

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Accofil 30 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning, i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml lösning innehåller 60 miljoner enheter (ME) (motsvarande 600 mikrogram [μg]) filgrastim.

En förfylld spruta innehåller 30 ME (motsvarande 300 mikrogram) filgrastim i 0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning.

Filgrastim är ett rekombinant metionyl human granulocytkolonistimulerande faktor som produceras i *Escherichia coli* (BL21) med rekombinant DNA-teknik.

Hjälpämne med känd effekt:

En ml lösning innehåller 50 mg sorbitol (E420)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Accofil är indicerad för att reducera durationen av neutropeni och incidensen av febril neutropeni hos patienter som behandlas med etablerade cytostatika för malignitet (med undantag för kronisk myeloisk leukemi och myelodysplasi) och för att reducera durationen av neutropeni hos patienter som genomgår myeloablative terapi följt av benmärgstransplantation och som bedöms utsättas för ökad risk av förlängd allvarlig neutropeni. Säkerheten och effekten av Accofil är likvärdig hos vuxna och barn som behandlats med cytostatika.

Accofil är indicerad för mobilisering av perifera stamceller (PBPC).

Hos patienter, barn och vuxna, med allvarlig kongenital, cyklisk eller idiopatisk neutropeni med ett absolut neutrofilantal (ANC) på $\leq 0,5 \times 10^9/l$, och en anamnes på allvarliga eller återkommande infektioner, är långvarig administrering av Accofil avsett för att öka neutrofilantalet och för att minska incidensen och varaktigheten av infektionsrelaterade händelser.

Accofil är indicerad vid behandling av persisterande neutropeni (ANC mindre än eller lika med $1,0 \times 10^9/l$) hos patienter med avancerad hiv-infektion för att minska risken för bakteriella infektioner när andra alternativ för att behandla neutropeni är olämpliga.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Accofil bör endast ske i samarbete med en onkologisk/hematologisk klinik som har erfarenhet av behandling med granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF) och som har tillgång till nödvändiga diagnostiska hjälpmedel. Mobilisering och aferes bör utföras i samarbete med en onkologisk/hematologisk klinik med godtagbar erfarenhet inom detta område och där kontroll av utbytet av hematopoetiska stamceller kan utföras på ett korrekt sätt.

Dosering

Etablerad cytotoxisk kemoterapi

Rekommenderad dos av filgrastim är 0,5 ME/kg/dag (5 mikrogram/kg/dag). Den första dosen Accofil ska ges tidigast 24 timmar efter avslutad cytotoxisk kemoterapi. I randomiserade kliniska studier har subkutan dos på 230 mikrogram/m²/dag (4,0 till 8,4 mikrogram/kg/dag) använts.

Daglig dosering av filgrastim bör fortsätta till dess att förväntat nadir för neutrofila granulocyter har passerats och antalet neutrofila granulocyter har normaliserats. Efter etablerad kemoterapi av solida tumörer, lymfom och lymfoida leukemier förväntas behandlingstiden för att uppfylla dessa kriterier vara upp till 14 dagar. Efter induktions- och konsolideringsbehandling av akut myeloisk leukemi kan behandlingstiden vara avsevärt längre (upp till 38 dagar) beroende på typ, dos och schema för den aktuella cytotoxiska kemoterapin.

Hos patienter som får cytotoxisk kemoterapi ses en kortvarig ökning av antalet neutrofila granulocyter 1-2 dagar efter påbörjad filgrastimbehandling. För ett bestående behandlingssvar bör filgrastimbehandlingen dock inte avbrytas innan förväntat nadir har passerats och antalet neutrofila granulocyter har normaliserats. Filgrastimbehandlingen bör inte avbrytas i förtid, d.v.s. före tiden för förväntat nadir.

Hos patienter behandlade med myeloablativ terapi följt av benmärgstransplantation

Rekommenderad startdos av filgrastim är 1,0 ME/kg/dag (10 mikrogram/kg/dag). Den första dosen av filgrastim ska administreras minst 24 timmar efter cytotoxiska kemoterapi och minst 24 timmar efter benmärgsinfusion.

När nadir för neutrofila granulocyter har passerats, ska den dagliga dosen filgrastim titreras mot neutrofilsvaret enligt följande:

Antal neutrofila granulocyter	Dosjustering av filgrastim
> 1,0 x 10 ⁹ /l 3 dagar i följd	Sänk till 0,5 ME (5 µg)/kg/dag
Därefter, om ANC förblir > 1,0 x 10 ⁹ /l ytterligare 3 dagar i följd	Sätt ut filgrastim
Om ANC sjunker till < 1,0 x 10 ⁹ /l under behandlingsperioden bör filgrastimdosen höjas igen enligt stegen ovan	

ANC = absolut antal neutrofila granulocyter

För mobilisering av perifera stamceller (PBPC)

Hos patienter som genomgår myelosuppressiv eller myeloablativ terapi följt av autolog PBPC-transplantation

Rekommenderad dos av filgrastim vid mobilisering av perifera stamceller med enbart filgrastim är 1,0 ME (10 µg)/kg/dag 5-7 dagar i följd. Tidpunkt för leukaferes: 1 eller 2 leukafereser dag 5 och 6 är ofta tillräckligt. Under andra omständigheter kan ytterligare leukafereser vara nödvändiga. Dosering av filgrastim bör fortsätta till den sista leukaferesen.

Rekommenderad dos filgrastim vid mobilisering av perifera stamceller efter myelosuppressiv kemoterapi är 0,5 ME (5 µg)/kg/dag given dagligen från den första dagen efter avslutad kemoterapi till dess att förväntat nadir för neutrofila granulocyter har passerats och antalet neutrofila granulocyter har normaliserats. Leukaferes bör utföras under den period då ANC ökar från $< 0,5 \times 10^9/l$ till $> 5,0 \times 10^9/l$. För patienter som inte fått omfattande kemoterapi är ofta en leukaferes tillräcklig. Under andra omständigheter rekommenderas ytterligare leukafereser.

För mobilisering av perifera stamceller hos friska donatorer före allogen PBPC-transplantation

För mobilisering av perifera stamceller hos friska donatorer bör filgrastim ges med en dos av 1,0 ME (10 µg)/kg/dag 4 till 5 dagar i följd. Leukaferes bör påbörjas dag 5 och fortsätta till dag 6 om det behövs för att samla 4×10^6 CD34⁺ celler/kg av mottagarens kroppsvikt.

Hos patienter med allvarlig kronisk neutropeni (SCN)

Medfödd neutropeni:

Rekommenderad startdos är 1,2 ME (12 µg)/kg/dag som en engångsdos eller uppdelad på flera doser.

Idiopatisk eller cyklisk neutropeni:

Rekommenderad startdos är 0,5 ME (5 µg)/kg/dag som en engångsdos eller uppdelad på flera doser.

Dosjusteringar: Filgrastim bör ges dagligen som en subkutan injektion till dess att antalet neutrofila granulocyter har uppnått och kan upprätthållas över $1,5 \times 10^9/l$. När svar på behandlingen erhållits bör minsta effektiva dos som krävs för att upprätthålla denna nivå fastställas. Daglig långtidsbehandling krävs för att upprätthålla ett adekvat antal neutrofila granulocyter. Efter en till två veckors behandling kan startdosen dubblas eller halveras beroende på patientens svar. Därefter kan dosen justeras individuellt varje eller varannan vecka för att upprätthålla det genomsnittliga antalet neutrofila granulocyter mellan $1,5 \times 10^9/l$ och $10 \times 10^9/l$. En snabbare dosökning kan övervägas hos patienter med allvarliga infektioner. 97% av de patienter som svarade på behandlingen i kliniska studier hade ett komplett svar vid doser på $\leq 24 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dag}$. Den långsiktiga säkerheten vid administrering av filgrastim i doser över $24 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dag}$ hos patienter med SCN har inte fastställts.

Hos patienter med hiv-infektion

För att upphäva neutropeni:

Rekommenderad startdos filgrastim är 0,1 ME (1 µg)/kg/dag, med titrering upp till maximalt 0,4 ME (4 µg)/kg/dag tills ett normalt antal neutrofila granulocyter har uppnåtts och kan upprätthållas ($\text{ANC} > 2,0 \times 10^9/l$). I kliniska studier, svarade mer än 90 % av patienterna på dessa doser med upphävd neutropeni i median på 2 dagar.

För ett litet antal patienter ($< 10 \%$) krävdes doser på upp till 1,0 ME (10 µg)/kg/dag för att upphäva neutropeni.

För att upprätthålla normalt antal neutrofila granulocyter:

När neutropenin är upphävd bör minsta effektiva dos för att upprätthålla ett normalt antal neutrofila granulocyter fastställas. Initial dosjustering till 30 ME (300 µg)/dag varannan dag rekommenderas. Beroende på patientens ANC kan ytterligare dosjustering vara nödvändig för att upprätthålla antalet neutrofila granulocyter $> 2,0 \times 10^9/l$. I kliniska studier krävdes doser på 30 ME (300 µg)/dag 1-7 dagar i veckan för att upprätthålla $\text{ANC} > 2,0 \times 10^9/l$ med en doseringsfrekvens i median på 3 dagar i veckan. Långtidsbehandling kan krävas för att upprätthålla $\text{ANC} > 2,0 \times 10^9/l$.

Äldre

Kliniska studier med filgrastim har inkluderat ett litet antal äldre patienter, men särskilda studier har inte utförts på denna grupp och därför kan inga specifika dosrekommendationer ges.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Studier med filgrastim till patienter med svårt nedsatt njur- eller leverfunktion visar att det har en farmakokinetisk och farmakodynamisk profil som är likartad den hos friska personer. Dosjustering krävs inte i dessa fall.

Pediatrika patienter med SCN eller cancer

65 % av patienterna som ingått i kliniska studier avseende SCN var under 18 år. Effekten av behandlingen hos denna åldersgrupp vilken främst omfattade patienter med kongenital neutropeni var påtaglig. Det fanns inga skillnader i biverkningsprofil hos barn som behandlats för allvarlig kronisk neutropeni.

Data från kliniska studier med pediatrika patienter indikerar att säkerhet och effekt av filgrastim är densamma för vuxna och barn som får cytotoxisk kemoterapi.

Doseringsrekommendationer till pediatrika patienter är desamma som för vuxna som får myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi.

Administreringssätt

Etablerad cytotoxisk kemoterapi

Filgrastim kan ges som daglig subkutan injektion eller alternativt som daglig intravenös infusion utspädd i glukos 50 mg/ml (5 %) lösning under 30 minuter. För ytterligare anvisningar om spädning före administrering, se avsnitt 6.6. Subkutan administrering föredras i de flesta fall. En studie med administrering av en engångsdos gav viss evidens för att intravenös tillförsel kan förkorta effektdurationen. Den kliniska relevansen av dessa fynd vid upprepad dosering är oklar. Administreringssätt ska väljas med utgångspunkt från individuella kliniska omständigheter.

Patienter behandlade med myeloablativ terapi följt av benmärgstransplantation

Filgrastim ges som intravenös korttidsinfusion under 30 minuter eller som subkutan eller intravenös kontinuerlig infusion under 24 timmar, i båda fallen utspädd med 20 ml glukoslösning 50 mg/ml (5 %). För ytterligare anvisningar om spädning med glukos 50 mg/ml (5 %) lösning före administrering, se avsnitt 6.6.

Hos patienter med mobilisering av perifera stamceller

Filgrastim för mobilisering av perifera stamceller när det används som enda läkemedel:
Filgrastim kan ges som en 24 timmars subkutan kontinuerlig infusion eller subkutan injektion. För infusioner ska filgrastim spädas i 20 ml 5 % glukoslösning (se avsnitt 6.6).

Filgrastim för mobilisering av perifera stamceller när det ges efter myelosuppressiv kemoterapi:
Filgrastim ska ges som en subkutan injektion.

För mobilisering av perifera stamceller hos friska donatorer före allogen PBPC-transplantation

Filgrastim ska ges som en subkutan injektion.

Hos patienter med SCN

Medfödd, idiopatisk eller cyklisk neutropeni: Filgrastim ska ges som en subkutan injektion.

Patienter med hiv-infektion

För att upphäva neutropeni och underhålla normalt antal neutrofila granulocyter hos patienter med hiv-infektion, ges filgrastim subkutant.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar och försiktighet för olika indikationer

Filgrastim ska inte användas för att öka dosen av cytotoxiskt kemoterapi utöver fastställda doseringsanvisningar.

Filgrastim ska inte ges till patienter med svår medfödd neutropeni som utvecklar leukemi eller uppvisar tecken på att leukemi är under utveckling.

Överkänslighet

Överkänslighet, däribland anafylaktiska reaktioner, som uppträtt vid den inledande eller efterföljande behandlingar har rapporterats hos patienter som behandlats med filgrastim. Behandlingen med filgrastim ska avslutas permanent hos patienter med kliniskt signifikant överkänslighet. Ge inte filgrastim till patienter som tidigare har drabbats av överkänslighet mot filgrastim eller pegfilgrastim.

Immunogenicitet

Som för alla terapeutiska proteiner finns en risk för immunogenicitet. Förekomsten av antikropps bildning mot filgrastim är i allmänhet låg. Bindande antikroppar förekommer som förväntat med alla biologiska läkemedel, men de har i dagsläget inte förknippats med neutraliserande aktivitet.

Försiktighet hos patienter med akut myeloisk leukemi (AML)

Malign celltillväxt

G-CSF kan främja tillväxt av myeloiska celler *in vitro* och liknande effekter kan också ses hos vissa icke-myeloiska celler *in vitro*.

Myelodysplastiskt syndrom eller kronisk myeloisk leukemi

Säkerheten och effekten av filgrastim till patienter med myelodysplastiskt syndrom eller kronisk myeloisk leukemi har inte fastställts. Filgrastim är därför inte indicerat vid dessa tillstånd. Särskild försiktighet bör iaktas för att skilja diagnosen blasttransformation vid kronisk myeloisk leukemi från akut myeloisk leukemi.

Akut myeloisk leukemi

Med tanke på att säkerhets- och effektdata är begränsade för patienter med sekundär AML bör försiktighet iaktas vid administrering av filgrastim. Säkerheten och effekten av filgrastim hos *de novo* AML patienter < 55 år med god cytogenetik [t (8;21), t (15;17) och inv (16)] har inte fastställts.

Övrig försiktighet

Osteoporos

Monitorering av skelettdensiteten kan vara indicerat hos patienter som har underliggande osteoporotiska skelettsjukdomar och genomgår kontinuerlig behandling med filgrastim i mer än 6 månader.

Pulmonella biverkningar

Pulmonella biverkningar, framförallt interstitiell pneumoni, har rapporterats efter administrering av G-CSF. Risken kan vara större hos patienter som nyligen haft lunginfiltrat eller pneumoni. Debut av pulmonella symtom såsom hosta, feber och dyspné i kombination med radiologiska tecken på lunginfiltrat eller nedsatt lungfunktion kan vara begynnande tecken på akut andnödssyndrom hos vuxna (ARDS). I dessa fall bör filgrastim sättas ut och lämplig behandling ges.

Kapillärläckagesyndrom

Kapillärläckagesyndrom har rapporterats efter granulocytolonistimulerande faktor administration, och kännetecknas av lågt blodtryck, hypoalbuminemi, ödem och hemokoncentration. Patienter som utvecklar symtom på kapillärläckagesyndrom bör noga övervakas och får standard symtomatisk behandling, vilket kan innefatta ett behov av intensivvård (se sektion 4.8).

Glomerulonefrit

Glomerulonefrit har rapporterats hos patienter som får filgrastim eller pegfilgrastim. I allmänhet går glomerulonefrit tillbaka efter en sänkning av dosen eller utsättning av filgrastim eller pegfilgrastim. Kontroller av urinprover rekommenderas.

Försiktighet hos cancerpatienter

Splenomegali och mjältruftur

Mindre vanliga fall av splenomegali och mjältruftur har rapporterats efter administrering av filgrastim. Några fall av mjältruftur ledde till dödsfall. Patienter som får filgrastim och drabbas av smärta i övre vänstra delen av buken och/eller skulderbladets spets ska kontrolleras för förstörd mjälte eller mjältruftur. Dosreduceringar av filgrastim har observerats bromsa eller stoppa progressionen av mjälteförstoring hos patienter med svår kronisk neutropeni och hos 3 % av patienterna krävdes splenektomi.

Leukocytos

Leukocytvärden på $100 \times 10^9/l$ eller högre har observerats hos färre än 5% av de patienter som har behandlats med högre filgrastimdoser än 0,3 ME/kg/dag ($3 \mu g/kg/dag$). Inga biverkningar som direkt kan tillskrivas denna grad av leukocytos har rapporterats. Med tanke på de potentiella risker som är förenade med svår leukocytos bör dock leukocytantalet kontrolleras regelbundet under behandling med filgrastim. Om antalet leukocyter överstiger $50 \times 10^9/l$ efter förväntat nadir bör filgrastim sättas ut omedelbart. När filgrastim används för mobilisering av perifera stamceller bör dock behandlingen avbrytas eller dosen minskas när leukocytantalet ökar till $> 70 \times 10^9/l$.

Risker i samband med ökade kemoterapidoser

Särskild försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter som får höga kemoterapidoser eftersom förbättrade tumörresultat inte har visats och ökade doser av kemoterapeutiska medel kan leda till ökad toxicitet, inklusive kardiella, pulmonella, neurologiska och dermatologiska effekter (se produktinformationen för respektive kemoterapeutiskt medel som används).

Effekter av kemoterapi på erythrocyter och trombocyter

Behandling med enbart filgrastim förhindrar inte trombocytopeni och anemi orsakad av myelosuppressiv kemoterapi. På grund av möjligheten att högre kemoterapidoser (d.v.s. fulldos enligt det ordinerade doseringsschemat) ges, kan patienten löpa ökad risk att utveckla trombocytopeni och anemi. Regelbunden kontroll av trombocytantal och hematokritvärde rekommenderas. Särskild försiktighet bör iaktas vid administrering av kemoterapeutiska medel, ensamma eller i kombination, som är kända för att orsaka svår trombocytopeni.

Användning av perifera stamceller mobiliserade med filgrastim har visats reducera graden och durationen av den trombocytopeni som följer av myelosuppressiv eller myeloablativ kemoterapi.

Övrig försiktighet

Effekterna av filgrastim hos patienter med avsevärt reducerat antal myeloiska stamceller har inte studerats. Filgrastim verkar primärt på neutrofila prekursorer så att ett förhöjt antal neutrofila granulocyter erhålls. Därför kan neutrofilsvaret vara nedsatt hos patienter med reducerat antal prekursorer (t.ex. de som behandlats med omfattande strålbehandling eller kemoterapi eller har tumörfiltrat i benmärgen).

Vaskulära rubbningar, däribland venocklusiv sjukdom och vätskevolymrubbningar, har rapporterats hos patienter som fått högdos kemoterapi följt av transplantation.

Det har förekommit rapporter om transplantat-mot-värdsjukdom (GvHD) och dödsfall hos patienter som fått G-CSF efter allogen benmärgstransplantation (se avsnitt 4.8 och 5.1).

En ökad hematopoetisk aktivitet i benmärgen vid behandling med tillväxthormoner har kopplats till övergående abnorm benscanning. Detta bör beaktas vid tolkning av resultaten av bildundersökningar av skelettet.

Försiktighet hos patienter som genomgår mobilisering av perifera stamceller

Mobilisering av perifera stamceller

Det finns inga prospektivt randomiserade jämförelser av de två rekommenderade mobiliseringsmetoderna (enbart filgrastim eller i kombination med myelosuppressiv kemoterapi) i samma patientpopulation. Graden av variation mellan enskilda patienter och mellan laboratorieanalyser av CD34⁺ celler innebär att det är svårt att göra en direkt jämförelse mellan olika studier. Det är därför svårt att rekommendera en optimal metod. Valet av mobiliseringsmetod bör övervägas i relation till de övergripande målen med behandlingen för den enskilda patienten.

Tidigare exponering för cytotoxiska medel

Patienter som har genomgått mycket omfattande myelosuppressiv behandling uppvisar eventuellt inte tillräcklig mobilisering av perifera stamceller för att åstadkomma rekommenderat minimiutbyte ($2,0 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg) eller påskyndad trombocytnormalisering i samma grad.

Vissa cytotoxiska medel uppvisar särskild toxicitet på den hematopoetiska stamcellspoolen och kan därför påverka mobiliseringen negativt. Substanser som melfalan, karmustin (BCNU) och karboplatin, administrerade under långa perioder före försök till stamcellsmobilisering, kan minska stamcellsutbytet. Administrering av melfalan, karboplatin eller BCNU tillsammans med filgrastim har däremot visats sig vara effektivt för mobilisering av stamceller. När PBPC-transplantation förutses, bör mobiliseringen av stamceller läggas in tidigt i patientens behandlingsplan. Hos dessa patienter bör särskild uppmärksamhet ägnas åt antalet mobiliserade stamceller före administrering av högdoskemoterapi. Om utbytet är otillräckligt enligt ovanstående kriterier, bör andra behandlingsalternativ som inte kräver stöd i form av stamceller övervägas.

Bestämning av stamcellsutbytet

Vid bestämning av antalet perifera stamceller som skördats hos patienter behandlade med filgrastim bör kvantifieringsmetoden ägnas särskild uppmärksamhet. Resultaten av flödescytopetrianalyser av CD34⁺-celler varierar beroende på den exakta metod som används och därför måste rekommendationer om värden som är baserade på studier i andra laboratorier tolkas med försiktighet.

Statistisk analys av förhållandet mellan det antal CD34⁺-celler som återförs till patienten och hur snabbt trombocyttallet normaliseras efter högdoskemoterapi visar på ett komplext men kontinuerligt samband.

Det rekommenderade minimiutbytet på $\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg baseras på publicerad erfarenhet som har resulterat i adekvat hematologisk återhämtning. Ett utbyte som är högre än detta minimum anses höra samman med snabbare återhämtning, ett lägre med långsammare återhämtning.

