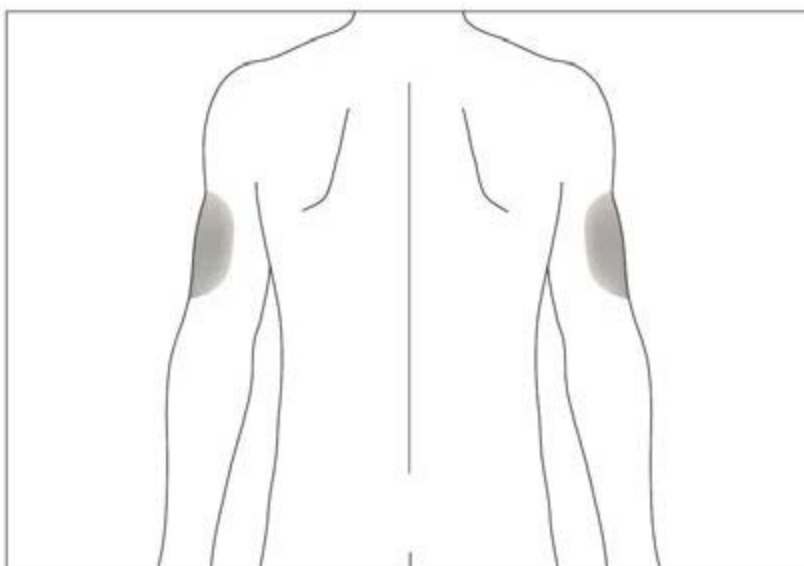
- øverst på lårene, og
- magen, unntatt områdene rundt navlen (se bilde 3)

3



Hvis noen andre setter sprøyten for deg, kan de også bruke baksiden av armene (se bilde 4).

4

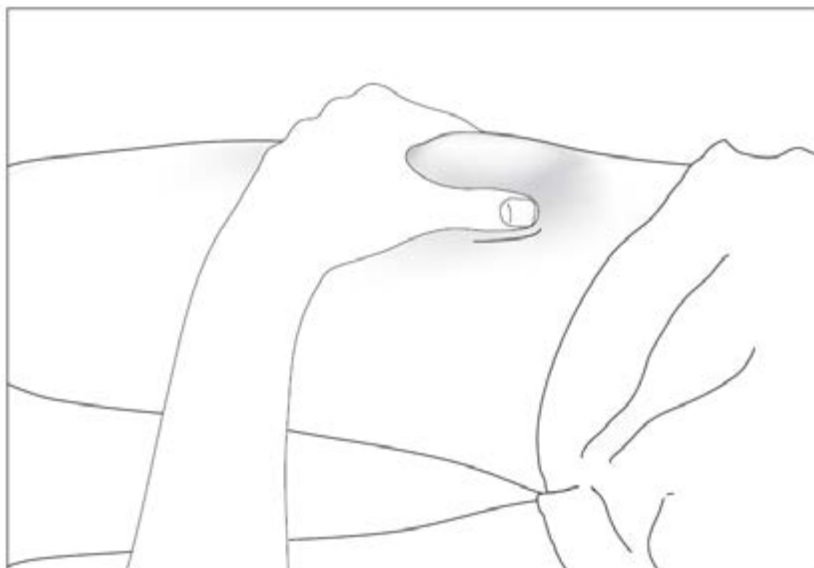


Det er best å skifte injeksjonssted hver dag for å unngå risiko for ømhet på noen av stedene.

**Hvordan setter jeg injeksjonen?**

- a. Desinfiser injeksjonsstedet med en spritserviett og løft huden mellom tommel og pekefinger, uten å klemme den (se bilde 5)

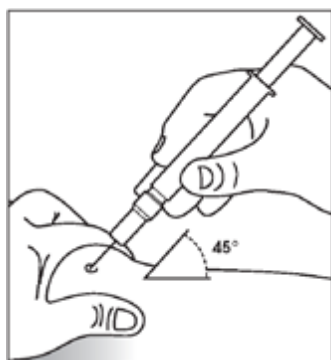
5



#### Ferdigfylt sprøyte uten nålebeskyttelse

- b. Stikk kanylen helt inn i huden som vist av sykepleier eller lege (se bilde 6).
- c. Trekk forsiktig i stempelet for å sjekke om en blodåre har blitt punktert. Hvis du ser blod i sprøyten, trekk ut nålen og sett den inn i et annet sted.
- d. Hold huden sammen hele tiden mens du trykker stemplet sakte og jevnt inn til hele dosen er tilført og det ikke er mulig å presse stemplet lenger inn. Ikke slipp trykket på stemplet!
- e. Ikke injiser mer enn den dosen legen har vist deg.
- f. Når du har injisert væsken, trekker du ut nålen mens du opprettholder trykket på stemplet, før du slipper huden.
- g. Kast den brukte sprøyten i avhendingsbeholderen. Sprøyten skal ikke brukes til mer enn én injeksjon.