Försiktighet hos friska donatorer som genomgår mobilisering av perifera stamceller

Mobilisering av perifera stamceller ger inte någon direkt klinisk fördel hos friska donatorer och bör endast övervägas med tanke på allogen stamcellstransplantation.

Mobilisering av perifera stamceller bör endast övervägas hos donatorer som uppfyller kliniska och laboratoriemässiga kriterier för stamcellsdonation. Hematologiska värden och infektionssjukdomar bör ägnas särskild uppmärksamhet. Säkerhet och effekt för filgrastim har inte utvärderats hos friska donatorer under 16 år eller över 60 år.

Trombocytopeni

Mycket vanliga fall av trombocytopeni har rapporterats bland patienter som får filgrastim.

Trombocytantalet ska därför kontrolleras regelbundet.

Övergående trombocytopeni (trombocytal < $100 \times 10^9/l$) efter filgrastimbehandling och leukaferes observerades hos 35% av de studerade personerna. Bland dessa rapporterades två fall med trombocytal < $50 \times 10^9/l$ som tillskrevs leukaferesen. Om fler än en leukaferes krävs, bör särskild uppmärksamhet ägnas åt donatorer med trombocytal < $100 \times 10^9/l$ före leukaferes; generellt bör aferes inte utföras vid trombocytal < $75 \times 10^9/l$.

Leukaferes bör inte utföras hos donatorer som behandlas med antikoagulantia eller som har kända defekter i hemostasen. Administrering av filgrastim bör avbrytas eller dosen minskas när antalet leukocyter ökar till > $70 \times 10^9/l$. Donatorer som behandlas med G-CSF för mobilisering av perifera stamceller bör kontrolleras tills hematologiska värden har normaliserats.

Övergående cytogena förändringar har observerats hos friska donatorer efter användning av G-CSF. Dessa förändringars betydelse är okänd. Långtidsuppföljning av säkerheten hos donatorer pågår. En risk för aktivering av en malign myeloisk klon kan dock inte uteslutas. Det rekommenderas att aferescentrum utför en systematisk registrering och följer stamcellsdonatorer i minst 10 år för att säkerställa uppföljning av långsiktig säkerhet.

Vanliga men normalt asymtomatiska fall av splenomegali och mindre vanliga fall av mjältruftur har rapporterats hos friska donatorer och patienter efter behandling med G-CSF-preparat. Några fall av mjältruftur har haft dödlig utgång. Mjälterns storlek ska därför kontrolleras noggrant (t.ex. klinisk undersökning, ultraljud). En diagnos på mjältruftur bör övervägas hos donatorer och/eller patienter som rapporterar vänstersidig smärta i övre buken eller vid skulderbladsspetsen.

Hos friska donatorer har dyspné rapporterats som vanligt och andra pulmonella biverkningar (hemoptys, lungblödning, lunginfiltrat lunga, och hypoxi) rapporterats i mindre vanliga fall. Vid misstänkta eller bekräftade pulmonella biverkningar ska utsättande av filgrastimbehandlingen övervägas och lämplig medicinsk behandling ges.

Försiktighet hos mottagare av allogena perifera stamceller mobiliserade med filgrastim

Nuvarande data tyder på att immunologiska interaktioner mellan det allogena PBPC-transplantatet och mottagaren kan vara förenade med en ökad risk för akut och kronisk GvHD jämfört med benmärgstransplantation.

Försiktighet hos patienter med SCN

Blodbild

Vanliga fall av trombocytopeni har rapporterats bland patienter som får filgrastim. Trombocyttalet bör kontrolleras noggrant, särskilt under de första behandlingsveckorna med filgrastim. Tillfälligt behandlingssuppehåll eller dosreducering av filgrastim bör övervägas hos patienter som utvecklar trombocytopeni, d.v.s. ett konsekvent trombocytal < $100\,000/mm^3$.

Andra förändringar i blodbildens som kräver noggrann kontroll av antalet blodkroppar förekommer,

bland annat anemi och övergående ökning av myeloiska stamceller.

Övergång till leukemi eller myelodysplastiskt syndrom

Särskild försiktighet bör iaktas vid SCN-diagnoser för att skilja dem från andra hematopoetiska rubbningar, såsom aplastisk anemi, myelodysplasi och myeloisk leukemi. Fullständig blodkroppsräkning med differential- och trombocyträkning och utredning av benmärgsmorfologi och karyotyp bör utföras före behandling.

Frekvensen av myelodysplastiska syndrom (MDS) eller leukemi var låg (ca 3%) vid kliniska prövningar på patienter med SCN som behandlats med filgrastim. Denna observation har bara gjorts hos patienter med medfödd neutropeni. MDS och leukemier är naturliga komplikationer till sjukdomen och sambandet med filgrastimbehandling är osäkert. En subgrupp om cirka 12 % av patienterna med normal cytogenetik vid baslinjen utvecklade senare abnormiteter, däribland monosomi 7, vid upprepad rutinkontroll. Om patienter med SCN utvecklar abnorm cytogenetik bör nyttan av fortsatt filgrastimbehandling vägas noga mot riskerna; filgrastim bör sättas ut vid utveckling av MDS eller leukemi. Det är för närvarande oklart om långtidsbehandling av patienter med SCN predisponerar dessa patienter för övergång till cytogenetiska avvikelser, MDS eller leukemi. Regelbunden morfologisk och cytogenetisk benmärgsundersökning hos patienterna rekommenderas (ungefär var 12:e månad).

Övrig försiktighet

Orsaker till övergående neutropeni, såsom virusinfektioner, bör uteslutas.

Fall av splenomegali har rapporterats som mycket vanliga och fall av mjältruftur har rapporterats som vanliga efter administrering av filgrastim. Patienter som får filgrastim och drabbas av smärta i övre vänstra delen av buken och/eller skulderbladets spets ska kontrolleras för förstörd mjälte eller mjältruftur.

Splenomegali är en direkt effekt av behandling med filgrastim. Palpabel splenomegali dokumenterades hos trettioen procent (31 %) av patienterna i studier. Volymökningar, mätta med röntgen, förekom tidigt under behandling med filgrastim och tenderade att plana ut senare under behandlingen. Dossänkningar observerades bromsa eller stoppa progressionen av mjältförstoring och hos 3 % av patienterna krävdes splenektomi. Mjältens storlek bör utvärderas regelbundet. Palpation av buken bör vara tillräckligt för att upptäcka en onormal ökning av mjältens volym.

Hematuri var vanligt och proteinuri förekom hos ett litet antal patienter. Regelbunden urinanalys bör utföras för att kontrollera denna biverkning.

Säkerhet och effekt för nyfödda och patienter med autoimmun neutropeni har inte fastställts.

Försiktighet hos patienter med hiv-infektion

Vanliga fall av splenomegali har rapporterats efter administrering av filgrastim. Patienter som får filgrastim och drabbas av smärta i övre vänstra delen av buken och/eller skulderbladets spets ska därför kontrolleras för förstörd mjälte eller mjältruftur.

Blodbild

ANC bör kontrolleras noggrant, särskilt under de första behandlingsveckorna med filgrastim. En del patienter kan svara mycket snabbt på den första dosen filgrastim med en avsevärd ökning av antalet neutrofila granulocyter. ANC bör kontrolleras dagligen under de första 2 till 3 dagarna med administrering av filgrastim. Därefter bör ANC kontrolleras minst två gånger per vecka under de första två veckorna och därefter en gång per vecka eller en gång varannan vecka vid underhållsbehandling. Vid oregelbunden dosering av 30 ME (300 mikrogram) filgrastim per dag kan stora variationer av patientens ANC förekomma över tid. För att bestämma patientens dal- eller nadir-ANC rekommenderas att ett blodprov tas för mätning av ANC omedelbart före en planerad dos

av filgrastim.

Risk i samband med ökade doser av myelosuppressiva läkemedel

Behandling med enbart filgrastim förhindrar inte trombocytopeni och anemi orsakad av myelosuppressiva läkemedel. Möjligheten att få högre doser eller ett större antal av dessa läkemedel tillsammans med filgrastimbehandling innebär att patienten kan löpa ökad risk att utveckla trombocytopeni och anemi. Regelbunden kontroll av blodbildens rekommenderas (se ovan).

Infektioner och maligniteter som orsakar myelosuppression

Neutropeni kan orsakas av benmärgsinfiltrerande opportunistiska infektioner, såsom komplex av *Mycobacterium avium*, eller maligniteter, såsom lymfom. Hos patienter med känd benmärgsinfiltrerande infektion eller malignitet ska behandling av den bakomliggande orsaken övervägas som komplement till administrering av filgrastim för behandling av neutropeni. Effekterna av filgrastim på neutropeni som orsakats av benmärgsinfiltrerande infektion eller malignitet är inte helt fastställda.

Försiktighet hos patienter med sicklecelltrait och sicklecellsjukdom

Sicklecellkriser, i vissa fall med dödlig utgång, har rapporterats vid användning av filgrastim till patienter med sicklecelltrait eller sicklecellsjukdom. Användning av filgrastim till patienter med sicklecelltrait eller sicklecellanemi ska övervägas med försiktighet av läkare och endast ske efter noggrann utvärdering av potentiella risker och fördelar.

Samtliga patienter

Accofil innehåller sorbitol (E420) som hjälpämne med en koncentration på 50 mg/ml. Patienter med följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: fruktosintolerans.

Den förfyllda sprutans nålskydd innehåller torrt naturgummi (ett latexderivat) som kan framkalla allergiska reaktioner.

För att förbättra spårbarheten hos granulocytolonistimulerande faktorer (G-CSF) ska produktnamnet på den administrerade produkten tydligt anges i patientjournalen.

Aortit har rapporterats hos friska personer och cancerpatienter efter administrering av G-CSF. De upplevda symtomen inbegriper feber, buksmärta, sjukdomskänsla, ryggsmärta och ökade inflammatoriska markörer (t.ex. C-reaktivt protein och antalet vita blodkroppar). I de flesta fall diagnostiserades aortit med hjälp av datortomografi och gick i allmänhet över efter utsättning av G-CSF. Se även avsnitt 4.8.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Säkerhet och effekt för filgrastim givet samma dag som myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi har inte fastställts definitivt. Med tanke på snabbt delande myeloiska cellers känslighet för myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi rekommenderas inte användning av filgrastim under perioden från 24 timmar före till 24 timmar efter kemoterapi. Preliminära resultat från ett litet antal patienter som behandlades samtidigt med filgrastim och 5-fluorouracil visar att svårighetsgraden av neutropeni kan förvärras.

Möjliga interaktioner med andra hematopoetiska tillväxtfaktorer och cytokiner har ännu inte undersökts i kliniska studier.

Eftersom litium gynnar frisättningen av neutrofila granulocyter, är det troligt att litium potentierar effekten av filgrastim. Även om denna interaktion inte har undersökts formellt, finns det ingen evidens för att en sådan interaktion är skadlig.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsade data från användningen av filgrastim till gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter. Ökad förekomst av embryoförlust har observerats hos kaniner vid doser som är många gånger högre än vid klinisk exponering samt vid toxicitet hos modern (se avsnitt 5.3). Rapporter från litteraturen har påvisat övergång av filgrastim till placentan hos gravida kvinnor.

Filgrastim rekommenderas inte under graviditet.

Amning

Det är okänt om filgrastim/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med filgrastim efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Filgrastim påverkade inte reproduktionsförmågan eller fertiliteten hos hanråttor eller honråttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Accofil kan ha mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Yrsel kan uppkomma efter administrering av Accofil (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av biverkningsprofilen

De allvarligaste biverkningar som kan uppkomma under behandling med filgrastim inkluderar anafylaktisk reaktion, allvarliga pulmonella biverkningar (inklusive interstitiell pneumoni och ARDS), kapillärläckagesyndrom, svår splenomegali/mjältruftur, övergång till myelodysplastiskt syndrom eller leukemi hos SCN-patienter, GvHD hos patienter som får allogen benmärgstransplantation eller transplantation av perifera stamceller och sicklecellkris hos patienter med sicklecellsjukdom.

De vanligaste rapporterade biverkningarna är feber, muskuloskeletal smärta (som inkluderar skelettsmärta, ryggsmärta, artralgi, myalgi, smärta i extremiteter, muskuloskeletal smärta, muskuloskeletal bröstsmärta, nacksmärta), anemi, kräkningar och illamående. I kliniska studier på cancerpatienter var muskuloskeletal smärta lätt eller måttlig hos 10 % och svår hos 3 % av patienterna.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Data i tabellerna nedan beskriver biverkningar rapporterade i kliniska prövningar och spontana rapporter. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Bedömningen av biverkningar baseras på följande frekvenser:

Mycket vanliga: $\geq 1/10$

Vanliga: $\geq 1/100$ till $< 1/10$

Mindre vanliga: $\geq 1/1,000$ till $< 1/100$

Sällsynta: $\geq 1/10,000$ till $< 1/1,000$

Mycket sällsynta: $< 1/10,000$

Inte känd: kan inte beräknas från tillgängliga data.

MedDRA organsystemklass	Biverkning					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni Anemi ^c	Splenomegali ^a Minskning av hemoglobin ^c	Leukocytos ^a	Mjältruftur ^a Sicklecellan emi med kris		
Immunsystemet			Transplantat- mot- värdssjukdom ^b Läkemedels- överkänsligh et ^a Överkänslig- het		Anafylaktisk reaktion	
Metabolism och nutrition		Minskad aptit ^c Förhöjd halt av laktatdehydrog enas i blodet	Hyperuri- kemi Förhöjd halt av urinsyra i blodet		Minskad halt av glukos i blodet Pseudogikt ^a (kondro- kalcinos) Vätske- volym- rubbnings	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk ^a	Yrsel Hypestes Parestesi				
Blodkärl		Hypotoni Hypertoni	Venocklusiv sjukdom ^d	Kapillärläck agesyndrom ^a ,Aortit		
Psykiska störningar		Insomnia				
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hemoptys ^c Dyspné Hosta ^a Orofaryngeal smärta ^{a,e} Epistaxis	Akut andnödssynd rom ^a Andningssvi kt ^a Lungödem ^a Interstitiell lungsjukdom ^a Lunginfiltrati			

MedDRA organsystemklass	Biverkning					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
			on ^a Lungblödning Hypoxi			
Magtarmkanalen	Diarré ^{a,e} Kräkning ^{a,e} Illamående ^a	Förstoppning ^c Oral smärta				
Lever och gallvägar		Förhöjd halt av alkaliskt fosfatas i blodet Hepatomegali	Förhöjt gammagluta myltransferas Förhöjd halt av aminotransfe ras			
Hud och subkutan vävnad	Alopeci ^a	Utslag ^a Erytem	Makulopapul öst utslag	Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatos) Kutan vaskulit ^a		
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskuloskelet al smärta ^c	Muskelspasms er	Osteoporos	Minskad bentäthet Förvärrad reumatoid artrit		
Njurar och urinvägar		Dysuri Hematuri	Proteinuri	Urin- avvikelser Glomerulon efrit		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsst ället	Trötthet ^a Slemhinneinflam mation ^a Pyrexia	Bröst-smärta ^a Asteni ^a Smärta ^c Sjukdomskänsl a Perifert ödem ^c	Reaktion vid injektionsstäl let			
Skador och		Transfusionsre				

MedDRA organsystemklass	Biverkning					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
förgiftningar och behandlingskomplikationer		aktion ^c				
Infektioner och infestationer		Sepsis Bronkit Övre luftvägsinfektion Urinvägsinfektion				

^aSe avsnitt 4.8, Beskrivning av utvalda biverkningar

^bDet har förekommit rapporter om GvHD och dödsfall hos patienter efter allogen benmärgstransplantation (se avsnitt 4.8, Beskrivning av utvalda biverkningar)

^cInkluderar skelettsmärta, ryggsmärta, artralgi, myalgi, smärta i extremiteter, muskuloskeletal smärta, muskuloskeletal bröstsmärta, nacksmärta

^dFall observerades efter godkännandet för försäljning vid filgrastimbehandling hos patienter som genomgick benmärgstransplantation eller PBPC-mobilisering

^eBiverkningar med högre incidens hos filgrastimpatienter jämfört med placebo och associerade med komplikationer av den underliggande maligniteten eller cytotoxisk kemoterapi

Beskrivning av valda biverkningar

GvHD

Det har förekommit rapporter om GvHD och dödsfall hos patienter som fått G-CSF efter allogen benmärgstransplantation (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Kapillärläckagesyndrom

Fall av kapillärläckagesyndrom har rapporterats efter marknadsintroduktionen med granulocytokolonistimulerande faktor användning. Dessa har i allmänhet inträffat hos patienter med framskridna maligna sjukdomar, sepsis, med flera kemoterapimedieciner eller genomgår aferes (se sektion 4.4).

I randomiserade, placebokontrollerade kliniska studier ökade inte filgrastim incidensen av biverkningar i samband med cytotoxisk kemoterapi. De biverkningar som i dessa kliniska studier har rapporterats med samma frekvens hos cancerpatienter som behandlas med filgrastim/kemoterapi och hos dem som fått placebo/kemoterapi omfattade illamående och kräkning, alopeci, diarré, trötthet, anorexi, mukositet, huvudvärk, hosta, hudutslag, bröstsmärta, allmän svaghet, halsont, förstoppning och smärta.

Efter godkännandet för försäljning har kutan vaskulit rapporterats hos patienter som behandlats med filgrastim. Mekanismen bakom förekomsten av vaskulit hos patienter som får filgrastim är okänd. På basis av data från kliniska prövningar beräknas frekvensen till mindre vanlig.

Sweets syndrom

Fall av Sweets syndrom (akut febril dermatos) har rapporterats efter godkännandet för försäljning. På basis av data från kliniska prövningar beräknas frekvensen till mindre vanlig.

Pulmonella biverkningar

I kliniska studier och efter godkännande för försäljning har pulmonella biverkningar inklusive interstitiell lungsjukdom, lungödem och lunginfiltrat i några fall rapporterats resultera i andningssvikt eller akut andnödssyndrom (ARDS) som kan leda till döden (se avsnitt 4.4).

Splenomegali och mjältraktur

Mindre vanliga fall av splenomegali och mjältraktur har rapporterats efter administrering av filgrastim. Några fall av mjältraktur ledde till dödsfall (se avsnitt 4.4).

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi, utslag, urtikaria, angioödem, dyspné och hypotoni vid initial eller fortsatt behandling. Generellt var rapporterna vanligare efter intravenös administrering. I några fall har symtomen återkommit vid upprepade behandling, vilket tyder på ett orsakssamband. Filgrastim ska sättas ut permanent hos patienter som drabbas av en allvarlig allergisk reaktion.

Efter godkännandet för försäljning har enstaka fall av sicklecellkris rapporterats hos patienter med sicklecellsjukdom (se avsnitt 4.4). På basis av data från kliniska prövningar beräknas frekvensen till mindre vanlig.

Kutan vaskulit

Kutan vaskulit har rapporterats hos patienter behandlade med filgrastim. Mekanismen bakom vaskulit hos patienter som får filgrastim är okänd. Under långvarig användning har kutan vaskulit rapporterats hos 2 % av SCN-patienterna.

Pseudogikt (kondrokalcinosis)

Pseudogikt har rapporterats hos cancerpatienter behandlade med filgrastim och på basis av data från kliniska prövningar beräknas frekvensen till mindre vanlig.

Leukocytos

Leukocytos (LPK > 50 x 10⁹/l) observerades hos 41% av donatorerna och övergående trombocytopeni (trombocyttal < 100 x 10⁹/l) efter filgrastimbehandling och leukaferes observerades hos 35% av donatorerna.

Pediatrik population

Data från kliniska studier på pediatrika patienter indikerar att säkerhet och effekt för filgrastim är likartad hos både vuxna och barn som får cytotoxisk kemoterapi, vilket tyder på att det inte finns några åldersrelaterade skillnader i farmakokinetiken för filgrastim. Den enda konsekvent rapporterade biverkningen var muskuloskeletal smärta, vilket inte skiljde sig från erfarenheten hos den vuxna populationen.

Det finns inte tillräckligt med data för att göra någon ytterligare utvärdering av användningen av filgrastim hos pediatrika patienter.

Andra särskilda populationer

Geriatrisk användning

Inga generella skillnader i säkerhet eller effektivitet observerades mellan patienter över 65 år jämfört med yngre vuxna (> 18 år) patienter som fick cytostatika och klinisk erfarenhet har inte identifierat skillnader i svar mellan äldre och yngre vuxna patienter. Det finns inte tillräckliga data för att bedöma Accofil användning hos geriatriska patienter för andra godkända Accofil indikationer.

Pediatrika patienter med allvarlig kronisk neutropeni

Fall av minskad bentäthet och osteoporos har rapporterats hos pediatrika patienter med allvarlig kronisk neutropeni som långtidsbehandlas med filgrastim.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Effekterna av överdosering av Accofil har inte fastställts. Utsättning av filgrastimbehandling resulterar vanligen i en 50% minskning av antalet cirkulerande neutrofila granulocyter inom 1 till 2 dagar, med återgång till normala nivåer inom 1 till 7 dagar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: cytokiner ATC-kod: L03AA02
Accofil tillhör gruppen ”biosimilars”. Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodynamisk effekt

Human G-CSF är ett glykoprotein som reglerar produktionen och frisättningen av funktionella neutrofila granulocyter från benmärgen. Accofil innehåller r-metHuG-CSF (filgrastim) som ger en markant ökning av antalet neutrofila granulocyter i perifert blod inom 24 timmar, med en mindre ökning av antalet monocytter. Hos vissa patienter med svår kronisk neutropeni kan filgrastim även inducera en mindre ökning av antalet cirkulerande eosinofiler och basofiler i förhållande till baslinjen; några av dessa patienter kan uppvisa eosinofili eller basofili redan före behandling. Ökningen av antalet neutrofila granulocyter är dosberoende vid rekommenderade doser. Neutrofila granulocyter som produceras som svar på filgrastim uppvisar normal eller ökad funktion, vilket har visats genom tester på kemotaxisk och fagocytisk funktion. Vid avslutad filgrastimbehandling minskar antalet cirkulerande neutrofila granulocyter med 50 % inom 1-2 dagar och återgår till normala nivåer inom 1-7 dagar.

Användning av filgrastim hos patienter som genomgår cytotoxisk kemoterapi leder till signifikant minskad incidens, svårighetsgrad och duration av neutropeni och febril neutropeni. Behandling med filgrastim minskar signifikant durationen av febril neutropeni, användningen av antibiotika och inläggning på sjukhus efter induktion av *kemoterapi* för akut myelogen leukemi eller myeloablativ terapi följt av benmärgstransplantation. Incidensen av feber och dokumenterade infektioner minskade inte vid någon av dessa behandlingar. Durationen av feber minskade inte hos patienter som genomgick myeloablativ terapi följt av benmärgstransplantation.

Användning av filgrastim, antingen ensamt eller efter kemoterapi, mobiliserar hematopoetiska stamceller till perifert blod. Dessa autologa perifera stamceller kan skördas och infunderas efter cytotoxisk terapi i högdos, antingen i stället för eller som tillägg till benmärgstransplantation. Infusion av perifera stamceller påskyndar den hematopoetiska återhämtningen och minskar risken för blödningskomplikationer och behovet av trombocyttransfusioner. Hos mottagare av allogena perifera stamceller mobiliserade med filgrastim gick den hematologiska återhämtningen signifikant snabbare, vilket medförde en signifikant kortare tid för trombocytåterhämtning utan behandlingsstöd jämfört med allogen benmärgstransplantation.

En retrospektiv europeisk studie som utvärderade användningen av G-CSF efter allogen benmärgstransplantation hos patienter med akut leukemi tydde på ökad risk för GvHD, behandlingsrelaterad mortalitet och mortalitet vid administrering av G-CSF. I en separat retrospektiv internationell studie på patienter med akut och kronisk myelogen leukemi observerades ingen effekt

på risken för GvHD, behandlingsrelaterad mortalitet och mortalitet. En metaanalys av studier på allogena transplantationer, som omfattade resultat från nio prospektiva randomiserade prövningar, åtta retrospektiva studier och en fallkontrollerad studie, påvisades ingen effekt på riskerna för akut GvHD, kronisk GvHD eller tidig behandlingsrelaterad mortalitet.

Relativ risk (95 % KI) för GvHD och behandlingsrelaterad mortalitet efter behandling med G-CSF efter benmärgstransplantation					
Publikation	Studieperiod	N	Akut GvHD av grad II-IV	Kronisk GvHD	Behandlingsrelaterad mortalitet
Metaanalys (2003)	1986-2001 ^a	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 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Internationell retrospektiv studie (2006)	1995-2006 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^aAnalysen omfattar studier med benmärgstransplantation under denna period; några studier använde GM-CSF

^bAnalysen inkluderar patienter som fick benmärgstransplantation under denna period

Användning av filgrastim för mobilisering av perifera stamceller hos friska donatorer före allogen PBSC-transplantation

Hos majoriteten av friska donatorer som fick en dos på 10 mikrogram/kg/dag subkutan 4-5 dagar i följd kunde man skörda $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg av mottagarens kroppsvikt efter två leukafereser.

Användning av filgrastim hos barn eller vuxna med SCN (svår kronisk, cyklisk och idiopatisk neutropeni) inducerar en kvarstående ökning av ANC i perifert blod och en reduktion av antalet infektioner och relaterade händelser.

Användning av filgrastim hos patienter med hiv-infektion upprätthåller normalt neutrofilital, vilket möjliggör planerad dosering av antivirala och/eller myelosuppressiva behandlingar. Det finns ingen evidens för att hiv-replikationen ökar hos hiv-infekterade patienter som behandlas med filgrastim.

Som med andra hematopoetiska tillväxtfaktorer, har G-CSF visat *in vitro* stimulerande egenskaper på humana endotelceller.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter subkutan administrering av rekommenderade doser upprätthölls serumkoncentrationer över 10 ng/ml i 8-16 timmar.

Distribution

Distributionsvolymen i blod är ca 150 ml/kg.

Eliminering

Clearance av filgrastim har visats följa första ordningens farmakokinetik efter både subkutan eller intravenös administrering. Filgrastims halveringstid i serum i eliminationsfasen är cirka 3,5 timmar och clearance är ungefär 0,6 ml/min/kg. Kontinuerlig infusion av Accofil över en period på upp till 28 dagar till patienter som återhämtade sig efter autolog benmärgstransplantation, visade inga tecken på läkemedelsackumulering och resulterade i jämförbara halveringstider.

Linjäritet

Det finns ett positivt linjärt samband mellan dos och serumkoncentration av filgrastim, oavsett om det administrerats intravenöst eller subkutant. Efter subkutan administrering av rekommenderade doser bibehålls serumkoncentrationer över 10 ng/ml under 8-16 timmar. Distributionsvolymen i blod är ca 150 ml/kg.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Filgrastim studerades i allmäntoxicitetsstudier upp till 1 år långa. Resultaten visade förändringar som kunde tillskrivas de förväntade farmakologiska verkningarna, däribland ökat antal leukocyter, myeloid benmärgshyperplasi, extramedullär granulopoies och förstörd mjälte. Samtliga förändringar gick tillbaka efter avslutad behandling.

Effekterna av filgrastim på fosterutveckling har studerats i råttor och kaniner. Intravenös (80 µg/kg/dag) administrering av filgrastim till kaniner under organogenes perioden var toxiskt för modern och ökade antalet spontana fosterförluster och embryoförluster efter implantation, och minskade antalet levande ungar per kull samt vikten hos de nyfödda ungarna.

Baserat på data som rapporterats för en filgrastimprodukt som liknar Accofil, observerades jämförbara resultat och dessutom ökat antal fostermissbildningar vid dosen 100 µg/kg/dag. Detta är en dos som är toxisk för modern och som motsvarar en systemisk exponering som är omkring 50-90 gånger högre än den som observerats hos patienter som har behandlats med den kliniska dosen 5 µg/kg/dag. Högsta dos som inte hade några embryo-fetala toxicitetseffekter i denna studie var 10 µg/kg/dag, vilket motsvarar en systemisk exponering som är omkring 3-5 gånger högre än den som observerats hos patienter som har behandlats med den kliniska dosen.

Hos dräktiga honrättor observerades inte någon toxicitet för modern eller fostren vid doser på upp till 575 µg/kg/dag. Avkomman från rättor som fick filgrastim under den perinatale perioden eller diperioden uppvisade fördröjd extern differentiering och hämmad tillväxt (≥ 20 µg/kg/dag) och något lägre överlevnad (100 µg/kg/dag).

Filgrastim hade ingen synbar effekt på fertiliteten hos varken honrättor eller hanrättor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Isättika
Natriumhydroxid
Sorbitol (E420)
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Accofil får inte spädas med koksaltlösningar.

Utspädd filgrastim kan adsorberas till glas-och plastmaterial.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

36 månader

Den spädda lösningen för infusion har visat kemisk och fysikalisk stabilitet i 24 timmar vid 2 °C till 8 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsbetingelserna användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp ((2 °C–8 °C). Får ej frysas.

Oavsiktlig engångsexponering för frystemperatur påverkar inte Accofil s stabilitet negativt. Om exponeringen har varat i mer än 24 timmar eller om lösningen har frysts mer än en gång, ska Accofil INTE användas.

Inom hållbarhetstiden och för ambulatorisk användning kan patienten ta ut produkten ur kylskåpet och förvara den i rumstemperatur (inte över 25 °C) under en enstaka period i upp till 15 dagar. Vid slutet av denna period ska produkten inte sättas tillbaka i kylskåp utan ska kasseras.

Förvara sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisningar för utspädd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förfylld spruta med injektionsnål, med eller utan nålskydd.

Förpackningar innehållande en, tre, fem, sju eller tio förfyllda sprutor med eller utan blisterförpackning och injektionstork med alkohol. Förpackningarna utan blisterförpackning innehåller inget nålskydd. Blisterförpackningarna är avsedda för separata sprutor med fastsatt nålskydd. De förfyllda sprutorna är tillverkade av typ I-glas med en permanent fastsatt kanyl av rostfritt stål i spetsen och har 1/40 tryckta markeringar för graderingar från 0,1 ml till 1 ml på skaftet. Den förfyllda sprutans nålskydd innehåller torrt naturgummi (se avsnitt 4.4). En förfylld spruta innehåller 0,5 ml lösning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Vid behov kan Accofil spädas i 5% glukos. Spädning till en slutkoncentration lägre än 0,2 ME/ml (2 µg/ml) rekommenderas aldrig.

Lösningen ska inspekteras visuellt före användning. Endast klar lösning utan partiklar ska användas. Får ej skakas.

För patienter som behandlas med filgrastim utspädd till koncentrationer lägre än 1,5 ME (15 µg) per ml, bör humant serumalbumin (HSA) tillsättas till en slutkoncentration på 2 mg/ml. Exempel: Vid en slutlig injektionsvolym på 20 ml, bör totaldoser av filgrastim som understiger 30 ME (300 µg) ges med tillsats av 0,2 ml 200 mg/ml (20 %) human serumalbuminlösning.

Accofil innehåller inget konserveringsmedel. Med hänsyn till risken för mikrobiell kontaminering, är Accofil förfyllda sprutor endast avsedda för engångsbruk.

Utspätt i 5 % glukos är Accofil kompatibelt med glas och flera olika plaster, däribland PVC, polyolefin (en sampolymer av polypropen och polyeten) och polypropen.

Användning av förfylld spruta med nålskydd

Nålens säkerhetsskydd täcker nålen efter injektion för att förhindra nålstickskada. Detta påverkar inte normal hantering av sprutan. Tryck in kolven långsamt och jämnt tills hela dosen har injicerats och kolven inte kan tryckas in ytterligare. Samtidigt som trycket på kolven bibehålls avlägsnas sprutan från patienten. Nålens säkerhetsskydd täcker nålen när kolven släpps.

Användning av förfylld spruta utan nålskydd

Administrera dosen på brukligt sätt.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18.09.2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Accofil 48 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning, i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml lösning innehåller 96 miljoner enheter (ME) (motsvarande 960 mikrogram [μg]) filgrastim.

En förfylld spruta innehåller 48 ME (motsvarande 480 mikrogram) filgrastim i 0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning.

Filgrastim är ett rekombinant metionyl human granulocytolonistimulerande faktor som produceras i *Escherichia coli* (BL21) med rekombinant DNA-teknik.

Hjälpämne med känd effekt:

En ml lösning innehåller 50 mg sorbitol (E420)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Accofil är indicerad för att reducera durationen av neutropeni och incidensen av febril neutropeni hos patienter som behandlas med etablerade cytostatika för malignitet (med undantag för kronisk myeloid leukemi och myelodysplasi) och för att reducera durationen av neutropeni hos patienter som genomgår myeloablative terapi följt av benmärgstransplantation och som anses bedöms utsättas för ökad risk av förlängd allvarlig neutropeni. Säkerheten och effekten av Accofil är likvärdig hos vuxna och barn som behandlats med cytostatika.

Accofil är indicerad för mobilisering av perifera stamceller (PBPC).

Hos patienter, barn och vuxna, med allvarlig kongenital, cyklisk eller idiopatisk neutropeni med ett absolut neutrofilantal (ANC) på $\leq 0,5 \times 10^9/l$, och en anamnes på allvarliga eller återkommande infektioner, är långvarig administrering av Accofil avsett för att öka neutrofilantalet och för att minska incidensen och varaktigheten av infektionsrelaterade händelser.

Accofil är indicerad vid behandling av persisterande neutropeni (ANC mindre än eller lika med $1,0 \times 10^9/l$) hos patienter med avancerad hiv-infektion för att minska risken för bakteriella infektioner när andra alternativ för att behandla neutropeni är olämpliga.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Accofil bör endast ske i samarbete med en onkologisk/ hematologisk klinik som har erfarenhet av behandling med granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF) och som har tillgång till nödvändiga diagnostiska hjälpmedel. Mobilisering och aferes bör utföras i samarbete med en onkologisk/ hematologisk klinik med godtagbar erfarenhet inom detta område och där kontroll av utbytet av hematopoetiska stamceller kan utföras på ett korrekt sätt.

Dosering

Etablerad cytotoxisk kemoterapi

Rekommenderad dos av filgrastim är 0,5 ME/kg/dag (5 mikrogram/kg/dag). Den första dosen Accofil ska ges tidigast 24 timmar efter avslutad cytotoxisk kemoterapi. I randomiserade kliniska studier har subkutan dos på 230 mikrogram/m²/dag (4,0 till 8,4 mikrogram/kg/dag) använts.

Daglig dosering av filgrastim bör fortsätta till dess att förväntat nadir för neutrofila granulocyter har passerats och antalet neutrofila granulocyter har normaliserats. Efter etablerad kemoterapi av solida tumörer, lymfom och lymfoida leukemier förväntas behandlingstiden för att uppfylla dessa kriterier vara upp till 14 dagar. Efter induktions- och konsolideringsbehandling av akut myeloisk leukemi kan behandlingstiden vara avsevärt längre (upp till 38 dagar) beroende på typ, dos och schema för den aktuella cytotoxiska kemoterapin.

Hos patienter som får cytotoxisk kemoterapi ses en kortvarig ökning av antalet neutrofila granulocyter 1-2 dagar efter påbörjad filgrastimbehandling. För ett bestående behandlingssvar bör filgrastimbehandlingen dock inte avbrytas innan förväntat nadir har passerats och antalet neutrofila granulocyter har normaliserats. Filgrastimbehandlingen bör inte avbrytas i förtid, d.v.s. före tiden för förväntat nadir.

Hos patienter behandlade med myeloablativ terapi följt av benmärgstransplantation

Rekommenderad startdos av filgrastim är 1,0 ME/kg/dag (10 mikrogram/kg/dag). Den första dosen av Filgrastim ska administreras minst 24 timmar efter cytotoxiska kemoterapi och minst 24 timmar efter benmärgsinfusion.

När nadir för neutrofila granulocyter har passerats, ska den dagliga dosen filgrastim titreras mot neutrofilsvaret enligt följande:

Antal neutrofila granulocyter	Dosjustering av filgrastim
> 1,0 x 10 ⁹ /l 3 dagar i följd	Sänk till 0,5 ME(5 µg)/kg/dag
Därefter, om ANC förblir > 1,0 x 10 ⁹ /l ytterligare 3 dagar i följd	Sätt ut filgrastim
Om ANC sjunker till < 1,0 x 10 ⁹ /l under behandlingsperioden bör filgrastimdosen höjas igen enligt stegen ovan	

ANC = absolut antal neutrofila granulocyter

För mobilisering av perifera stamceller (PBPC)

Hos patienter som genomgår myelosuppressiv eller myeloablativ terapi följt av autolog PBPC-transplantation

Rekommenderad dos av filgrastim vid mobilisering av perifera stamceller med enbart filgrastim är 1,0 ME (10 µg)/kg/dag 5-7 dagar i följd. Tidpunkt för leukaferes: 1 eller 2 leukafereser dag 5 och 6,

är ofta tillräckligt. Under andra omständigheter kan ytterligare leukafereser vara nödvändiga. Dosering av filgrastim bör fortsätta till den sista leukaferesen.

Rekommenderad dos filgrastim vid mobilisering av perifera stamceller efter myelosuppressiv kemoterapi är 0,5 ME (5 µg)/kg/dag given dagligen från den första dagen efter avslutad kemoterapi till dess att förväntat nadir för neutrofila granulocyter har passerats och antalet neutrofila granulocyter har normaliserats. Leukaferes bör utföras under den period då ANC ökar från $< 0,5 \times 10^9/l$ till $> 5,0 \times 10^9/l$. För patienter som inte fått omfattande kemoterapi är ofta en leukaferes tillräcklig. Under andra omständigheter rekommenderas ytterligare leukafereser.

För mobilisering av perifera stamceller hos friska donatorer före allogen PBPC-transplantation

Vid mobilisering av perifera stamceller hos friska donatorer bör filgrastim ges med en dos av 1,0 ME (10 µg)/kg/dag 4 till 5 dagar i följd. Leukaferes bör påbörjas dag 5 och fortsättas till dag 6 om det behövs för att samla 4×10^6 CD34⁺-celler/kg av mottagarens kroppsvikt.

Hos patienter med allvarlig kronisk neutropeni (SCN)

Medfödd neutropeni:

Rekommenderad startdos är 1,2 ME (12 µg)/kg/dag som en engångsdos eller uppdelad på flera doser.

Idiopatisk eller cyklisk neutropeni:

Rekommenderad startdos är 0,5 ME (5 µg)/kg/dag som en engångsdos eller uppdelad på flera doser.

Dosjusteringar: Filgrastim bör ges dagligen som en subkutan injektion till dess att antalet neutrofila granulocyter har uppnått och kan upprätthållas över $1,5 \times 10^9/l$. När svar på behandlingen erhållits bör minsta effektiva dos som krävs för att upprätthålla denna nivå fastställas. Daglig långtidsbehandling krävs för att upprätthållas ett adekvat antal neutrofila granulocyter. Efter en till två veckors behandling kan startdosen dubbleras eller halveras beroende på patientens svar. Därefter kan dosen justeras individuellt varje eller varannan vecka för att upprätthålla det genomsnittliga antalet neutrofila granulocyter mellan $1,5 \times 10^9/l$ och $10 \times 10^9/l$. En snabbare dosökning kan övervägas hos patienter med allvarliga infektioner. 97 % av de patienter som svarade på behandlingen i kliniska studier hade ett komplett svar vid doser på $\leq 24 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dag}$. Den långsiktiga säkerheten vid administrering av filgrastim i doser över $24 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dag}$ hos patienter med SCN har inte fastställts.

Hos patienter med hiv-infektion

För att upphäva neutropeni:

Rekommenderad startdos filgrastim är 0,1 ME (1 µg)/kg/dag given dagligen med titrering upp till maximalt 0,4 ME (4 µg)/kg/dag tills ett normalt antal neutrofila granulocyter har uppnått och kan upprätthållas ($\text{ANC} > 2,0 \times 10^9/l$). I kliniska studier, svarade mer än 90 % av patienterna på dessa doser med upphävd neutropeni i median på 2 dagar.

För ett litet antal patienter ($< 10 \%$) krävdes doser på upp till 1,0 ME (10 µg)/kg/dag för att upphäva neutropeni.

För att upprätthålla normalt antal neutrofila granulocyter:

När neutropenin är upphävd bör minsta effektiva dos för att upprätthålla ett normalt antal neutrofila granulocyter fastställas. Initial dosjustering till 30 ME (300 µg)/dag varannan dag rekommenderas. Beroende på patientens ANC kan ytterligare dosjustering vara nödvändig för att upprätthålla antalet neutrofila granulocyter $> 2,0 \times 10^9/l$. I kliniska studier krävdes doser på av 30 ME (300 µg)/dag 1-7

dagar i veckan för att upprätthålla $ANC > 2,0 \times 10^9/l$ med en doseringsfrekvens i median på 3 dagar i veckan. Långtidsbehandling kan krävas för att upprätthålla $ANC > 2,0 \times 10^9/l$.

Äldre

Kliniska studier med filgrastim har inkluderat ett litet antal äldre patienter, men särskilda studier har inte utförts på denna grupp och därför kan inga specifika dosrekommendationer ges.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Studier med filgrastim till patienter med svårt nedsatt njur- eller leverfunktion visar att det har en farmakokinetisk och farmakodynamisk profil som är likartad den hos friska personer. Dosjustering krävs inte i dessa fall.

Pediatrika patienter med SCN eller cancer

65 % av patienterna som ingått i kliniska studier avseende SCN var under 18 år. Effekten av behandlingen hos denna åldersgrupp vilken främst omfattade patienter med kongenital neutropeni var påtaglig. Det fanns inga skillnader i biverkningsprofil hos barn som behandlats för allvarlig kronisk neutropeni.

Data från kliniska studier med pediatrika patienter indikerar att säkerhet och effekt av filgrastim är densamma för hos både vuxna och barn som får cytotoxisk kemoterapi.

Doseringsrekommendationer till pediatrika patienter är desamma som för vuxna som får myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi.

Administreringssätt

Etablerad cytotoxisk kemoterapi

Filgrastim kan ges som daglig subkutan injektion eller alternativt som daglig intravenös infusion utspädd i glukos 50 mg/ml (5 %) lösning under 30 minuter. För ytterligare anvisningar om spädning före administrering, se avsnitt 6.6. Subkutan administrering föredras i de flesta fall. En studie med administrering av en engångsdos gav viss evidens för att intravenös tillförsel kan förkorta effektdurationen. Den kliniska relevansen av dessa fynd vid upprepad dosering är oklar. Administreringssätt ska väljas med utgångspunkt från individuella kliniska omständigheter.

Patienter behandlade med myeloablative terapi följt av benmärgstransplantation

Filgrastim ges som intravenös korttidsinfusion under 30 minuter eller som subkutan eller intravenös kontinuerlig infusion under 24 timmar, i båda fallen utspädd med 20 ml glukoslösning 50 mg/ml (5 %). För ytterligare anvisningar om spädning med glukos 50 mg/ml (5 %) lösning före administrering, se avsnitt 6.6.

Hos patienter med mobilisering av perifera stamceller

Filgrastim för mobilisering av perifera stamceller när det används som enda läkemedel: Filgrastim kan ges som en 24 timmars subkutan kontinuerlig infusion eller subkutan injektion. För infusioner ska filgrastim spädas i 20 ml 5 % glukoslösning (se avsnitt 6.6).

Filgrastim för mobilisering av perifera stamceller när det ges efter myelosuppressiv kemoterapi: Filgrastim ska ges som en subkutan injektion.

För mobilisering av perifera stamceller hos friska donatorer före allogen PBPC-transplantation

Filgrastim ska ges som en subkutan injektion.