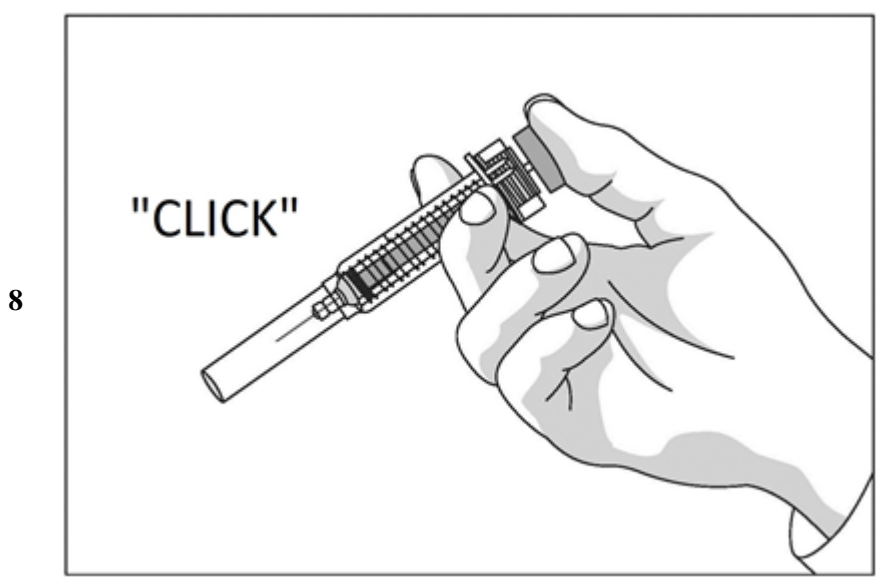
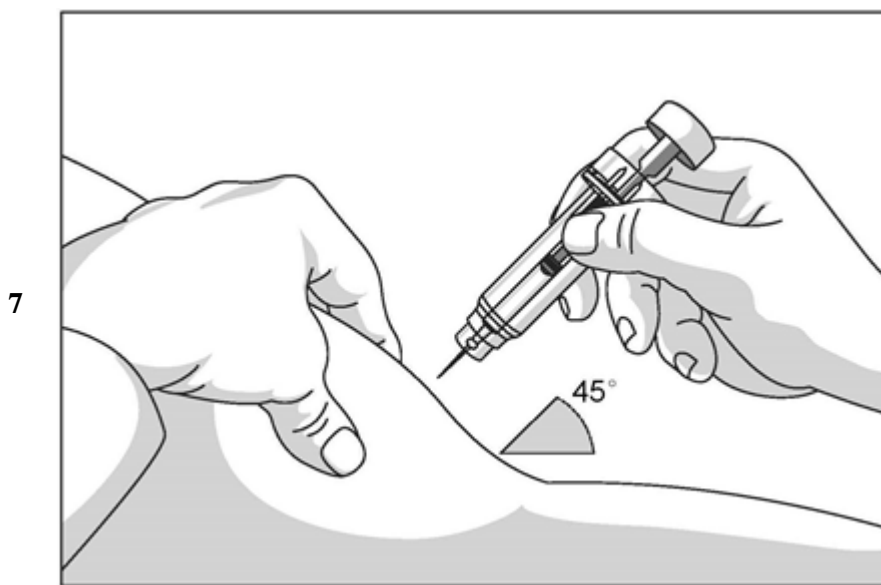
6



#### Ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse

- h. Stikk nålen helt inn i huden, slik lege eller sykepleier har vist deg (se bilde 7).
- i. Trekk forsiktig i stemplet for å sjekke at du ikke har punktert en blodåre. Ser du blod i sprøyten, trekker du ut nålen og setter den inn igjen på et annet sted.
- j. Injiser kun den dosen legen har anvist og følg veiledningen nedenfor.
- k. Hold huden sammenpresset hele tiden mens du trykker stemplet sakte og jevnt mens du holder fingerflensen til hele dosen er tilført og det ikke er mulig å trykke stemplet lenger inn. Ikke slipp trykket på stemplet!
- l. Etter at ha injisert væsken, fjern nålen mens du holder sprøyten i samme vinkel og opprettholde trykket på stempelet, slipp deretter huden. Beskyttelseshylsen vil automatisk dekke nålen og du

hører et "klikk" som bekrefter skjoldaktivering (se bilde 8). Nålebeskytteren aktiveres ikke med mindre hele dosen er gitt.



### Husk

Hvis du har problemer, ikke nøl med å spørre lege eller sykepleier om hjelp og råd.

### Destruksjon av brukte sprøyter

- Nålebeskyttelsen forhindrer nålestikkskader etter bruk, så du trenger ikke å følge noen spesielle forholdsregler. Kast sprøyten slik lege, sykepleier eller apotek har fortalt deg.

### Dersom du tar for mye av Accofil

Dersom du tror du har tatt for mye Accofil, må du omgående ta kontakt med legen din eller apotek.

### Dersom du har glemt å ta Accofil

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt injeksjon. Ta kontakt med legen din for å diskutere når du bør injiserer neste dose.

## Dersom du avbryter behandling med Accofil

Legen din vil fortelle deg når du kan stoppe å bruke Accofil . Det er helt normalt å ha flere omganger med behandling med Accofil .

Spør legen eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan Accofil forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Ta umiddelbart kontakt med legen** under behandling:

- dersom du opplever en allergisk reaksjon, inkludert svakhet, blodtrykksfall, pustevansker, hevelse i ansiktet (anafylakse), hudutslett, kløende utslett (urtikari), hevelse i ansiktet, på lepper, munn, tunge eller hals (angiødem) og kortpustethet (dyspné). Overfølsomhet er vanlig for kreftpasienter
- dersom du får hoste, feber og pustevansker (dyspné), fordi dette kan være et tegn på akutt lungesviktsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS). ARDS er mindre vanlig hos pasienter med kreft
- dersom du får smerter i øverste venstre side av magen, smerter under venstre side av brystkassen eller smerter i skulderspissen, ettersom dette kan skyldes et problem med milten (forstørrelse av milten (splenomegali) eller sprukket milt).
- dersom du blir behandlet for alvorlig kronisk nøytropeni og du har blod i urinen (hematuri). Det kan hende at legen vil teste urinen din regelmessig dersom du opplever denne bivirkningen eller hvis det blir funnet proteiner i urinen din (proteinuri).
- hvis du opplever noen av følgende bivirkninger, eller en kombinasjon av følgende bivirkninger: hevelse eller hevelser, som kan være forbundet med sjeldnere vannlating, pustevansker, oppsvulmet mage, og generell tretthetsfølelse. Disse symptomene utvikler normalt svært raskt.

Disse kan være symptomer på en uvanlig tilstand (som rammer inntil 1 person av 100), kalt kapillærlekkasjesyndrom, som fører til at blodet lekker fra de små blodårene i kroppen, og krever øyeblikkelig legehjelp.

- hvis du har en kombinasjon av noen av følgende symptomer:
  - feber, skjelving eller sterk kuldefølelse, høy puls, forvirring eller desorientering, kortpustethet, ekstrem smerte eller ubehag, og klam eller svett hud.

Disse kan være symptomer på en tilstand kalt “sepsis” (også kalt “blodforgiftning”), en alvorlig infeksjon med en betennelsesrepons i hele kroppen som kan være livstruende og krever øyeblikkelig legehjelp.

- hvis du opplever nyreskade (glomerulonefritt). Nyreskade er observert hos pasienter som har fått Accofil. Ring lege omgående hvis du opplever opphovning i ansikt eller ankler, blodig eller brunfarget urin, eller oppdager redusert vannlating.

En svært hyppig bivirkning av Accofil -bruk er smerte i muskler og ben som kan lindres ved å ta vanlig smertelindrende medisiner (analgetika). Hos pasienter som gjennomgår en stamcelle- eller benmargstransplantasjon, kan det oppstå Graft versus Host-sykdom (GvHD) – dette er en reaksjon fra donorcellene mot pasienten som mottar transplantasjonen. Symptomer kan være utslett på håndflatene og under føttene og sår i munnen, tarmen, lever, hud eller øynene, lungene, vagina og ledd. Det er svært vanlig å se en økning i hvite blodceller (leukocytose) og reduksjon i blodplater hos normale stamcelledonorere, hvilket reduserer blodets evne til å koagulere (trombocytopeni), dette vil bli overvåket av legen.