Hos patienter med SCN

Medfödd, idiopatisk eller cyklisk neutropeni: Filgrastim ska ges som en subkutan injektion.

Patienter med hiv-infektion

För att upphäva neutropeni och underhålla normalt antal neutrofila granulocyter hos patienter med hiv-infektion, ges filgrastim subkutant.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar och försiktighet över indikationer

Filgrastim ska inte användas för att öka dosen av cytotoxiskt kemoterapi utöver fastställda doseringsanvisningar.

Filgrastim ska inte ges till patienter med svår medfödd neutropeni som utvecklar leukemi eller uppvisar tecken på att leukemi är under utveckling.

Överkänslighet

Överkänslighet, däribland anafylaktiska reaktioner, som uppträtt vid den inledande eller efterföljande behandlingar har rapporterats hos patienter som behandlats med filgrastim. Behandlingen med filgrastim ska avslutas permanent hos patienter med kliniskt signifikant överkänslighet. Ge inte filgrastim till patienter som tidigare har drabbats av överkänslighet mot filgrastim eller pegfilgrastim.

Immunogenicitet

Som för alla terapeutiska proteiner finns en risk för immunogenicitet. Förekomsten av antikropps bildning mot filgrastim är i allmänhet låg. Bindande antikroppar förekommer som förväntat med alla biologiska läkemedel, men de har i dagsläget inte förknippats med neutraliserande aktivitet

Försiktighet hos patienter med akut myeloisk leukemi (AML)

Malign celltillväxt

G-CSF kan främja tillväxt av myeloiska celler *in vitro* och liknande effekter kan också ses hos vissa icke-myeloiska celler *in vitro*.

Myelodysplastiskt syndrom eller kronisk myeloisk leukemi

Säkerheten och effekten av filgrastim till patienter med myelodysplastiskt syndrom eller kronisk myeloisk leukemi har inte fastställts. Filgrastim är därför inte indicerat vid dessa tillstånd. Särskild försiktighet bör iaktas för att skilja diagnosen blasttransformation vid kronisk myeloisk leukemi från akut myeloisk leukemi.

Akut myeloisk leukemi

Med tanke på att säkerhets- och effektdata är begränsade för patienter med sekundär AML bör försiktighet iaktas vid administrering av filgrastim. Säkerheten och effekten av filgrastim hos *de novo* AML patienter < 55 år med god cytogenetik [t (8;21), t (15;17) och inv (16)] har inte fastställts.

Övrig försiktighet

Osteoporos

Monitorering av skelettdensiteten kan vara indicerat hos patienter som har underliggande

osteoporotiska skelettsjukdomar och genomgår kontinuerlig behandling med filgrastim i mer än 6 månader.

Pulmonella biverkningar

Pulmonella biverkningar, framförallt interstitiell pneumoni, har rapporterats efter administrering av G-CSF. Risken kan vara större hos patienter som nyligen haft lunginfiltrat eller pneumoni. Debut av pulmonella symtom såsom hosta, feber och dyspné i kombination med radiologiska tecken på lunginfiltrat eller nedsatt lungfunktion kan vara begynnande tecken på akut andnödssyndrom hos vuxna (ARDS). I dessa fall bör filgrastim sättas ut och lämplig behandling ges.

Kapillärläckagesyndrom

Kapillärläckagesyndrom har rapporterats efter granulocytolonistimulerande faktor administration, och kännetecknas av lågt blodtryck, hypoalbuminemi, ödem och hemokonzentration. Patienter som utvecklar symtom på kapillärläckagesyndrom bör noga övervakas och får standard symtomatisk behandling, vilket kan innefatta ett behov av intensivvård (se sektion 4.8).

Glomerulonefrit

Glomerulonefrit har rapporterats hos patienter som får filgrastim eller pegfilgrastim. I allmänhet går glomerulonefrit tillbaka efter en sänkning av dosen eller utsättning av filgrastim eller pegfilgrastim. Kontroller av urinprover rekommenderas.

Försiktighet hos cancerpatienter

Splenomegali och mjältruftur

Mindre vanliga fall av splenomegali och mjältruftur har rapporterats efter administrering av filgrastim. Några fall av mjältruftur ledde till dödsfall. Patienter som får filgrastim och drabbas av smärta i övre vänstra delen av buken och/eller skulderbladets spets ska kontrolleras för förstörd mjälte eller mjältruftur. Dosreduceringar av filgrastim har observerats bromsa eller stoppa progressionen av mjälteförstoring hos patienter med svår kronisk neutropeni och hos 3 % av patienterna krävdes splenektomi.

Leukocytyt

Leukocytvärden på $100 \times 10^9/l$ eller högre har observerats hos färre än 5% av de patienter som har behandlats med högre filgrastimdoser än $0,3 \text{ ME/kg/dag}$ ($3 \mu\text{g/kg/dag}$). Inga biverkningar som direkt kan tillskrivas denna grad av leukocytyt har rapporterats. Med tanke på de potentiella risker som är förenade med svår leukocytyt bör dock leukocyttantalet kontrolleras regelbundet under behandling med filgrastim. Om antalet leukocyter överstiger $50 \times 10^9/l$ efter förväntat nadir bör filgrastim sättas ut omedelbart. När filgrastim används för mobilisering av perifera stamceller bör dock behandlingen avbrytas eller dosen minskas när leukocyttantalet ökar till $> 70 \times 10^9/l$.

Risker i samband med ökade kemoterapidoser

Särskild försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter som får höga kemoterapidoser eftersom förbättrade tumörresultat inte har visats och ökade doser av kemoterapeutiska medel kan leda till ökad toxicitet, inklusive kardiella, pulmonella, neurologiska och dermatologiska effekter (se produktinformationen för respektive kemoterapeutiskt medel som används).

Effekter av kemoterapi på erytrocyter och trombocyter

Behandling med enbart filgrastim förhindrar inte trombocytopeni och anemi orsakad av myelosuppressiv kemoterapi. På grund av möjligheten att högre kemoterapidoser (d.v.s. fulldos enligt det ordinerade doseringsschemat) ges, kan patienten löpa ökad risk att utveckla trombocytopeni och anemi. Regelbunden kontroll av trombocytantal och hematokritvärde rekommenderas. Särskild försiktighet bör iaktas vid administrering av kemoterapeutiska medel, ensamma eller i kombination, som är kända för att orsaka svår trombocytopeni.

Användning av perifera stamceller mobiliserade med filgrastim har visats reducera graden och durationen av den trombocytopeni som följer av myelosuppressiv eller myeloablativ kemoterapi.

Övrig försiktighet

Effekterna av filgrastim hos patienter med avsevärt reducerat antal myeloiska stamceller har inte studerats. Filgrastim verkar primärt på neutrofila prekursorer så att ett förhöjt antal neutrofila granulocyter erhålls. Därför kan neutrofilsvaret vara nedsatt hos patienter med reducerat antal prekursorer (t.ex. de som behandlats med omfattande strålbehandling eller kemoterapi eller har tumörinfiltrat i benmärgen).

Vaskulära rubbningar, däribland venoklusiv sjukdom och vätskevolymrubbningar, har rapporterats hos patienter som fått högdos kemoterapi följd av transplantation.

Det har förekommit rapporter om transplantat-mot-värdsjukdom (GvHD) och dödsfall hos patienter som fått G-CSF efter allogen benmärgstransplantation (se avsnitt 4.8 och 5.1). En ökad hematopoetisk aktivitet i benmärgen vid behandling med tillväxthormoner har kopplats till övergående abnorm benscanning. Detta bör beaktas vid tolkning av resultaten av bildundersökningar av skelettet.

Försiktighet hos patienter som genomgår mobilisering av perifera stamceller

Mobilisering av perifera stamceller

Det finns inga prospektivt randomiserade jämförelser av de två rekommenderade mobiliseringsmetoderna (enbart filgrastim eller i kombination med myelosuppressiv kemoterapi) i samma patientpopulation. Graden av variation mellan enskilda patienter och mellan laboratorieanalyser av CD34⁺-celler innebär att det är svårt att göra en direkt jämförelse mellan olika studier. Det är därför svårt att rekommendera en optimal metod. Valet av mobiliseringsmetod bör övervägas i relation till de övergripande målen med behandlingen för den enskilda patienten.

Tidigare exponering för cytotoxiska medel

Patienter som har genomgått mycket omfattande myelosuppressiv behandling uppvisar eventuellt inte tillräcklig mobilisering av perifera stamceller för att åstadkomma rekommenderat minimiutbyte ($2,0 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg) eller påskyndad trombocytnormalisering i samma grad.

Vissa cytotoxiska medel uppvisar särskild toxicitet på den hematopoetiska stamcellspoolen och kan därför påverka mobiliseringen negativt. Substanser som melfalan, karmustin (BCNU) och karboplatin, administrerade under långa perioder före försök till stamcellsmobilisering, kan minska stamcellsutbytet. Administrering av melfalan, karboplatin eller BCNU tillsammans med filgrastim har däremot visats sig vara effektivt för mobilisering av stamceller. När PBPC-transplantation förutses, bör mobiliseringen av stamceller läggas in tidigt i patientens behandlingsplan. Hos dessa patienter bör särskild uppmärksamhet ägnas åt antalet mobiliserade stamceller före administrering av högdoskemoterapi. Om utbytet är otillräckligt enligt ovanstående kriterier, bör andra behandlingsalternativ som inte kräver stöd i form av stamceller övervägas.

Bestämning av stamcellsutbytet

Vid bestämning av antalet perifera stamceller som skördats hos patienter behandlade med filgrastim bör kvantifieringsmetoden ägnas särskild uppmärksamhet. Resultaten av flödescytometrianalyser av CD34⁺-celler varierar beroende på den exakta metod som används och därför måste rekommendationer om värden som är baserade på studier i andra laboratorier tolkas med försiktighet.

Statistisk analys av förhållandet mellan det antal CD34⁺-celler som återförs till patienten och hur snabbt trombocyttallet normaliseras efter högdoskemoterapi visar på ett komplext men kontinuerligt samband.

Det rekommenderade minimiutbytet på $\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg baseras på publicerad erfarenhet

som har resulterat i adekvat hematologisk återhämtning. Ett utbyte som är högre än detta minimum anses höra samman med snabbare återhämtning, ett lägre med långsammare återhämtning.

Försiktighet hos friska donatorer som genomgår mobilisering av perifera stamceller

Mobilisering av perifera stamceller ger inte någon direkt klinisk fördel hos friska donatorer och bör endast övervägas med tanke på allogen stamcellstransplantation.

Mobilisering av perifera stamceller bör endast övervägas hos donatorer som uppfyller kliniska och laboratoriemässiga kriterier för stamcellsdonation. Hematologiska värden och infektionssjukdomar bör ägnas särskild uppmärksamhet. Säkerhet och effekt för filgrastim har inte utvärderats hos friska donatorer under 16 år eller över 60 år.

Trombocytopeni

Mycket vanliga fall av trombocytopeni har rapporterats bland patienter som får filgrastim. Trombocytantalet ska därför kontrolleras regelbundet.

Övergående trombocytopeni (trombocytal < $100 \times 10^9/l$) efter filgrastimbehandling och leukaferes observerades hos 35% av de studerade personerna. Bland dessa rapporterades två fall med trombocytal < $50 \times 10^9/l$ som tillskrevs leukaferesen. Om fler än en leukaferes krävs, bör särskild uppmärksamhet ägnas åt donatorer med trombocytal < $100 \times 10^9/l$ före leukaferes; generellt bör aferes inte utföras vid trombocytal < $75 \times 10^9/l$.

Leukaferes bör inte utföras hos donatorer som behandlas med antikoagulantia eller som har kända defekter i hemostasen. Administrering av filgrastim bör avbrytas eller dosen minskas när antalet leukocyter ökar till > $70 \times 10^9/l$. Donatorer som behandlas med G-CSF för mobilisering av perifera stamceller bör kontrolleras tills hematologiska värden har normaliserats.

Övergående cytogena förändringar har observerats hos friska donatorer efter användning av G-CSF. Dessa förändringars betydelse är okänd. Långtidsuppföljning av säkerheten hos donatorer pågår. En risk för aktivering av en malign myeloisk klon kan dock inte uteslutas. Det rekommenderas att aferescentrum utför en systematisk registrering och följer stamcellsdonatorer i minst 10 år för att säkerställa uppföljning av långsiktig säkerhet.

Vanliga men normalt asymtomatiska fall av splenomegali och mindre vanliga fall av mjältruftur har rapporterats hos friska donatorer och patienter efter behandling med G-CSF-preparat. Några fall av mjältruftur har haft dödlig utgång. Mjälstens storlek ska därför kontrolleras noggrant (t.ex. klinisk undersökning, ultraljud). En diagnos på mjältruftur bör övervägas hos donatorer och/eller patienter som rapporterar vänstersidig smärta i övre buken eller vid skulderbladsspetsen.

Hos friska donatorer har dyspné rapporterats som vanligt och andra pulmonella biverkningar (hemoptys, lungblödning, lunginfiltrat lunga, och hypoxi) rapporterats i mindre vanliga fall. Vid misstänkta eller bekräftade pulmonella biverkningar ska utsättande av filgrastimbehandlingen övervägas och lämplig medicinsk behandling ges.

Försiktighet hos mottagare av allogena perifera stamceller mobiliserade med filgrastim

Nuvarande data tyder på att immunologiska interaktioner mellan det allogena PBPC-transplantatet och mottagaren kan vara förenade med en ökad risk för akut och kronisk GvHD jämfört med benmärgstransplantation.

Försiktighet hos patienter med SCN

Blodbild

Vanliga fall av trombocytopeni har rapporterats bland patienter som får filgrastim. Trombocyttalet bör kontrolleras noggrant, särskilt under de första behandlingsveckorna med filgrastim. Tillfälligt

behandlingsuppehåll eller dosreducering av filgrastim bör övervägas hos patienter som utvecklar trombocytopeni, d.v.s. ett konsekvent trombocytantal < 100 000/mm³. Andra förändringar i blodbild som kräver noggrann kontroll av antalet blodkroppar förekommer, bland annat anemi och övergående ökning av myeloiska stamceller.

Övergång till leukemi eller myelodysplastiskt syndrom

Särskild försiktighet bör iaktas vid SCN-diagnoser för att skilja dem från andra hematopoetiska rubbningar, såsom aplastisk anemi, myelodysplasi och myeloisk leukemi. Fullständig blodkroppsräkning med differential- och trombocyträkning och utredning av benmärgsmorfologi och karyotyp bör utföras före behandling.

Frekvensen av myelodysplastiska syndrom (MDS) eller leukemi var låg (ca 3%) vid kliniska prövningar på patienter med SCN som behandlats med filgrastim. Denna observation har bara gjorts hos patienter med medfödd neutropeni. MDS och leukemier är naturliga komplikationer till sjukdomen och sambandet med filgrastimbehandling är osäkert. En subgrupp om cirka 12 % av patienterna med normal cytogenetik vid baslinjen utvecklade senare abnormiteter, däribland monosomi 7, vid upprepad rutinkontroll. Om patienter med SCN utvecklar abnorm cytogenetik bör nyttan av fortsatt filgrastimbehandling vägas noga mot riskerna; filgrastim bör sättas ut vid utveckling av MDS eller leukemi. Det är för närvarande oklart om långtidsbehandling av patienter med SCN predisponerar dessa patienter för övergång till cytogenetiska avvikelser, MDS eller leukemi. Regelbunden morfologisk och cytogenetisk benmärgsundersökning hos patienterna rekommenderas (ungefär var 12:e månad).

Övrig försiktighet

Orsaker till övergående neutropeni, såsom virusinfektioner, bör uteslutas. Fall av splenomegali har rapporterats som mycket vanliga och fall av mjältruftur har rapporterats som vanliga efter administrering av filgrastim. Patienter som får filgrastim och drabbas av smärta i övre vänstra delen av buken och/eller skulderbladets spets ska kontrolleras för förstörd mjälte eller mjältruftur.

Splenomegali är en direkt effekt av behandling med filgrastim. Palpabel splenomegali dokumenterades hos trettioen procent (31 %) av patienterna i studier. Volymökningar, mätta med röntgen, förekom tidigt under behandling med filgrastim och tenderade att plana ut senare under behandlingen. Dossänkningar observerades bromsa eller stoppa progressionen av mjältförstoring och hos 3 % av patienterna krävdes splenektomi. Mjältens storlek bör utvärderas regelbundet. Palpation av buken bör vara tillräckligt för att upptäcka en onormal ökning av mjältens volym.

Hematuri var vanligt och proteinuri förekom hos ett litet antal patienter. Regelbunden urinanalys bör utföras för att kontrollera denna biverkning.

Säkerhet och effekt för nyfödda och patienter med autoimmun neutropeni har inte fastställts.

Försiktighet hos patienter med hiv-infektion

Vanliga fall av splenomegali har rapporterats efter administrering av filgrastim. Patienter som får filgrastim och drabbas av smärta i övre vänstra delen av buken och/eller skulderbladets spets ska därför kontrolleras för förstörd mjälte eller mjältruftur.

Blodbild

ANC bör kontrolleras noggrant, särskilt under de första behandlingsveckorna med filgrastim. En del patienter kan svara mycket snabbt på den första dosen filgrastim med en avsevärd ökning av antalet neutrofila granulocyter. ANC bör kontrolleras dagligen under de första 2 till 3 dagarna med administrering av filgrastim. Därefter bör ANC kontrolleras minst två gånger per vecka under de första två veckorna och därefter en gång per vecka eller en gång varannan vecka vid underhållsbehandling. Vid oregelbunden dosering av 30 ME (300 mikrogram) filgrastim per dag kan

stora variationer av patientens ANC förekomma över tid. För att bestämma patientens dal- eller nadir-ANC rekommenderas att ett blodprov tas för mätning av ANC omedelbart före en planerad dos av filgrastim.

Risk i samband med ökade doser av myelosuppressiva läkemedel

Behandling med enbart filgrastim förhindrar inte trombocytopeni och anemi orsakad av myelosuppressiva läkemedel. Möjligheten att få högre doser eller ett större antal av dessa läkemedel tillsammans med filgrastimbehandling innebär att patienten kan löpa ökad risk att utveckla trombocytopeni och anemi. Regelbunden kontroll av blodbilden rekommenderas (se ovan).

Infektioner och maligniteter som orsakar myelosuppression

Neutropeni kan orsakas av benmärgsinfiltrerande opportunistiska infektioner, såsom komplex av *Mycobacterium avium*, eller maligniteter, såsom lymfom. Hos patienter med känd benmärgsinfiltrerande infektion eller malignitet ska behandling av den bakomliggande orsaken övervägas som komplement till administrering av filgrastim för behandling av neutropeni. Effekterna av filgrastim på neutropeni som orsakats av benmärgsinfiltrerande infektion eller malignitet är inte helt fastställda.

Försiktighet hos patienter med sicklecelltrait och sicklecellsjukdom

Sicklecellkriser, i vissa fall med dödlig utgång, har rapporterats vid användning av filgrastim till patienter med sicklecelltrait eller sicklecellsjukdom. Användning av filgrastim till patienter med sicklecelltrait eller sicklecellanemi ska övervägas med försiktighet av läkare och endast ske efter noggrann utvärdering av potentiella risker och fördelar.

Samtliga patienter

Accofil innehåller sorbitol (E420) som hjälpämne med en koncentration på 50 mg/ml. Patienter med följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: fruktosintolerans.

Den förfyllda sprutans nålskydd innehåller torrt naturgummi (ett latexderivat) som kan framkalla allergiska reaktioner.

För att förbättra spårbarheten hos granulocytolonistimulerande faktorer (G-CSF) ska produktnamnet på den administrerade produkten tydligt anges i patientjournalen.

Aortit har rapporterats hos friska personer och cancerpatienter efter administrering av G-CSF. De upplevda symtomen inbegriper feber, buksmärta, sjukdomskänsla, ryggsmärta och ökade inflammatoriska markörer (t.ex. C-reaktivt protein och antalet vita blodkroppar). I de flesta fall diagnostiserades aortit med hjälp av datortomografi och gick i allmänhet över efter utsättning av G-CSF. Se även avsnitt 4.8.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Säkerhet och effekt för filgrastim givet samma dag som myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi har inte fastställts definitivt. Med tanke på snabbt delande myeloiska cellers känslighet för myelosuppressiv cytotoxisk kemoterapi rekommenderas inte användning av filgrastim under perioden från 24 timmar före till 24 timmar efter kemoterapi. Preliminära resultat från ett litet antal patienter som behandlades samtidigt med filgrastim och 5-fluorouracil visar att svårighetsgraden av neutropeni kan förvärras.

Möjliga interaktioner med andra hematopoetiska tillväxtfaktorer och cytokiner har ännu inte undersökts i kliniska studier.

Eftersom litium gynnar frisättningen av neutrofila granulocyter, är det troligt att litium potentierar effekten av filgrastim. Även om denna interaktion inte har undersökts formellt, finns det ingen

evidens för att en sådan interaktion är skadlig.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsade data från användningen av filgrastim till gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter. Ökad förekomst av embryoförlust har observerats hos kaniner vid doser som är många gånger högre än vid klinisk exponering samt vid toxicitet hos modern (se avsnitt 5.3). Rapporter från litteraturen har påvisat övergång av filgrastim till placentan hos gravida kvinnor. Filgrastim rekommenderas inte under graviditet.

Amning

Det är okänt om filgrastim/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Filgrastim efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Filgrastim påverkade inte reproduktionsförmågan eller fertiliteten hos hanråttor eller honråttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Accofil kan ha mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Yrsel kan uppkomma efter administrering av Accofil (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av biverkningsprofilen

De allvarligaste biverkningar som kan uppkomma under behandling med filgrastim inkluderar anafylaktisk reaktion, allvarliga pulmonella biverkningar (inklusive interstitiell pneumoni och ARDS), kapillär-läckagesyndrom, svår splenomegali/mjältraktur, övergång till myelodysplastiskt syndrom eller leukemi hos SCN-patienter, GvHD hos patienter som får allogena benmärgstransplantation eller transplantation av perifera stamceller och sicklecellkris hos patienter med sicklecellsjukdom.