- **Svært vanlige bivirkninger** (sett hos flere enn 1 av 10 personer som tar Accofil):
  - oppkast
  - kvalme
  - uvanlig hårtap eller fortykning (alopesi)
  - tretthet
  - ømhet og hevelse i fordøyelseskanalen som går fra munnen til anus (betennelse i slimhinnene)
  - reduksjon av blodplater som reduserer blodets evne til å koagulere (trombocytopeni)
  - lavt antall røde blodceller (anemi)
  - feber (pyreksi)
  - hodepine
  - diaré

**Vanlige bivirkninger** (sett hos opptil 1 av 100 personer som tar Accofil):

- betennelse i lungene (bronkitt)
- øvre luftveisinfeksjon
- urinveisinfeksjon
- nedsatt matlyst
- søvnevansker (insomni)
- svimmelhet
- nedsatt følsomhet, spesielt i huden (hypoestesi)
- kribling eller nummenhet i hender eller føtter (parestesi)
- lavt blodtrykk (hypotensjon)
- høyt blodtrykk (hypertensjon)
- hoste
- opphosting av blod (hemoptyse)
- smerter i munnen og svelget (orofaryngeal smerte)
- neseblødning (epistakse)
- forstoppelse
- smerter i munnhulen
- forstørrelse av leveren (hepatomegali)
- utslett
- rødhet i huden (erytem)
- muskelrykninger
- smerter ved vannlating (dysuri)
- brystsmerter
- smerter
- generell svakhet (asteni)
- generell sykdomsfølelse (malaise)
- hevelse i hender og føtter (perifert ødem)
- økning i visse enzymer i blodet
- endringer i blodkjemien
- reaksjon på transfusjon

**Mindre vanlige bivirkninger** (sett hos opptil 1 av 1000 personer som bruker Accofil):

- økning i hvite blodceller (leukocytose)
- allergisk reaksjon (overfølsomhet)
- avvísning av transplantert benmarg (Graft versus Host-sykdom)
- høye nivåer av urinsyre i blodet, som kan forårsake urinsyregikt (hyperurikemi)
- leverskade forårsaket av blokkering i de små venene i leveren (venookklusiv sykdom)
- lungene fungerer ikke som de skal, hvilket fører til kortpustethet (respirasjonssvikt)
- hevelse og/eller væske i lungene (lungeødem)
- betennelse i lungene (interstitiell lungesykdom)
- unormale røntgenbilder av lungene (lungeinfiltrasjon)



- blødning fra lungene (pulmonær blødning)
- mangel på absorpsjon av oksygen i lungen (hypoksi)
- hudutslett med kuler (makulopapulært utslett)
- sykdom som gjør knoklene mindre tette, hvilket gjør dem svakere og mer porøse og øker sannsynligheten for brudd (osteoporose)
- reaksjon på injeksjonsstedet

**Sjeldne bivirkninger** (sett hos flere enn 1 av 10 000 personer som bruker Accofil):

- betennelse i hovedpulsåren (den store pulsåren som transporterer blod fra hjertet til kroppen), se avsnitt 2
- sterke smerter i knokler, bryst, mage eller ledd (sigdcellekrise)
- plutselig livstruende allergisk reaksjon (anafylaktisk reaksjon)
- smerter og hevelse i ledd, som ligner gikt (pseudogikt)
- en endring i hvordan kroppen regulerer væske i kroppen, som kan føre til oppblåsthet (væskevolumforstyrrelser)
- betennelse i blodkar i huden (kutan vaskulitt)
- plommefargede, hevede, smertefulle sår på lemmene og noen ganger i ansiktet og nakken med feber (Sweets sykdom)
- forverring av reumatoid artritt
- uvanlig endring i urin
- redusert bentetthet

Kontakt lege, sykepleier eller apotek dersom du får noen bivirkninger. Dette omfatter også bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte [via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Accofil**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på den ferdigfylte sprøyten etikett og eske etter utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C). Skal ikke fryses.

Sprøyten kan tas ut av kjøleskapet og oppbevares ved romtemperatur (ikke over 25 °C) i én enkelt tidsperiode som ender innenfor den merkede utløpsdatoen, opp til et maksimum på 15 dager. Etter denne tidsperioden skal produktet ikke legges tilbake i kjøleskapet, men kasseres.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytter esken for å beskytte mot lys.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager misfarging, uklarhet eller har partikler.

Ikke sett plastbeskyttelsen tilbake på brukte sprøyter, siden du ved et uhell kan stikke deg selv. Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

## **Sammensetning av Accofil**

- Virkestoff er filgrastim. Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 48 ME (480 mikrogram) filgrastim i 0,5 ml, tilsvarende 0,96 mg/ml
- Andre innholdsstoffer er eddiksyre, natriumhydroksid, sorbitol (E420), polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker.

## **Hvordan Accofil ser ut og innholdet i pakningen**

Accofil er en klar, fargeløs injeksjons-/ infusjonsvæske, oppløsning, i en ferdigfylt sprøyte merket med 1/40 trykte markeringer fra 0,1 ml til 1 ml på sprøytesylindren, med en injeksjonskanyle. Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 0,5 ml oppløsning.

Accofil er tilgjengelig i pakninger som inneholder 1, 3, 5, 7 og 10 ferdigfylte sprøyter, med eller uten påsatt og spritservietter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Spania

## **Tilvirker**

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

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polen

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

**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 / ES**

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

**FR**

Accord Healthcare France SAS

+33 3 20 40 17 70

**IT**

Accord Healthcare Limited

Tel: +39 02 94323700

## **Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert:**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>

### **Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:**

Accofil inneholder ikke konserveringsmidler. Med hensyn til mulig risiko for mikrobiell kontaminasjon er Accofil sprøyter bare til engangsbruk.

Utsiktet eksponering for frysetemperaturer i opptil 24 timer har ingen innvirkning på stabiliteten til Accofil. Ved eksponering i over 24 timer eller frysing mer enn én gang, skal Accofil IKKE brukes.

For forbedret sporbarhet av de granulocyttkolonistimulerende faktorene, må handelsnavnet (Accofil) og batch-nummeret til det administrerte produktet tydelig registreres i pasientjournalen.

Accofil skal ikke fortynnes i natriumklorid oppløsning. Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler unntatt dem som er angitt nedenfor. Fortynnet filgrastim kan adsorberes av glass og plastmaterialer unntatt hvis det er fortynnet som angitt nedenfor.

Hvis det er nødvendig, kan Accofil fortynnes i 5 % glukoseløsning. Fortynning til en endelig konsentrasjon på mindre enn 0,2 ME (2 µg) per ml anbefales ikke på noe tidspunkt.

Oppløsningen skal kontrolleres visuelt før bruk. Bare klar oppløsning uten partikler, skal brukes.

For pasienter som behandles med filgrastim som er fortynnet til konsentrasjoner under 1,5 ME (15 µg) per ml, bør det tilsettes humant serumalbumin (HSA) til en endelig konsentrasjon på 2 mg/ml. Eksempel: I et endelig injeksjonsvolum på 20 ml bør totaldoser med filgrastim på under 30 ME (300 µg) gis med 0,2 ml av 200 mg/ml (20 %) tilsatt humant serumalbumin

Når det fortynnes i 5 % glukoseoppløsning, er Accofil kompatibelt med glass og flere forskjellige plaststoffer, herunder PVC, polyolefin (en kopolymer til polypropylen og polyetylen) og polypropylen.

#### Etter fortynning

Kjemisk og fysisk stabilitet for den fortynnede infusjonsvæsken under bruk har blitt demonstrert i 24 timer ved 2 °C–8 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør oppløsningen brukes umiddelbart. Dersom den ikke brukes umiddelbart, har brukeren ansvar for oppbevaringstider og forhold før bruk, som normalt ikke skal være mer enn 24 timer ved 2 °C–8 °C, med mindre fortynningen har foregått under kontrollerte og godkjente aseptiske betingelser.

#### Bruk av den ferdigfylte sprøyten med nålebeskyttelse

Nålebeskyttelsen dekker nålen etter injeksjonen for å forhindre nålestikkskade. Dette påvirker ikke normal bruk av sprøyten. Trykk stemplet sakte og jevnt inn til hele dosen er tilført og det ikke er mulig å trykke stemplet lenger. Mens trykket opprettholdes på stemplet, fjernes sprøyten fra pasienten. Nålebeskyttelsen dekker nålen når stemplet slippes.

#### Bruk av den ferdigfylte sprøyten uten nålebeskyttelse

Administrer dosen i samsvar med standardprotokollen.

#### Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.