De vanligaste rapporterade biverkningarna är feber, muskuloskeletal smärta (som inkluderar skelettsmärta, ryggsmärta, artralgi, myalgi, smärta i extremiteter, muskuloskeletal smärta, muskuloskeletal bröstsmärta, nacksmärta), anemi, kräkningar och illamående. I kliniska studier på cancerpatienter var muskuloskeletal smärta lätt eller måttlig hos 10 % och svår hos 3 % av patienterna.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Data i tabellerna nedan beskriver biverkningar rapporterade i kliniska prövningar och spontana rapporter. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Bedömningen av biverkningar baseras på följande frekvenser:

Mycket vanliga: $\geq 1/10$

Vanliga: $\geq 1/100$ till $< 1/10$

Mindre vanliga: $\geq 1/1,000$ till $< 1/100$

Sällsynta: $\geq 1/10,000$ till $< 1/1,000$

Mycket sällsynta: $< 1/10,000$

Inte känd: kan inte beräknas från tillgängliga data.

MedDRA organsystemklass	Biverkning					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni Anemi ^c	Splenomegali ^a Minskning av hemoglobin ^c	Leukocytos ^a	Mjältruftur ^a Sicklecella nemi med kris		
Immunsystemet			Transplantat- mot- värdssjukdom ^b Läkemedels- överkänsligh et ^a Överkänslig- het		Anafylaktisk reaktion	
Metabolism och nutrition		Minskad aptit ^c Förhöjd halt av laktatdehydroge- nas i blodet	Hyperuri- kemi Förhöjd halt av urinsyra i blodet		Minskad halt av glukos i blodet Pseudogikt ^a (kondro- kalcinos) Vätske- volym- rubbningsar	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk ^a	Yrsel Hypestesi Parestesi				
Blodkärl		Hypotoni Hypertoni	Venocklusiv sjukdom ^d	Kapillärlac- kagesyndro- m ^a ,Aortit		
Psykiska störningar		Insomnia				
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hemoptys ^c Dyspné Hosta ^a Orofaryngeal smärta ^{a,c} Epistaxis	Akut andnödssynd- rom ^a Andningssvi- kt ^a Lungödem ^a Interstitiell lungsjukdom ^a			

MedDRA organsystemklass	Biverkning					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
			Lunginfiltration ^a Lunghblödning Hypoxi			
Magtarmkanalen	Diarré ^{a,e} Kräkning ^{a,e} Illamående ^a	Förstoppning ^c Oral smärta				
Lever och gallvägar		Förhöjd halt av alkaliskt fosfatas i blodet Hepatomegali	Förhöjt gammaglutamyltransferas Förhöjd halt av aminotransferas			
Hud och subkutan vävnad	Alopeci ^a	Utslag ^a Erytem	Makulopapulöst utslag			
	Sweets syndrom (akut febril neutrofil dermatos) Kutan vaskulit ^a					
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskuloskeletal smärta ^c	Muskelspasmer	Osteoporos	Minskad bentäthet Förvärrad reumatoid artrit		
Njurar och urinvägar		Dysuri Hematuri	Proteinuri	Urinavvikelser Glomerulonefrit		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet ^a Slemhinneinflammation ^a Pyrexia	Bröst-smärta ^a Asteni ^a Smärta ^c Sjukdomskänslighet Perifert ödem ^e	Reaktion vid injektionsstället			

MedDRA organsystemklass	Biverkning					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Transfusionsreaktion ^e				
Infektioner och infestationer		Sepsis Bronkit Övre luftvägsinfektion Urinvägsinfektion				

^aSe avsnitt 4.8, Beskrivning av utvalda biverkningar

^bDet har förekommit rapporter om GvHD och dödsfall hos patienter efter allogen benmärgstransplantation (se avsnitt 4.8, Beskrivning av utvalda biverkningar)

^cInkluderar skelettsmärta, ryggsmärta, artralgi, myalgi, smärta i extremiteter, muskuloskeletal smärta, muskuloskeletal bröstsmärta, nacksmärta

^dFall observerades efter godkännandet för försäljning vid filgrastimbehandling hos patienter som genomgick benmärgstransplantation eller PBPC-mobilisering

^eBiverkningar med högre incidens hos filgrastimpatier jämfört med placebo och associerade med komplikationer av den underliggande maligniteten eller cytotoxisk kemoterapi

Beskrivning av valda biverkningar

GvHD

Det har förekommit rapporter om GvHD och dödsfall hos patienter som fått G-CSF efter allogen benmärgstransplantation (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Kapillärläckagesyndrom

Fall av kapillärläckagesyndrom har rapporterats efter marknadsintroduktionen med granulocyt-kolonistimulerande faktor användning. Dessa har i allmänhet inträffat hos patienter med framskridna maligna sjukdomar, sepsis, med flera kemoterapimedieer eller genomgår aferes (se sektion 4.4).

I randomiserade, placebokontrollerade kliniska studier ökade inte filgrastim incidensen av biverkningar i samband med cytotoxisk kemoterapi. De biverkningar som i dessa kliniska studier har rapporterats med samma frekvens hos cancerpatienter som behandlas med filgrastim/kemoterapi och hos dem som fått placebo/kemoterapi omfattade illamående och kräkning, alopeci, diarré, trötthet, anorexi, mukositet, huvudvärk, hosta, hudutslag, bröstsmärta, allmän svaghet, halsont, förstoppning och smärta.

Efter godkännandet för försäljning har kutan vaskulit rapporterats hos patienter som behandlats med filgrastim. Mekanismen bakom förekomsten av vaskulit hos patienter som får filgrastim är okänd. På basis av data från kliniska prövningar beräknas frekvensen till mindre vanlig.

Sweets syndrom

Fall av Sweets syndrom (akut febril dermatos) har rapporterats efter godkännandet för försäljning. På basis av data från kliniska prövningar beräknas frekvensen till mindre vanlig.

Pulmonella biverkningar

I kliniska studier och efter godkännande för försäljning har pulmonella biverkningar inklusive interstitiell lungsjukdom, lungödem och lunginfiltrat i några fall rapporterats resultera i andningssvikt eller akut andnödssyndrom (ARDS) som kan leda till döden (se avsnitt 4.4).

Splenomegali och mjältraktur

Mindre vanliga fall av splenomegali och mjältraktur har rapporterats efter administrering av filgrastim. Några fall av mjältraktur ledde till dödsfall (se avsnitt 4.4).

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi, utslag, urtikaria, angioödem, dyspné och hypotoni vid initial eller fortsatt behandling. Generellt var rapporterna vanligare efter intravenös administrering. I några fall har symtomen återkommit vid upprepade behandling, vilket tyder på ett orsakssamband. Filgrastim ska sättas ut permanent hos patienter som drabbas av en allvarlig allergisk reaktion.

Efter godkännandet för försäljning har enstaka fall av sicklecellkris rapporterats hos patienter med sicklecellsjukdom (se avsnitt 4.4). På basis av data från kliniska prövningar beräknas frekvensen till mindre vanlig.

Kutan vaskulit

Kutan vaskulit har rapporterats hos patienter behandlade med filgrastim. Mekanismen bakom vaskulit hos patienter som får filgrastim är okänd. Under långvarig användning har kutan vaskulit rapporterats hos 2 % av SCN-patienterna.

Pseudogikt (kondrokalcinosis)

Pseudogikt har rapporterats hos cancerpatienter behandlade med filgrastim och på basis av data från kliniska prövningar beräknas frekvensen till mindre vanlig.

Leukocytos

Leukocytos (LPK > 50 x 10⁹/l) observerades hos 41 % av donatorerna och övergående trombocytopeni (trombocyttal < 100 x 10⁹/l) efter filgrastimbehandling och leukaferes observerades hos 35 % av donatorerna.

Pediatrik population

Data från kliniska studier på pediatrika patienter indikerar att säkerhet och effekt för filgrastim är likartad hos både vuxna och barn som får cytotoxisk kemoterapi, vilket tyder på att det inte finns några åldersrelaterade skillnader i farmakokinetiken för filgrastim. Den enda konsekvent rapporterade biverkningen var muskuloskeletal smärta, vilket inte skiljde sig från erfarenheten hos den vuxna populationen.

Det finns inte tillräckligt med data för att göra någon ytterligare utvärdering av användningen av filgrastim hos pediatrika patienter.

Andra särskilda populationer

Geriatrisk användning

Inga generella skillnader i säkerhet eller effektivitet observerades mellan patienter över 65 år jämfört med yngre vuxna (> 18 år) patienter som fick cytostatika och klinisk erfarenhet har inte identifierat skillnader i svar mellan äldre och yngre vuxna patienter. Det finns inte tillräckliga data för att bedöma Accofil användning hos geriatriska patienter för andra godkända Accofil indikationer.

Pediatrika patienter med allvarlig kronisk neutropeni

Fall av minskad bentäthet och osteoporos har rapporterats hos pediatrika patienter med allvarlig kronisk neutropeni som långtidsbehandlas med Filgrastim.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Effekterna av överdosering av Accofil har inte fastställts. Utsättande av filgrastimbehandling resulterar vanligen i en 50% minskning av antalet cirkulerande neutrofila granulocyter inom 1 till 2 dagar, med återgång till normala nivåer inom 1 till 7 dagar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: cytokiner, ATC-kod: L03AA02
Accofil tillhör gruppen ”biosimilars”. Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodynamisk effekt

Human G-CSF är ett glykoprotein som reglerar produktionen och frisättningen av funktionella neutrofila granulocyter från benmärgen. Accofil innehåller r-metHuG-CSF (filgrastim) som ger en markant ökning av antalet neutrofila granulocyter i perifert blod inom 24 timmar, med en mindre ökning av antalet monocytter. Hos vissa patienter med svår kronisk neutropeni kan filgrastim även inducera en mindre ökning av antalet cirkulerande eosinofiler och basofiler i förhållande till baslinjen; några av dessa patienter kan uppvisa eosinofili eller basofili redan före behandling. Ökningen av antalet neutrofila granulocyter är dosberoende vid rekommenderade doser. Neutrofila granulocyter som produceras som svar på filgrastim uppvisar normal eller ökad funktion, vilket har visats genom tester på kemotaxisk och fagocytisk funktion. Vid avslutad filgrastimbehandling minskar antalet cirkulerande neutrofila granulocyter med 50 % inom 1-2 dagar och återgår till normala nivåer inom 1-7 dagar.

Användning av filgrastim hos patienter som genomgår cytotoxisk kemoterapi leder till signifikant minskad incidens, svårighetsgrad och duration av neutropeni och febril neutropeni. Behandling med filgrastim minskar signifikant durationen av febril neutropeni, användningen av antibiotika och inläggning på sjukhus efter induktion av kemoterapi för akut myelogen leukemi eller myeloablativ terapi följt av benmärgstransplantation. Incidensen av feber och dokumenterade infektioner minskade inte vid någon av dessa behandlingar. Durationen av feber minskade inte hos patienter som genomgick myeloablativ terapi följt av benmärgstransplantation.

Användning av filgrastim, antingen ensamt eller efter kemoterapi, mobiliserar hematopoetiska stamceller till perifert blod. Dessa autologa perifera stamceller kan skördas och infunderas efter cytotoxisk terapi i högdos, antingen i stället för eller som tillägg till benmärgstransplantation. Infusion av perifera stamceller påskyndar den hematopoetiska återhämtningen och minskar risken för blödningskomplikationer och behovet av trombocytr transfusioner. Hos mottagare av allogena perifera stamceller mobiliserade med filgrastim gick den hematologiska återhämtningen signifikant snabbare, vilket medförde en signifikant kortare tid för trombocyter återhämtning utan behandlingsstöd jämfört med allogen benmärgstransplantation.

En retrospektiv europeisk studie som utvärderade användningen av G-CSF efter allogen benmärgstransplantation hos patienter med akut leukemi tydde på ökad risk för GvHD, behandlingsrelaterad mortalitet och mortalitet vid administrering av G-CSF. I en separat retrospektiv internationell studie på patienter med akut och kronisk myelogen leukemi observerades ingen effekt

på risken för GvHD, behandlingsrelaterad mortalitet och mortalitet. En metaanalys av studier på allogena transplantationer, som omfattade resultat från nio prospektiva randomiserade prövningar, åtta retrospektiva studier och en fallkontrollerad studie, påvisades ingen effekt på riskerna för akut GvHD, kronisk GvHD eller tidig behandlingsrelaterad mortalitet.

Relativ risk (95 % KI) för GvHD och behandlingsrelaterad mortalitet efter behandling med G-CSF efter benmärgstransplantation					
Publikation	Studieperiod	N	Akut GvHD av grad II-IV	Kronisk GvHD	Behandlingsrelaterad mortalitet
Metaanalys (2003)	1986-2001 ^a	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 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Internationell retrospektiv studie (2006)	1995-2006 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^aAnalysen omfattar studier med benmärgstransplantation under denna period; några studier använde GM-CSF

^bAnalysen inkluderar patienter som fick benmärgstransplantation under denna period

Användning av filgrastim för mobilisering av perifera stamceller hos friska donatorer före allogen PBSC-transplantation

Hos majoriteten av friska donatorer som fick en dos på 10 mikrogram/kg/dag subkutant 4-5 dagar i följd kunde man skörda $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg av mottagarens kroppsvikt efter två leukafereser.

Användning av filgrastim hos barn eller vuxna med SCN (svår kronisk, cyklisk och idiopatisk neutropeni) inducerar en kvarstående ökning av ANC i perifert blod och en reduktion av antalet infektioner och relaterade händelser.

Användning av filgrastim hos patienter med hiv-infektion upprätthåller normalt neutrofilal, vilket möjliggör planerad dosering av antivirala och/eller myelosuppressiva behandlingar. Det finns ingen evidens för att hiv-replikationen ökar hos hiv-infekterade patienter som behandlas med filgrastim.

Som med andra hematopoetiska tillväxtfaktorer, har G-CSF visat *in vitro* stimulerande egenskaper på humana endotelceller.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter subkutan administrering av rekommenderade doser upprätthölls serumkoncentrationer över 10 ng/ml i 8-16 timmar.

Distribution

Distributionsvolymen i blod är ca 150 ml/kg.

Eliminering

Clearance av filgrastim har visats följa första ordningens farmakokinetik efter både subkutan eller intravenös administrering. Filgrastims halveringstid i serum i eliminationsfasen är cirka 3,5 timmar och clearance är ungefär 0,6 ml/min/kg. Kontinuerlig infusion av Accofil över en period på upp till 28 dagar till patienter som återhämtade sig efter autolog benmärgstransplantation, visade inga tecken på läkemedelsackumulering och resulterade i jämförbara halveringstider.

Linjäritet

Det finns ett positivt linjärt samband mellan dos och serumkoncentration av filgrastim, oavsett om det administrerats intravenöst eller subkutant. Efter subkutan administrering av rekommenderade doser bibehålls serumkoncentrationer över 10 ng/ml under 8-16 timmar. Distributionsvolymen i blod är ca 150 ml/kg.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Filgrastim studerades i allmäntoxicitetsstudier upp till 1 år långa. Resultaten visade förändringar som kunde tillskrivas de förväntade farmakologiska verkningarna, däribland ökat antal leukocyter, myeloid benmärgshyperplasi, extramedullär granulopoies och förstörd mjälte. Samtliga förändringar gick tillbaka efter avslutad behandling.

Effekterna av filgrastim på fosterutveckling har studerats i råttor och kaniner. Intravenös (80 µg/kg/dag) administrering av filgrastim till kaniner under organogenes perioden var toxiskt för modern och ökade antalet spontana fosterförluster och embryoförluster efter implantation, och minskade antalet levande ungar per kull samt vikten hos de nyfödda ungarna.

Baserat på data som rapporterats för en filgrastimprodukt som liknar Neopogen Novum, observerades jämförbara resultat och dessutom ökat antal fostermissbildningar vid dosen 100 µg/kg/dag. Detta är en dos som är toxisk för modern och som motsvarar en systemisk exponering som är omkring 50-90 gånger högre än den som observerats hos patienter som har behandlats med den kliniska dosen 5 µg/kg/dag. Högsta dos som inte hade några embryo-fetala toxicitetseffekter i denna studie var 10 µg/kg/dag, vilket motsvarar en systemisk exponering som är omkring 3-5 gånger högre än den som observerats hos patienter som har behandlats med den kliniska dosen.

Hos dräktiga honrättor observerades inte någon toxicitet för modern eller fostren vid doser på upp till 575 µg/kg/dag. Avkomman från rättor som fick filgrastim under den perinatale perioden eller dperioden uppvisade fördröjd extern differentiering och hämmad tillväxt (≥ 20 µg/kg/dag) och något lägre överlevnad (100 µg/kg/dag).

Filgrastim hade ingen synbar effekt på fertiliteten hos varken honrättor eller hanrättor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Isättika
Natriumhydroxid
Sorbitol (E420)
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Accofil får inte spädas med koksaltlösningar.

Utspädd filgrastim kan adsorberas till glas-och plastmaterial.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

36 månader

Den spädda lösningen för infusion har visat kemisk och fysikalisk stabilitet i 24 timmar vid 2 °C till 8 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsbetingelserna användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas.

Oavsiktlig engångsexponering för frystemperatur påverkar inte Accofil s stabilitet negativt. Om exponeringen har varat i mer än 24 timmar eller om lösningen har frysts fler än en gång, ska Accofil INTE användas.

Inom hållbarhetstiden och för ambulatorisk användning kan patienten ta ut produkten ur kylskåpet och förvara den i rumstemperatur (inte över 25 °C) under en enstaka period i upp till 15 dagar. Vid slutet av denna period ska produkten inte sättas tillbaka i kylskåp utan ska kasseras.

Förvara sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisningar för utspädd produkt, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förfylld spruta med injektionsnål, med eller utan nålskydd. Förpackningar innehållande en, tre, fem, sju eller tio förfyllda sprutor, med eller utan blisterförpackning och injektionstork med alkohol. Förpackningarna utan blisterförpackning innehåller inget nålskydd. Blisterförpackningarna är avsedda för separata sprutor med fastsatt nålskydd. De förfyllda sprutorna är tillverkade av typ I-glas med en permanent fastsatt kanyl av rostfritt stål i spetsen och har 1/40 tryckta markeringar för graderingar från 0,1 ml till 1 ml på skaftet. Den förfyllda sprutans nålskydd innehåller torrt naturgummi (se avsnitt 4.4). En förfylld spruta innehåller 0,5 ml lösning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Vid behov kan Accofil spädas i 5 % glukos. Spädning till en slutkoncentration lägre än 0,2 ME/ml (2 µg/ml) rekommenderas aldrig.

Lösningen ska inspekteras visuellt före användning. Endast klar lösning utan partiklar ska användas. Får ej skakas.

För patienter som behandlas med filgrastim utspätt till koncentrationer lägre än 1,5 ME (15 µg) per ml, bör humant serumalbumin (HSA) tillsättas till en slutkoncentration på 2 mg/ml. Exempel: Vid en slutlig injektionsvolym på 20 ml bör totaldoser av filgrastim som understiger 30 ME (300 µg) ges med tillsats av 0,2 ml 200 mg/ml (20 %) human serumalbuminlösning.

Accofil innehåller inget konserveringsmedel. Med hänsyn till risken för mikrobiell kontaminering, är Accofil förfyllda sprutor endast avsedda för engångsbruk.

Utspätt i 5 % glukos är Accofil kompatibelt med glas och flera olika plaster, däribland PVC, polyolefin (en sampolymer av polypropen och polyeten) och polypropen.

Användning av förfylld spruta med nålskydd

Nålens säkerhetsskydd täcker nålen efter injektion för att förhindra nålstickskada. Detta påverkar inte normal hantering av sprutan. Tryck in kolven långsamt och jämnt tills hela dosen har injicerats och kolven inte kan tryckas in ytterligare. Samtidigt som trycket på kolven bibehålls avlägsnas sprutan från patienten. Nålens säkerhetsskydd täcker nålen när kolven släpps.

Användning av förfylld spruta utan nålskydd

Administrera dosen på brukligt sätt.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18.09. 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH > TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH > TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsattsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av RMP.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,

- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Accofil 30 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning
filgrastim

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje spruta á 0,5 ml innehåller 30 ME filgrastim (0,6 mg/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Isättika, natriumhydroxid, sorbitol (E420), polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 förfylld spruta med 0,5 ml + 1 injektionstork
"5 förfyllda sprutor med 0,5 ml + 5 injektionstorkar"
"3 förfyllda sprutor med 0,5 ml + 3 injektionstorkar"
"10 förfyllda sprutor med 0,5 ml + 10 injektionstorkar"

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Endast för engångsbruk.
Subkutan användning eller intravenös användning.
Får ej skakas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.
Förvara sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/946/001 - 1 förfylld spruta
EU/1/14/946/002 - 5 förfyllda sprutor
EU/1/14/946/006 - 3 förfyllda sprutor
EU/1/14/946/009 - 10 förfyllda sprutor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Accofil 30 ME/0,5 ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong – Förfylld spruta med nålskydd i blisterförpackning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Accofil 30 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning
filgrastim

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje spruta á 0,5 ml innehåller 30 ME filgrastim (0,6 mg/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Isättika, natriumhydroxid, sorbitol (E420), polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 förfylld spruta med 0,5 ml + 1 injektionstork
"3 förfyllda sprutor med 0,5 ml + 3 injektionstorkar"
"5 förfyllda sprutor med 0,5 ml + 5 injektionstorkar"
"10 förfyllda sprutor med 0,5 ml + 10 injektionstorkar"
"7 förfyllda sprutor med 0,5 ml + 7 injektionstorkar"

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Endast för engångsbruk.
Subkutan användning eller intravenös användning.
Får ej skakas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.
Förvara sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/946/005 - 1 förfylld spruta med nålskydd
EU/1/14/946/008 - 5 förfyllda sprutor med nålskydd
EU/1/14/946/007 - 3 förfyllda sprutor med nålskydd
EU/1/14/946/010 - 10 förfyllda sprutor med nålskydd
EU/1/14/946/017 - 7 förfyllda sprutor med nålskydd

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Accofil 30 ME/0,5 ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
FÖRFYLLD SPRUTA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Accofil 30 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning
filgrastim
s.c./i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,5 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Accofil 48 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning
filgrastim

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje spruta á 0,5 ml innehåller 48 ME filgrastim (0,96 mg/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Isättika, natriumhydroxid, sorbitol (E420), polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 förfylld spruta med 0,5 ml + 1 injektionstork
"5 förfyllda sprutor med 0,5 ml + 5 injektionstorkar"
"3 förfyllda sprutor med 0,5 ml + 3 injektionstorkar"
"10 förfyllda sprutor med 0,5 ml + 10 injektionstorkar"

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Endast för engångsbruk.
Subkutan användning eller intravenös användning.
Får ej skakas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.
Förvara sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/946/003 - 1 förfylld spruta
EU/1/14/946/004 - 5 förfyllda sprutor
EU/1/14/946/012 - 3 förfyllda sprutor
EU/1/14/946/015 - 10 förfyllda sprutor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Accofil 48 ME/0,5 ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong – Förfylld spruta med nålskydd i blisterförpackning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Accofil 48 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning
filgrastim

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje spruta á 0,5 ml innehåller 48 ME filgrastim (0,96 mg/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Isättika, natriumhydroxid, sorbitol (E420), polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 förfylld spruta med 0,5 ml + 1injektionstork
"3 förfyllda sprutor med 0,5 ml + 3 injektionstorkar"
"5 förfyllda sprutor med 0,5 ml + 5 injektionstorkar"
"10 förfyllda sprutor med 0,5 ml + 10 injektionstorkar"
"7 förfyllda sprutor med 0,5 ml + 7 injektionstorkar"

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Endast för engångsbruk.
Subkutan användning eller intravenös användning.
Får ej skakas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.
Förvara sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/946/011 - 1 förfylld spruta med ett nålskydd
EU/1/14/946/014 - 5 förfyllda sprutor med ett nålskydd
EU/1/14/946/013 - 3 förfyllda sprutor med ett nålskydd
EU/1/14/946/016 - 10 förfyllda sprutor med ett nålskydd
EU/1/14/946/018 - 7 förfyllda sprutor med ett nålskydd

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Accofil 48 ME/0,5 ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
FÖRFYLLED SPRUTA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Accofil 48 ME/0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning
filgrastim
s.c./i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,5 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Accofil 30 ME/0,5 ml (0,6 mg/ml) injektions-/infusionsvätska, lösning i förfylld spruta filgrastim

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Accofil är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Accofil
3. Hur du använder Accofil
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Accofil ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Accofil är och vad det används för

Vad Accofil är

Accofil innehåller den aktiva substansen filgrastim. Filgrastim är ett protein som produceras i en bakterie som kallas *Escherichia coli* med rekombinant DNA-teknik. Det tillhör en grupp av proteiner som kallas cytokiner och är mycket likt granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF) som produceras i människans kropp. Filgrastim stimulerar benmärgen (den vävnad där nya blodkroppar produceras) så att den bildar fler vita blodkroppar som hjälper kroppen att bekämpa infektioner.

Vad Accofil används för

Din läkare har ordinerat Accofil för att hjälpa din kropp att producera fler vita blodkroppar. Din läkare kommer att berätta varför du behandlas med Accofil. Accofil kan användas vid flera olika tillstånd, nämligen:

- kemoterapi
- benmargstransplantation
- svår kronisk neutropeni (litet antal av en typ av vita blodkroppar)
- neutropeni (litet antal av en typ av vita blodkroppar) hos patienter med hiv-infektion.
- mobilisering av perifera stamceller (för att stimulera stamceller att gå ut i blodet där de kan samlas in och användas vid benmargstransplantation).

2. Vad du behöver veta innan du använder Accofil

Använd inte Accofil

- Om du är allergisk (överkänslig) mot filgrastim eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterskainnan du använder Accofil:

Före behandling, tala om för läkaren om du:

- om du har sicklecellanemi, eftersom filgrastim kan orsaka sicklecellkris.
- om du har osteoporos (benskörhet).

Tala omedelbart om för läkaren om du under behandlingen med filgrastim:

- får ont i övre vänstra delen av magen (buken), smärta under revbenen på vänster sida eller vid skulderbladets spets (detta kan vara symtom på förstörd mjälte (splenomegali) eller möjligen brusten mjälte)
- upptäcker ovanliga blödningar eller blåmärken (detta kan vara symtom på minskat antal blodplättar (trombocytopeni), vilket minskar blodets förmåga att levra sig).
- drabbas av plötsliga tecken på allergi, som utslag, klåda eller nässelutslag, svullnader i ansiktet, läpparna, tungan eller andra kroppsdelar, andnöd, väsljud eller andningssvårigheter, eftersom dessa kan vara tecken på en allvarlig allergi.
- får svullnad i ansiktet eller fotlederna, blod i urinen eller brunfärgad urin eller om du märker att du kissar mindre än vanligt (glomerulonefrit).

Nålskyddet på den förfyllda sprutan innehåller torrt naturgummi (latex) som kan orsaka en allergisk reaktion.

Inflammation i aortan (stora kroppspulsådern som transporterar blod från hjärtat och ut i kroppen) har rapporterats som sällsyntbiverkning hos cancerpatienter och friska donatorer. Symtomen kan innefatta feber, buksmärta, sjukdomskänsla, ryggsmärta och ökade inflammatoriska markörer. Tala om för din läkare om du upplever dessa symtom.

Otillfredsställande behandlingsvar på filgrastim

Om du svarar sämre eller slutar svara på filgrastimbehandlingen kommer läkaren att undersöka vad som orsakar detta. Han eller hon kommer bland annat att kontrollera om du har utvecklat antikroppar som neutraliserar filgrastims aktivitet.

Läkaren kan vilja att du kommer på täta kontroller, se avsnitt 4 i bipacksedeln.

Om du har allvarlig kronisk neutropeni kan du löpa risk att utveckla blodcancer (leukemi, myelodysplastiskt syndrom [MDS]). Tala med läkare om risken för att utveckla blodcancer och vilka tester som ska göras. Om du utvecklar eller löper hög risk att utveckla blodcancer ska du inte använda Accofil, om inte läkaren säger att du ska göra det.

Om du är stamcellsdonator måste du vara mellan 16 och 60 år.

Var särskilt försiktig med andra produkter som stimulerar vita blodkroppar

Accofil tillhör en grupp läkemedel som stimulerar produktionen av vita blodkroppar. Hälso- och sjukvårdspersonal bör alltid anteckna exakt vilken produkt du använder.

Andra läkemedel och Accofil

Du ska inte få Accofil 24 timmar före och 24 timmar efter kemoterapi.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Graviditet och amning

Accofil har inte testats på gravida kvinnor.

Det är viktigt att du berättar för läkaren om du:

- är gravid eller ammar
- tror att du kan vara gravid eller
- planerar att skaffa barn.

Det är okänt om filgrastim passerar över till bröstmjölk. Därför kan din läkare besluta att du inte ska använda detta läkemedel om du ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

Accofil kan ha mindre effekt på din förmåga att framföra fordon och använda maskiner. Detta läkemedel kan orsaka yrsel. Du bör vänta och se hur du mår efter att du har tagit Accofil innan du framför fordon eller använder maskiner.

Viktig information om något innehållsämne i Accofil

Detta läkemedel innehåller sorbitol.

Om du inte tål vissa sockerarter (fruktos), bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel. Detta läkemedel innehåller också natrium.

Innehåller mindre än 1 mmol natrium (0,035 mg) per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du använder Accofil

Använd alltid Accofil enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Mängden Accofil du behöver beror på för vilket tillstånd du får Accofil och på din kroppsvikt.

Dosering

Accofil och neutropeni (litet antal av en typ av vita blodkroppar) i samband med kemoterapi

Vanlig dos är 0,5 miljoner enheter (5 mikrogram) per kg kroppsvikt dagligen. Om du exempelvis väger 60 kilogram är din dagliga dos 30 miljoner enheter (300 mikrogram). Behandlingen med Accofil pågår vanligtvis i cirka 14 dagar. Vid vissa typer av sjukdomar kan emellertid längre behandling i upp till cirka en månad krävas.

Accofil och benmärgstransplantation

Vanlig startdos är 1 miljon enheter (10 mikrogram) per kg kroppsvikt varje dag given som infusion. Om du exempelvis väger 60 kg blir din dagliga dos 60 miljoner enheter (600 mikrogram). Vanligtvis får du första dosen Accofil minst 24 timmar efter cytostatikabehandling och minst 24 timmar efter att ha fått din benmärgstransplantation. Läkaren kan sedan testa blodet för att se hur bra behandlingen fungerar och hur länge den ska pågå.

Accofil och svår kronisk neutropeni (litet antal av en typ av vita blodkroppar)

Vanlig startdos är mellan 0,5 miljoner enheter (5 mikrogram) och 1,2 miljoner enheter (12 mikrogram) per kg kroppsvikt varje dag som engångsdos eller uppdelad på flera doser. Läkaren kan därefter testa ditt blod för att se hur bra behandlingen fungerar och för att hitta den dos som är bäst för dig. För att minska neutropeni krävs långtidsbehandling med Accofil.

Accofil och neutropeni (litet antal av en typ av vita blodkroppar) hos patienter med hiv-infektion.

Vanlig startdos är mellan 0,1 miljoner enheter (1 mikrogram) och 0,4 miljoner enheter (4 mikrogram) per kg kroppsvikt varje dag. Läkaren kan testa ditt blod med jämna mellanrum för att se hur bra behandlingen fungerar. När antalet vita blodkroppar i blodet har återgått till det normala, kan det bli möjligt att sänka doseringsfrekvensen till mindre än en gång per dag. Långtidsbehandling med Accofil kan behövas för att upprätthålla normalt antal vita blodkroppar i blodet.

Accofil och transplantation av perifera stamceller (stamceller samlade från blodet för att användas vid en benmärgstransplantation)

Om du donerar stamceller till dig själv är den vanliga dosen 0,5 miljoner (5 mikrogram) till 1,0 miljoner enheter (10 mikrogram) per kg kroppsvikt varje dag. Behandlingen med Accofil pågår i upp till 2 veckor. Läkaren kontrollerar ditt blod för att bestämma den bästa tidpunkten för insamling av stamceller. Om du är stamcellsdonator till en annan person är den vanliga dosen 1 miljoner enheter (10 mikrogram) per kg kroppsvikt varje dag. Behandlingen med Accofil pågår i 4 till 5 dagar. Läkaren tar regelbundna blodprover för att bestämma den bästa tidpunkten för insamling av stamceller.

Administreringssätt

Denna medicin ges som injektion, antingen via intravenös (iv) infusion (dropp) eller som en subkutan (SC) injektion i vävnaden precis under huden.

Om du får denna medicin som subkutan injektion kan läkaren föreslå att du lär dig att ge dig själv injektionerna. Din läkare eller sjuksköterska kommer att ge dig instruktioner om hur du gör detta (se information nedan om instruktioner för injicering med Accofil). Försök inte att själv administrera utan denna utbildning. En del av informationen du behöver ges i slutet av denna bipacksedel, men korrekt behandling av din sjukdom kräver nära och ständigt samarbete med din läkare.

Information om hur du ger dig själv en injektion

Detta avsnitt innehåller information om hur du ger dig själv en injektion med Accofil. Det är viktigt att du inte försöker ge dig själv en injektion utan att först ha fått särskild träning av din läkare eller sköterska. Om du inte är säker på hur du ger dig själv en injektion, eller om du har frågor, kontakta din läkare eller sköterska för att få hjälp.

Hur ger jag mig själv en injektion med Accofil?

Du ska ge injektionen i vävnaden alldeles under huden. Detta kallas en subkutan injektion. Du ska ta injektionerna vid ungefär samma tid varje dag.

Utrustning som du behöver

För att ge dig själv en subkutan injektion behöver du följande:

- en förfylld spruta med Accofil
- injektionstork eller liknande

Vad ska jag göra innan jag ger mig själv en subkutan injektion med Accofil?

Låt nålskyddet sitta kvar på sprutan tills du är klar att ge injektionen.

- a. Ta din förfyllda spruta med Accofil ur kylskåpet.
- b. Kontrollera utgångsdatum på den förfyllda sprutans etikett (Utg.dat.). Använd den inte om den sista dagen i den månad som anges har passerat, om den har förvarats utanför kylskåp i mer än 15 dagar eller är obrukbar av annan orsak.
- c. Kontrollera utseendet hos Accofil. Det måste vara en klar och färglös vätska. Om den innehåller partiklar ska du inte använda den.

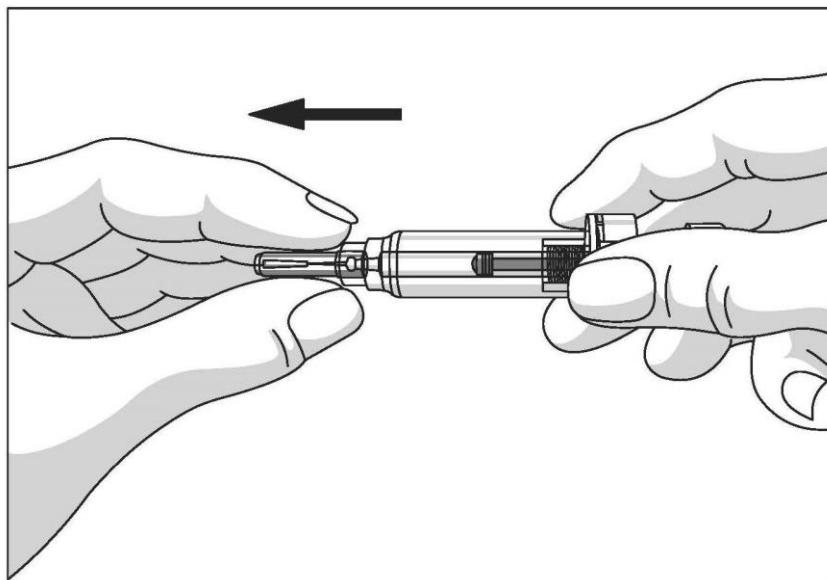
- d. Injektionen känns behagligare om du låter den förfyllda sprutan ligga i 30 minuter för att uppnå rumstemperatur eller håller den försiktigt i din hand under några minuter. Värm inte upp Accofil på något annat sätt (värm t.ex. *inte* upp sprutan i mikrovågsugn eller i hett vatten).
- e. **Tvätta händerna noggrant.**
- f. Sök upp en bekväm och väl upplyst plats och ställ allt du behöver inom räckhåll (den förfyllda sprutan med Accofil och injektionstork).

Hur förbereder jag min injektion med Accofil?

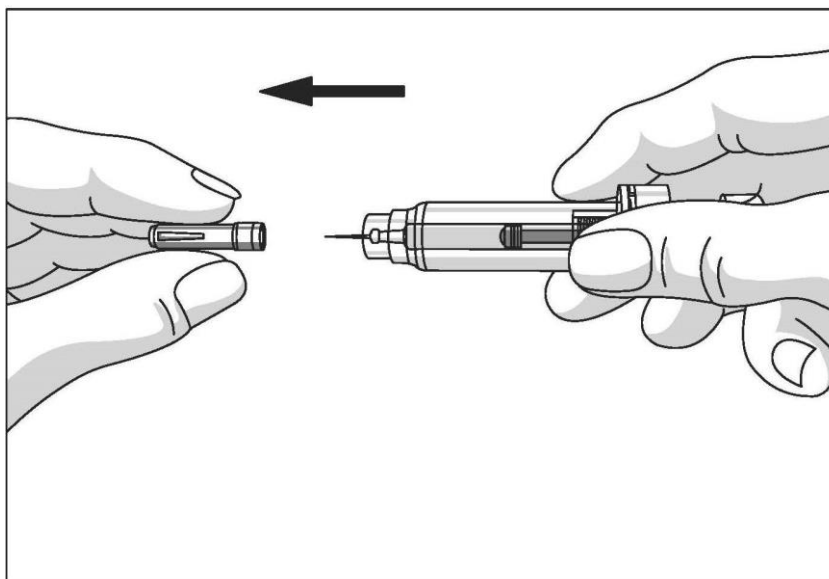
Innan du injicerar Accofil måste du göra följande:

1. Håll i sprutan och ta varsamt skyddet av nålen utan att vrida. Dra rakt ut på det sätt som visas i bild 1 och bild 2. Rör inte nålen och tryck inte på sprutkolven.

1



2



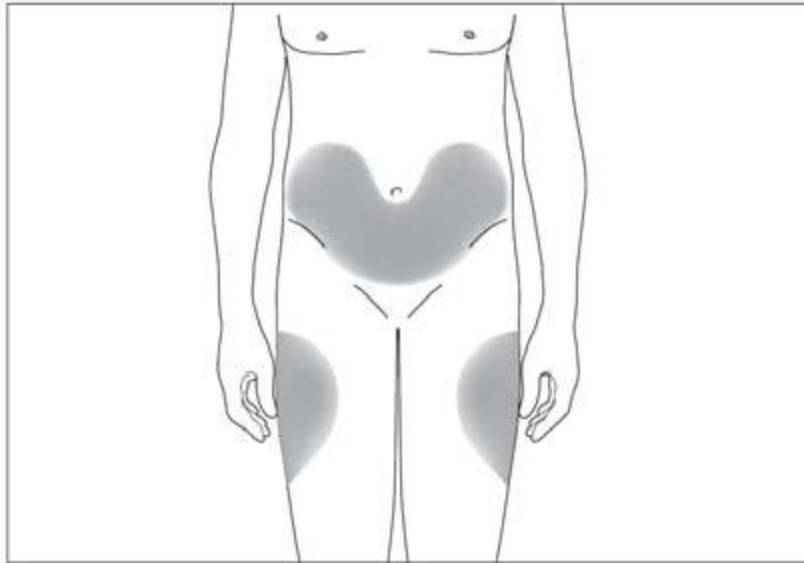
2. Du kanske lägger märke till en liten luftbubbla i den förfyllda sprutan. Du behöver inte avlägsna luftbubblan innan du injicerar. Det är ofarligt att injicera lösningen med luftbubblan kvar.
3. Sprutan kan innehålla mer vätska än du behöver. Använd skalan på cylinderbehållaren på följande sätt för att ställa in rätt dos av Accofil som din läkare har ordinerat. Tryck ut onödig vätska genom att trycka in kolven till den siffra (ml) på sprutan som motsvarar den ordinerade dosen.
4. Kontrollera igen för att förvissa dig om att sprutan innehåller rätt dos Accofil.
5. Nu kan du använda den förfyllda sprutan.

Var ska jag ta injektionen?

De lämpligaste ställena då du ska ge dig själv en injektion är följande:

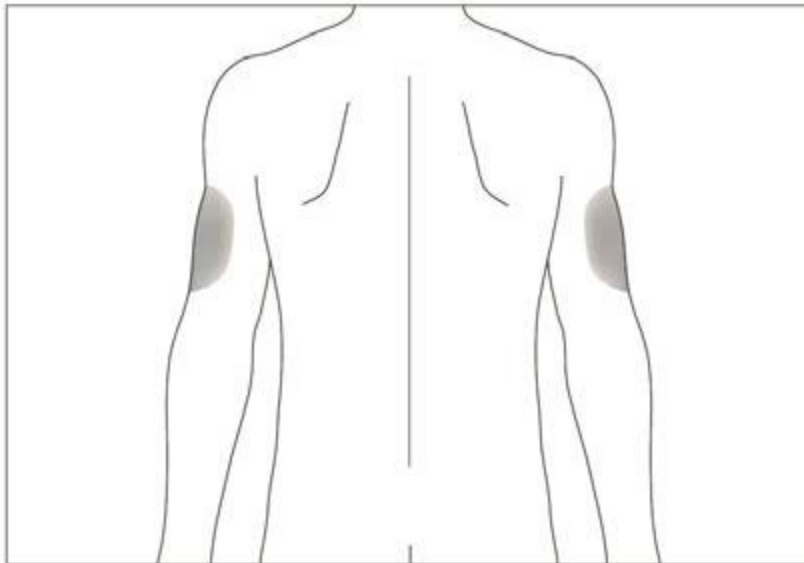
- högst upp på låren
- buken, utom området kring naveln (se bild 3).

3



Om någon annan ger dig injektionen kan hon eller han också använda baksidan på dina armar (se bild 4).

4

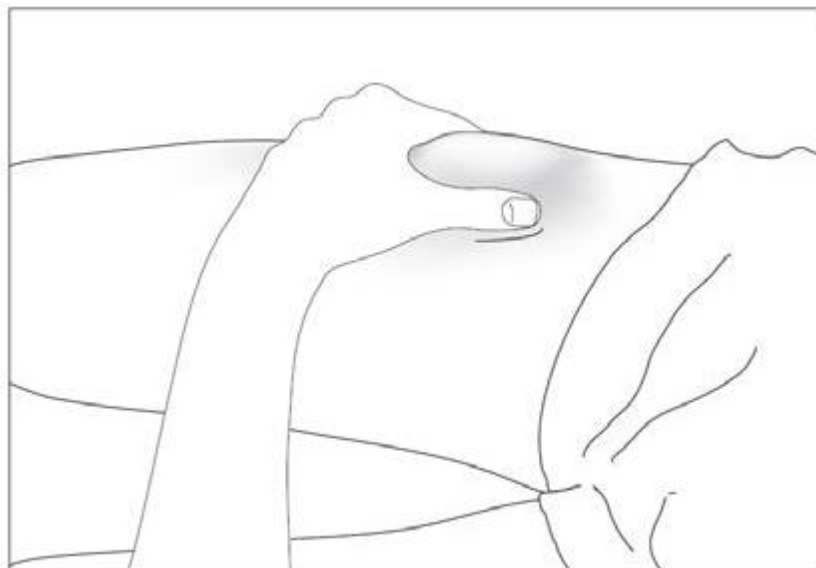


Det är bättre att växla injektionsställe varje dag för att undvika risken för ömhet på ett ställe.

Hur ger jag mig själv injektionen?

- a. Desinficera injektionsstället med en injektionstork och nyp ihop huden mellan tummen och pekfingret, utan att klämma (se bild 5).

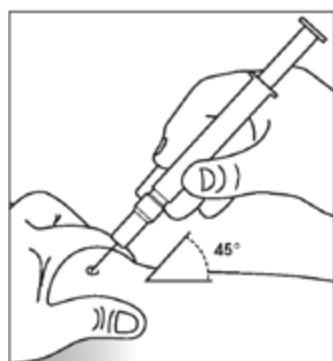
5



Förfylld spruta utan nålskydd

- b. Stick in nålen helt genom huden så som sjuksköterskan eller läkaren har visat (se bild 6).
- c. Dra upp kolven lite för att kontrollera att du inte har punkterat något blodkärl. Om du ser blod i sprutan drar du ut nålen och sticker in den på ett annat ställe.
- d. Håll hela tiden kvar greppet om huden och tryck samtidigt ned kolven med ett långsamt, konstant tryck, tills hela dosen har injicerats och kolven inte kan tryckas ned längre. Släpp inte trycket på kolven!
- e. Injicera endast den dos din läkare har ordinerat.
- f. När du har injicerat vätskan ska du ta bort nålen samtidigt som behåller trycket på kolven och släpp sedan taget om huden.
- g. Lägg den använda sprutan i avfallsbeållaren. Varje spruta ska endast användas till en injektion.

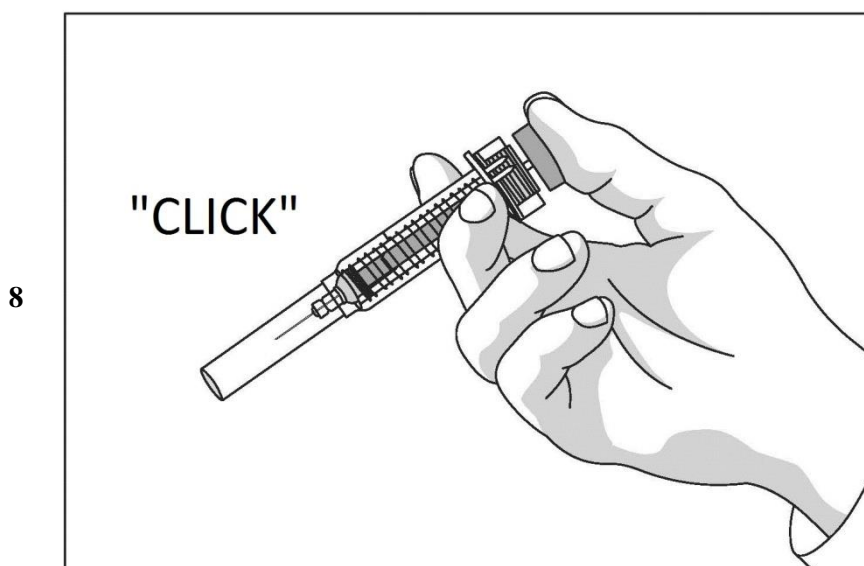
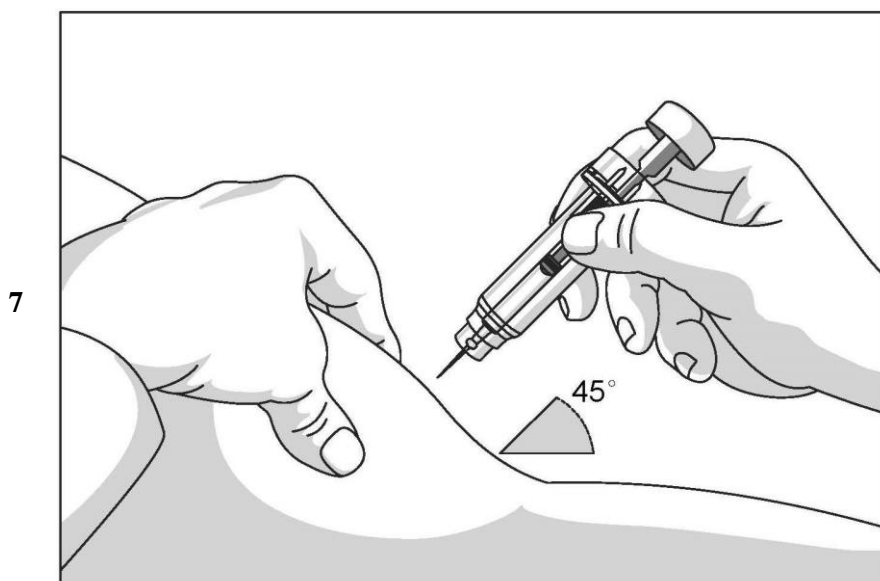
6



Förfylld spruta med nålskydd

- h. Stick in nålen helt genom huden så som sjuksköterskan eller läkaren har visat (se bild 7).
- i. Dra upp kolven lite för att kontrollera att du inte har punkterat något blodkärl. Om du ser blod i sprutan, dra ut nålen och stick in den på ett annat ställe.
- j. Injicera bara den dos din läkare har anvisat genom att följa anvisningarna nedan.
- k. Håll hela tiden kvar greppet om huden och tryck ned kolven med ett långsamt, konstant tryck samtidigt som du håller i flänsen, tills hela dosen har injicerats och kolven inte kan tryckas ned längre. Släpp inte trycket på kolven!
- l. Efter att du injicerat vätskan, ta bort nålen samtidigt som du håller sprutan i samma vinkel och håller kvar trycket på kolven, släpp därefter huden. Skyddsmanschetten täcker nålen automatiskt

och ett hörbart "klick" bekräftar att skyddet aktiverats (se bild 8). Nålskyddet aktiveras inte om inte hela dosen har givits.



Kom ihåg

Om du får problem, tveka inte att be läkaren eller sjuksköterskan om hjälp och råd.

Kassering av använda sprutor

Nålskyddet förhindrar sticksador efter användning och därför krävs inga särskilda försiktighetsåtgärder för avfallshantering. Kassera sprutan enligt anvisningar från läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.

Om du använt för stor mängd av Accofil

Om du använt för stor mängd av Accofil, kontakta din läkare eller apotekspersonal så snart som möjligt.

Om du har glömt att använda Accofil

Ta inte en dubbel dos för att kompensera för glömd injektion. Kontakta din läkare för att diskutera när du bör injicera nästa dos.

Om du slutar att använda Accofil

Din läkare kommer att tala om när du ska sluta använda Accofil. Det är helt normalt att få flera behandlingar med Accofil.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Tala omedelbart med läkaren under behandling

- om du får en allergisk reaktion med svaghet, blodtrycksfall, andningssvårigheter, svullnad i ansiktet (anafylaxi), hudutslag, kliande utslag (urtikaria), svullnad i ansiktet, läpparna, munnen, tungan eller halsen (angioödem) och andnöd (dyspné). Överkänslighet är vanligt hos patienter med cancer.
- om du får hosta, feber och andningssvårigheter (dyspné) eftersom det kan vara tecken på akut andnödssyndrom (ARDS). ARDS är mindre vanligt hos patienter med cancer.
- om du får smärta i vänstra övre delen av magen (buken), smärta under vänster revbensbåge eller vid skulderbladets spets, eftersom det kan bero på problem med mjälten (förstoring av mjälten [splenomegali] eller brusten mjälte).
- om du behandlas för svår kronisk neutropeni och har blod i urinen (hematuri). Läkaren kan testa urinen regelbundet om du får denna biverkning eller om protein påvisas i urinen (proteinuri).
- om du har någon av följande eller en kombination av följande biverkningar: svullnad eller påsar, vilket kan associeras med mindre frekvent passerande vatten, andningssvårigheter, svullen buk och känsla av fullkomlighet, och en allmän känsla av trötthet. Dessa symtom uppträder vanligen på ett snabbt sätt.
Dessa kan vara symptomen på en ovanlig sjukdom (kan förekomma hos 1 av 100 personer) kallade kapillär-läckagesyndrom som orsakar blodet att läcka från de små blodkärlen i kroppen och behöver akut läkarvård.
- om du har en kombination av några av följande symtom:
feber eller frossa eller om du känner dig mycket kall, hög hjärtfrekvens, förvirring eller desorientering, andfåddhet, extrem smärta eller obehag och klubbig eller svettig hud.
Dessa kan vara symtom på ett tillstånd som kallas "sepsis" (även kallat blodförgiftning), en allvarlig infektion som innebär att hela kroppen reagerar på inflammationen. Detta kan vara livshotande och kräver omedelbar akut läkarvård.
- om du får njurskador (glomerulonefrit). Njurskador har setts hos patienter som får Accofil.
Kontakta läkare omedelbart om du drabbas av svullnad i ansiktet eller fotlederna, blod i urinen eller brunfärgad urin eller om du märker att du kissar mindre än vanligt.

En mycket vanlig biverkning vid användning av Accofil är smärta i muskler eller skelett (muskuloskeletal smärta), som kan lindras med vanliga smärtstillande läkemedel (analgetika). Hos patienter som genomgår stamcells- eller benmärgstransplantation kan transplantat-mot-värdsjukdom (GvHD) förekomma – detta är en reaktion hos donatorcellerna mot patienten som mottar transplantatet; tecken och symtom är utslag på handflatorna och fotsulorna och sår i munnen, tarmen, levern, huden eller ögonen, lungorna, vagina och leder. En biverkning som är mycket vanlig hos friska stamcellsdonatorer är ökat antal vita blodkroppar (leukocytos) och minskat antal trombocyter, vilket försämrar blodets förmåga att koagulera (trombocytopeni), din läkare kommer att kontrollera detta.

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Mycket vanliga biverkningar (ses hos fler än 1 av 10 personer som tar Accofil):

- kräkningar
- illamående
- onormalt håravfall eller hårförtunning (alopeci)
- trötthet (utmattning)
- ömhet och svullnad i slemhinnan i matsmältningskanalen som går från munnen till anus (slemhinneinflammation)
- minskning av trombocyter vilket försämrar blodets förmåga att koagulera (trombocytopeni)
- litet antal röda blodkroppar (anemi)
- feber (pyrexia)
- huvudvärk
- diarré

Vanliga biverkningar (ses hos fler än 1 av 100 personer som tar Accofil):

- inflammation i lungorna (bronkit)
- övre luftvägsinfektion
- urinvägsinfektion
- nedsatt aptit
- sömnsvärigheter (insomnia)
- yrsel
- nedsatt känslighet, speciellt på huden (hypestesi)
- stickningar eller domningar i händerna eller fötterna (parestesi)
- lågt blodtryck (hypotoni)
- högt blodtryck (hypertoni)
- hosta
- blodig upphostning (hemoptys)
- smärta i munnen och halsen (orofaryngeal smärta)
- näsblod (epitaxis)
- förstoppning
- smärta i munnen
- förstoring av levern (hepatomegali)
- utslag
- hudrodnad (erytem)
- muskelspasm
- smärta vid urinering (dysuri)
- bröstsmärta
- smärta
- allmän svaghetskänsla (asteni)
- allmän sjukdomskänsla
- svullnad av händer och fötter (perifert ödem)
- ökning av vissa enzymer i blodet
- förändringar i blodets kemiska sammansättning
- transfusionsreaktion

Mindre vanliga biverkningar (ses hos fler än 1 av 1 000 personer som tar Accofil):

- ökning av vita blodkroppar
- allergisk reaktion (överkänslighet)
- avstötning av transplanterad benmärg (transplantat-mot-värdsjukdom)
- förhöjd halt av urinsyra i blodet, som kan orsaka gikt (hyperurikemi)
- leverskada på grund av blockering av de små venerna i levern (venoklusiv sjukdom)
- lungor som inte fungerar som de ska vilket leder till andfåddhet (andningssvikt)
- svullnad och/eller vätska i lungorna (lungödem)
- inflammation i lungorna (interstitiell lungsjukdom)
- avvikelser på lungröntgen (lunginfiltration)

- blödning från lungorna (pulmonell blödning)
- minskat syreupptag i lungorna (hypoxi)
- upphöjda hudutslag (makulopapulöst utslag)
- benskörhet (sjukdom som gör skelettet mindre tätt, så att det blir svagare, skörare och lättare bryts; osteoporos)
- benskörhet (sjukdom som gör skelettet mindre tätt, så att det blir svagare, skörare och lättare bryts; osteoporos)
- reaktion vid injektionsstället

Sällsynta biverkningar (ses hos fler än 1 av 10 000 personer som tar Accofil):

- inflammation i aortan (stora kroppspulsådern som transporterar blod från hjärtat och ut i kroppen), se avsnitt 2
- svår smärta i skelettet, bröstet, tarmarna eller lederna (sicklecellanemi med kris)
- plötslig livshotande allergisk reaktion (anafylaktisk reaktion)
- smärta och svullnad i lederna som liknar gikt (pseudogikt)
- en förändring av hur kroppen reglerar vätska i kroppen vilket kan leda till svullnad (vätskevolymrubbingar)
- inflammation i blodkärlen i huden (kutan vaskulit)
- plommonfärgade, upphöjda, smärtsamma sår på armar och ben och ibland i ansiktet och på halsen med feber (Sweets syndrom)
- förvärrad reumatoid artrit
- ovanlig förändring i urinen
- minskad bentäthet

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Accofil ska förvaras

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på ytterkartongen och på den förfyllda sprutan efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas.

Sprutan kan tas ut ur kylskåpet och lämnas i rumstemperatur (dock inte över 25 °C) under en enstaka period av högst 15 dagar, före det utgångsdatum som anges på förpackningen. Vid slutet av denna period ska produkten inte sättas tillbaka i kylskåp, utan ska kasseras.

Förvara den förfyllda sprutan i kartongen. Ljuskänsligt.

Använd inte Accofil om du märker att den är grumlig, missfärgad eller om det finns partiklar i den.

Sätt inte tillbaka skyddet på använda nålar, eftersom du kanske råkar sticka dig själv. Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är filgrastim. En förfylld spruta innehåller 30 ME (300 mikrogram) filgrastim i 0,5 ml, motsvarande 0,6 mg/ml.
- Övriga innehållsämnen är isättika, natriumhydroxid, sorbitol (E420), polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Accofil är en klar, färglös injektions-/infusionsvätska, lösning, i en förfylld spruta markerat med 1/40 tryckta markeringar från 0,1 ml till 1 ml på skaftet, med injektionsnål. En förfylld spruta innehåller 0,5 ml lösning.

Accofil finns i förpackningar som innehåller 1, 3, 5, 7 eller 10 förfyllda sprutor, med fastsatt nålskydd i en separat blisterförpackning eller utan nålskydd/blister och injektionstork med alkohol.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**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

ES

FR

Accord Healthcare France SAS
+33 3 20 40 17 70

IT

Accord Healthcare Limited
Tel: +39 02 94323700

Denna bipacksedel godkändes senast:

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Accofil innehåller inga konserveringsmedel. Med tanke på eventuell risk för mikrobakteriell kontaminering är Accofil sprutor endast avsedda för engångsbruk.

Oavsiktlig exponering för frystemperaturer i upp till 24 timmar påverkar inte stabiliteten hos Accofil. Om exponeringen har varat i mer än 24 timmar eller om lösningen har frysts mer än en gång, ska Accofil INTE användas.

För att förbättra spårbarheten av Granulocytolonistimulerande faktorer, bör produktnamnet (Accofil) och batchnummer den administrerade produkten tydligt registreras i patientens journal.

Accofil ska inte spädas med natriumkloridlösning. Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel utom de som anges nedan. Utspädd filgrastim kan adsorberas av glas- och plastmaterial förutom om det späts ut som nämns nedan.

Vid behov kan Accofil spädas i 5% glukos. Spädning till en slutkoncentration lägre än 0,2 ME (2 mikrogram) per ml rekommenderas aldrig.

Lösningen ska inspekteras visuellt före användning. Endast klara lösningar utan partiklar ska användas.

För patienter som behandlas med filgrastim utspätt till koncentrationer lägre än 1,5 ME (15 mikrogram) per ml, bör humant serumalbumin (HSA) tillsättas till en slutkoncentration på 2 mg/ml. Exempel: Vid en slutlig injektionsvolym på 20 ml, bör totaldoser av filgrastim som understiger 30 ME (300 mikrogram) ges med tillsatts av 0,2 ml 200 mg/ml (20%) human serumalbuminlösning.

Utspätt i 5% glukos, är Accofil kompatibelt med glas och flera olika plaster, däribland PVC, polyolefin (sampolymer av polypropen och polyeten) och polypropen.

Efter spädning:

Den spädda lösningen har visat kemisk och fysikalisk stabilitet i 24 timmar vid 2 °C till 8 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt bör den utspädda lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar, och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Användning av förfylld spruta med nålskydd

Nålens säkerhetsskydd täcker nålen efter injektion för att förhindra nålstickskada. Detta påverkar inte normal hantering av sprutan. Tryck in kolven långsamt och jämnt tills hela dosen har injicerats och kolven inte kan tryckas in ytterligare. Samtidigt som trycket på kolven bibehålls avlägsnas sprutan från patienten. Nålens säkerhetsskydd täcker nålen när kolven släpps.

Användning av förfylld spruta utan nålskydd

Administrera dosen på brukligt sätt.

Destruktion

Oanvända produkter eller avfall ska kasseras i enlighet med lokala föreskrifter.

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Accofil 48 ME/0,5 ml (0,96 mg/ml) injektions-/ infusionsvätska, lösning i förfylld spruta filgrastim

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Accofil är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Accofil
3. Hur du använder Accofil
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Accofil ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Accofil är och vad det används för

Vad Accofil är

Accofil innehåller den aktiva substansen filgrastim. Filgrastim är ett protein som produceras i en bakterie som kallas *Escherichia coli* med rekombinant DNA-teknik. Det tillhör en grupp av proteiner som kallas cytokiner och är mycket likt granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF) som produceras i människans kropp. Filgrastim stimulerar benmärgen (den vävnad där nya blodkroppar produceras) så att den bildar fler vita blodkroppar som hjälper kroppen att bekämpa infektioner.

Vad Accofil används för

Din läkare har ordinerat Accofil för att hjälpa din kropp att producera fler vita blodkroppar. Din läkare kommer att berätta varför du behandlas med Accofil. Accofil kan användas vid flera olika tillstånd, nämligen:

- kemoterapi
- benmärgstransplantation
- svår kronisk neutropeni (litet antal av en typ av vita blodkroppar)
- neutropeni (litet antal av en typ av vita blodkroppar) hos patienter med hiv-infektion.
- mobilisering av perifera stamceller (för att stimulera stamceller att gå ut i blodet där de kan samlas in och användas vid benmärgstransplantation).

2. Vad du behöver veta innan du använder Accofil

Använd inte Accofil

- Om du är allergisk (överkänslig) mot filgrastim eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Accofil:

Före behandlingen, tala om för läkaren **om du**:

- om du har sicklecellanemi, eftersom filgrastim kan orsaka sicklecellkris.
- om du är allergisk mot naturgummi (latex). Nålskyddet på sprutan kan vara tillverkat av en typ av naturgummi och kan orsaka allvarliga allergiska reaktioner.
- om du har osteoporos (benskörhet).

Tala omedelbart om för läkaren om du under behandlingen med filgrastim:

- får ont i övre vänstra delen av magen (buken), smärta under revbenen på vänster sida eller vid skulderbladets spets (detta kan vara symtom på förstörd mjälte (splenomegali), eller möjligen brusten mjälte)
- upptäcker ovanliga blödningar eller blåmärken (detta kan vara symtom på minskat antal blodplättar (trombocytopeni), vilket minskar blodets förmåga att levra sig).
- drabbas av plötsliga tecken på allergi, som utslag, klåda eller nässelutslag, svullnader i ansiktet, läpparna, tungan eller andra kroppsdelar, andnöd, väsljud eller andningssvårigheter, eftersom dessa kan vara tecken på en allvarlig allergi.
- får svullnad i ansiktet eller fotlederna, blod i urinen eller brunfärgad urin eller om du märker att du kissar mindre än vanligt (glomerulonefrit).

Nålskyddet på den förfyllda sprutan innehåller torrt naturgummi (latex) som kan orsaka en allergisk reaktion.

Inflammation i aortan (det stora blodkärl som transporterar blod från hjärtat och ut i kroppen) har rapporterats med frekvensen ”sällsynt” hos cancerpatienter och friska donatorer. Symtomen kan innefatta feber, buksmärta, sjukdomskänsla, ryggsmärta och ökade inflammatoriska markörer. Tala om för din läkare om du upplever dessa symtom.

Otillfredsställande behandlingsvar på filgrastim

Om du svarar sämre eller slutar svara på filgrastimbehandlingen kommer läkaren att undersöka vad som orsakar detta. Han eller hon kommer bland annat att kontrollera om du har utvecklat antikroppar som neutraliserar filgrastims aktivitet.

Läkaren kan vilja att du kommer på täta kontroller, se avsnitt 4 i bipacksedeln.

Om du har allvarlig kronisk neutropeni kan du löpa risk att utveckla blodcancer (leukemi, myelodysplastiskt syndrom [MDS]). Tala med läkare om risken för att utveckla blodcancer och vilka tester som ska göras. Om du utvecklar eller löper hög risk att utveckla blodcancer ska du inte använda Accofil, om inte läkaren säger att du ska göra det.

Om du är stamcellsdonator måste du vara mellan 16 och 60 år.

Var särskilt försiktig med andra produkter som stimulerar vita blodkroppar

Accofil tillhör en grupp läkemedel som stimulerar produktionen av vita blodkroppar. Hälso- och sjukvårdspersonal bör alltid anteckna exakt vilken produkt du använder.

Andra läkemedel och Accofil

Du ska inte få Accofil 24 timmar före och 24 timmar efter kemoterapi.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Graviditet och amning

Accofil har inte testats på gravida kvinnor.

Det är viktigt att du berättar för läkaren om du:

- är gravid eller ammar
- tror att du kan vara gravid eller
- planerar att skaffa barn.

Det är okänt om filgrastim passerar över till bröstmjölk. Därför kan din läkare besluta att du inte ska använda detta läkemedel om du ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

Accofil kan ha mindre effekt på din förmåga att framföra fordon och använda maskiner. Detta läkemedel kan orsaka yrsel. Du bör vänta och se hur du mår efter att du har tagit Accofil innan du framföra fordon eller använder maskiner.

Viktig information om något innehållsämne i Accofil

Detta läkemedel innehåller sorbitol.

Om du inte tål vissa sockerarter (fruktos), bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller också natrium.

Innehåller mindre än 1 mmol natrium (0,035 mg) per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du använder Accofil

Använd alltid Accofil enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Mängden Accofil du behöver beror på för vilket tillstånd du får Accofil och på din kroppsvikt.

Dosering

Accofil och neutropeni (litet antal av en typ av vita blodkroppar) i samband med kemoterapi

Vanlig dos är 0,5 miljoner enheter (5 mikrogram) per kg kroppsvikt dagligen. Om du exempelvis väger 60 kilogram är din dagliga dos 30 miljoner enheter (300 mikrogram). Behandlingen med Accofil pågår vanligtvis i cirka 14 dagar. Vid vissa typer av sjukdomar kan emellertid längre behandling i upp till cirka en månad krävas.

Accofil och benmärgstransplantation

Vanlig startdos är 1 miljon enheter (10 mikrogram) per kg kroppsvikt varje dag given som infusion. Om du exempelvis väger 60 kg blir din dagliga dos 60 miljoner enheter (600 mikrogram). Vanligtvis får du första dosen Accofil minst 24 timmar efter cytostatikabehandling och minst 24 timmar efter att ha fått din benmärgstransplantation. Läkaren kan sedan testa blodet för att se hur bra behandlingen fungerar och hur länge den ska pågå.

Accofil och svår kronisk neutropeni (litet antal av en typ av vita blodkroppar)

Vanlig startdos är mellan 0,5 miljoner enheter (5 mikrogram) och 1,2 miljoner enheter (12 mikrogram) per kg kroppsvikt varje dag som engångsdos eller uppdelad på flera doser. Läkaren kan därefter testa ditt blod för att se hur bra behandlingen fungerar och för att hitta den dos som är bäst för dig. För att minska neutropeni krävs långtidsbehandling med Accofil.

Accofil och neutropeni (litet antal av en typ av vita blodkroppar) hos patienter med hiv-infektion.

Vanlig startdos är mellan 0,1 miljoner enheter (1 mikrogram) och 0,4 miljoner enheter (4 mikrogram) per kg kroppsvikt varje dag. Läkaren kan testa ditt blod med jämna mellanrum för att se hur bra behandlingen fungerar. När antalet vita blodkroppar i blodet har återgått till det normala, kan det bli möjligt att sänka doseringsfrekvensen till mindre än en gång per dag. Långtidsbehandling med Accofil kan behövas för att upprätthålla normalt antal vita blodkroppar i blodet.

Accofil och transplantation av perifera stamceller (stamceller samlade från blodet för att användas vid en benmärgstransplantation)

Om du donerar stamceller till dig själv är den vanliga dosen 0,5 miljoner (5 mikrogram) till 1,0 miljoner enheter (10 mikrogram) per kg kroppsvikt varje dag. Behandlingen med Accofil pågår i upp till 2 veckor. Läkaren kontrollerar ditt blod för att bestämma den bästa tidpunkten för insamling av stamceller. Om du är stamcellsdonator till en annan person är den vanliga dosen 1 miljoner enheter (10 mikrogram) per kg kroppsvikt varje dag. Behandlingen med Accofil pågår i 4 till 5 dagar. Läkaren tar regelbundna blodprover för att bestämma den bästa tidpunkten för insamling av stamceller.

Administreringssätt

Denna medicin ges som injektion, antingen via intravenös (iv) infusion (dropp) eller som en subkutan (SC) injektion i vävnaden precis under huden.

Om du får denna medicin som subkutan injektion kan läkaren föreslå att du lär dig att ge dig själv injektionerna. Din läkare eller sjuksköterska kommer att ge dig instruktioner om hur du gör detta (se information nedan om instruktioner för injicering med Accofil). Försök inte att själv administrera utan denna utbildning. En del av informationen du behöver ges i slutet av denna bipacksedel, men korrekt behandling av din sjukdom kräver nära och ständigt samarbete med din läkare.

Information om hur du ger dig själv en injektion

Detta avsnitt innehåller information om hur du ger dig själv en injektion med Accofil. Det är viktigt att du inte försöker ge dig själv en injektion utan att först ha fått särskild träning av din läkare eller sköterska. Om du inte är säker på hur du ger dig själv en injektion, eller om du har frågor, kontakta din läkare eller sköterska för att få hjälp.

Hur ger jag mig själv en injektion med Accofil?

Du ska ge injektionen i vävnaden alldeles under huden. Detta kallas en subkutan injektion. Du ska ta injektionerna vid ungefär samma tid varje dag.

Utrustning som du behöver

För att ge dig själv en subkutan injektion behöver du följande:

- en förfylld spruta med Accofil
- injektionstork eller liknande

Vad ska jag göra innan jag ger mig själv en subkutan injektion med Accofil?

Låt nålskyddet sitta kvar på sprutan tills du är klar att ge injektionen.

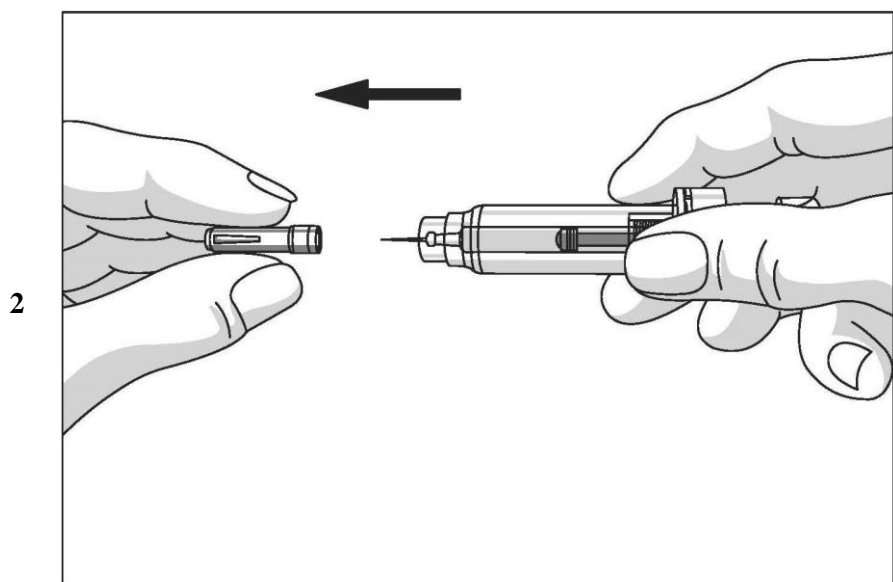
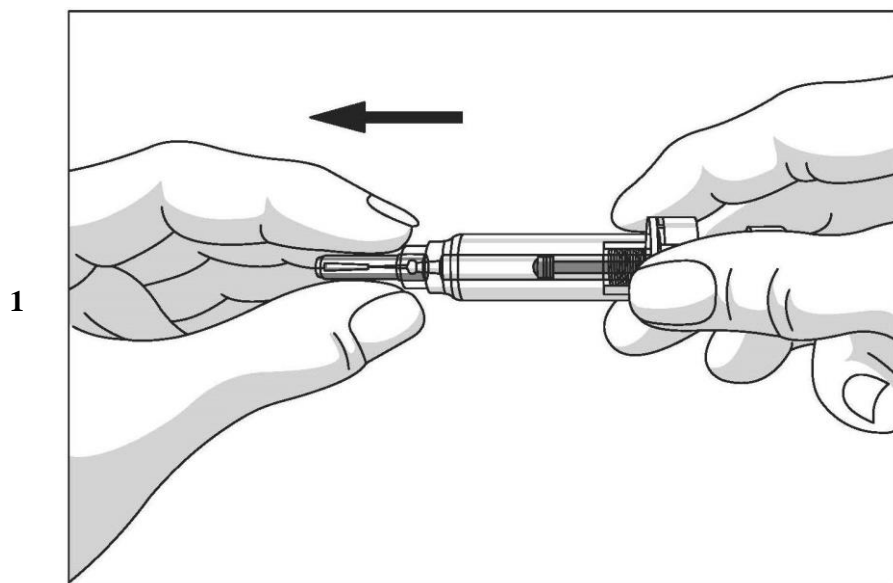
- a. Ta din förfyllda spruta med Accofil ur kylskåpet.
- b. Kontrollera utgångsdatum på den förfyllda sprutans etikett (Utg.dat.). Använd den inte om den sista dagen i den månad som anges har passerat, om den har förvarats utanför kylskåp i mer än 15 dagar eller är obrukbar av annan orsak.

- c. Kontrollera utseendet hos Accofil. Det måste vara en klar och färglös vätska. Om den innehåller partiklar ska du inte använda den.
- d. Injektionen känns behagligare om du låter den förfyllda sprutan ligga i 30 minuter för att uppnå rumstemperatur eller håller den försiktigt i din hand under några minuter. Värm inte upp Accofil på något annat sätt (värm t.ex. *inte* upp sprutan i mikrovågsugn eller i hett vatten).
- e. **Tvätta händerna noggrant.**
- f. Sök upp en bekväm och väl upplyst plats och ställ allt du behöver inom räckhåll (den förfyllda sprutan med Accofil och injektionstork).

Hur förbereder jag min injektion med Accofil?

Innan du injicerar Accofil måste du göra följande:

1. Håll i sprutan och ta varsamt skyddet av nålen utan att vrida. Dra rakt ut på det sätt som visas i bild 1 och bild 2. Rör inte nålen och tryck inte på sprutkolven.



2. Du kanske lägger märke till en liten luftbubbla i den förfyllda sprutan. Du behöver inte avlägsna luftbubblan innan du injicerar. Det är ofarligt att injicera lösningen med luftbubblan kvar.
3. Sprutan kan innehålla mer vätska än du behöver. Använd skalan på cylinderbehållaren på följande sätt för att ställa in rätt dos av Accofil som din läkare har ordinerat. Tryck ut onödig vätska genom att trycka in kolven till den siffra (ml) på sprutan som motsvarar den ordinerade dosen.

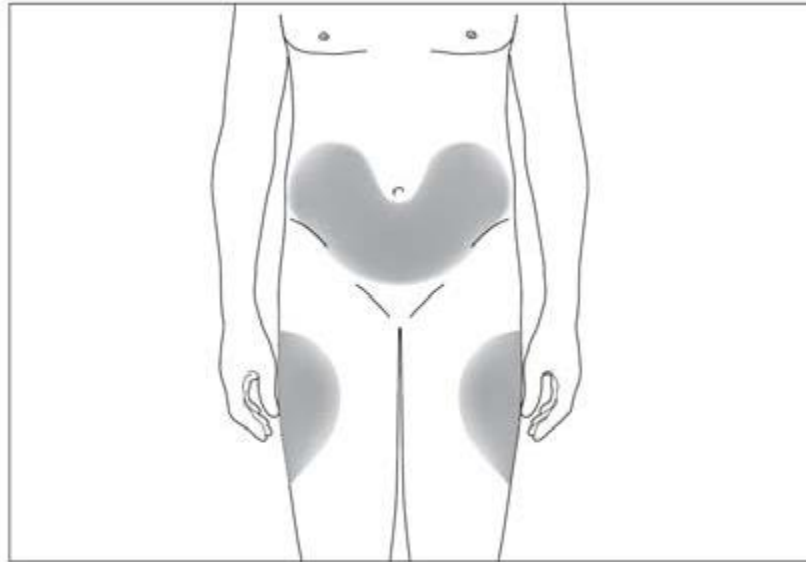
4. Kontrollera igen för att förvissa dig om att sprutan innehåller rätt dos Accofil.
5. Nu kan du använda den förfyllda sprutan.

Var ska jag ta injektionen?

De lämpligaste ställena då du ska ge dig själv en injektion är följande:

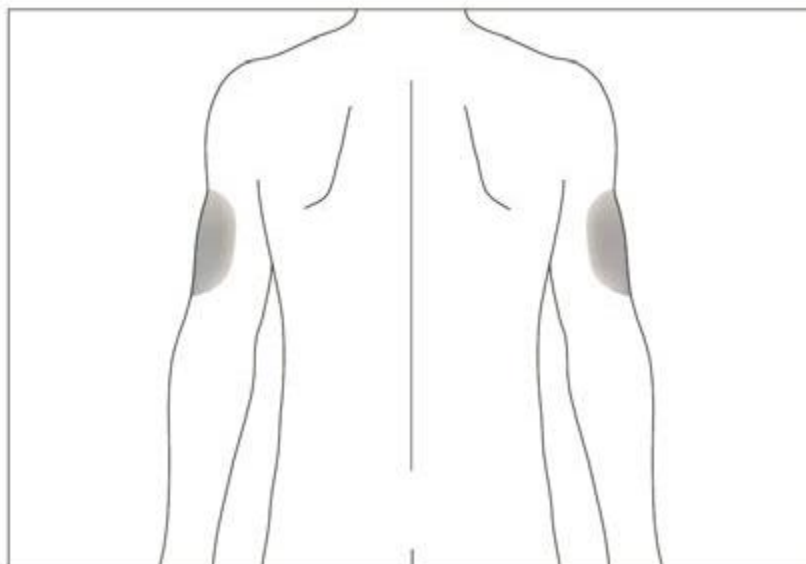
- högst upp på låren
- buken, utom området kring naveln (se bild 3).

3



Om någon annan ger dig injektionen kan hon eller han också använda baksidan på dina armar (se bild 4).

4

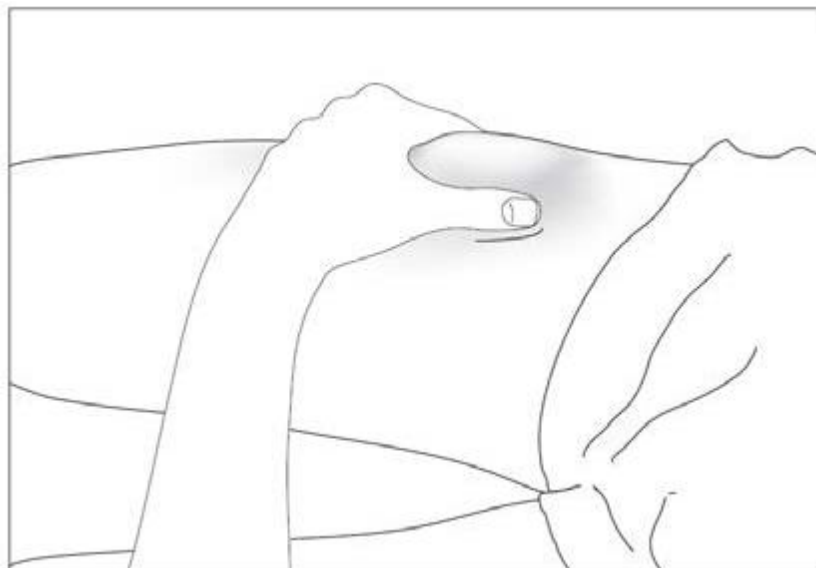


Det är bättre att växla injektionsställe varje dag för att undvika risken för ömhet på ett ställe.

Hur ger jag mig själv injektionen?

- a. Desinficera injektionsstället med en injektionstork och nyp ihop huden mellan tummen och pekfingret, utan att klämma (se bild 5).

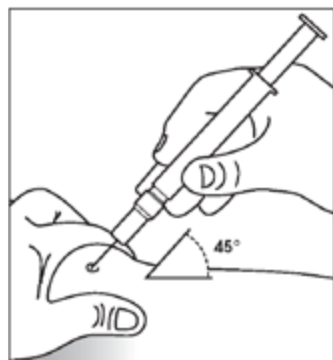
5



Förfylld spruta utan nålskydd

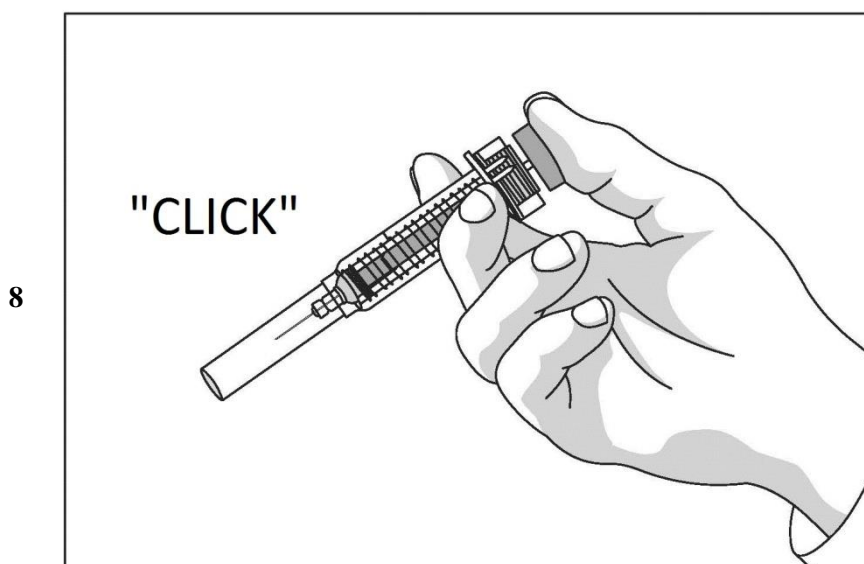
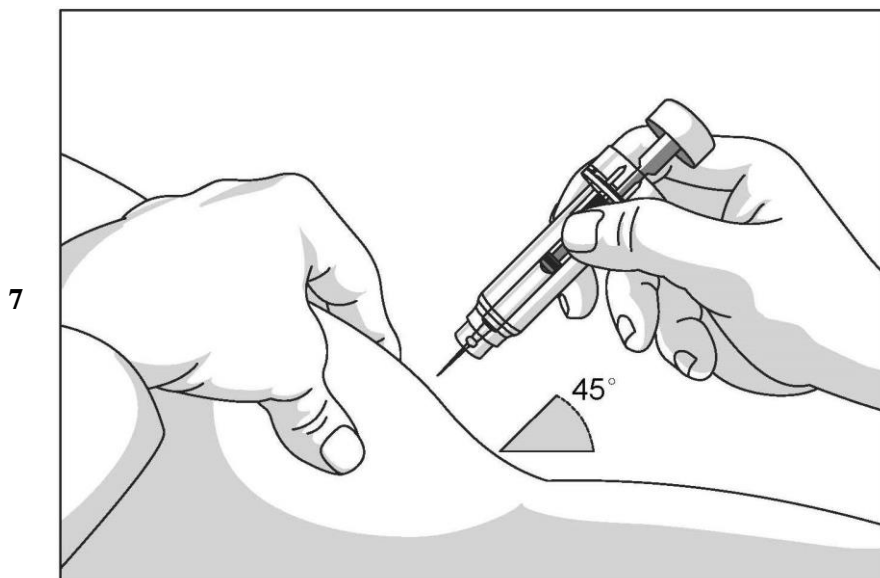
- b. Stick in nålen helt genom huden så som sjuksköterskan eller läkaren har visat (se bild 6).
- c. Dra upp kolven lite för att kontrollera att du inte har punkterat något blodkärl. Om du ser blod i sprutan drar du ut nålen och sticker in den på ett annat ställe.
- d. Håll hela tiden kvar greppet om huden och tryck samtidigt ned kolven med ett långsamt, konstant tryck, tills hela dosen har injicerats och kolven inte kan tryckas ned längre. Släpp inte trycket på kolven!
- e. Injicera endast den dos din läkare har ordinerat.
- f. När du har injicerat vätskan ska du ta bort nålen samtidigt som behåller trycket på kolven och släpp sedan taget om huden
- g. Lägg den använda sprutan i avfallsbeållaren. Varje spruta ska endast användas till en injektion.

6



Förfylld spruta med nålskydd

- h. Stick in nålen helt genom huden så som sjuksköterskan eller läkaren har visat (se bild 7).
- i. Dra upp kolven lite för att kontrollera att du inte har punkterat något blodkärl. Om du ser blod i sprutan, dra ut nålen och stick in den på ett annat ställe.
- j. Injicera bara den dos din läkare har anvisat genom att följa anvisningarna nedan.
- k. Håll hela tiden kvar greppet om huden och tryck ned kolven med ett långsamt, konstant tryck samtidigt som du håller i flänsen, tills hela dosen har injicerats och kolven inte kan tryckas ned längre. Släpp inte trycket på kolven!
- l. Efter att du injicerat vätskan, ta bort nålen samtidigt som du håller sprutan i samma vinkel och håller kvar trycket på kolven, släpp därefter huden. Skyddsmanschetten täcker nålen automatiskt och ett hörbart ”klick” bekräftar att skyddet aktiverats (se bild 8). Nålskyddet aktiveras inte om inte hela dosen har givits.



Kom ihåg

Om du får problem, tveka inte att be läkaren eller sjuksköterskan om hjälp och råd.

Kassering av använda sprutor

- Nålskyddet förhindrar stickskador efter användning och därför krävs inga särskilda försiktighetsåtgärder för avfallshandling. Kassera sprutan enligt anvisningar från läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.

Om du använt för stor mängd av Accofil

Om du använt för stor mängd av Accofil, kontakta din läkare eller apotekspersonal så snart som möjligt.

Om du har glömt att använda Accofil

Ta inte en dubbel dos för att kompensera för glömd injektion. Kontakta din läkare för att diskutera när du bör injicera nästa dos.

Om du slutar att använda Accofil

Din läkare kommer att tala om när du ska sluta använda Accofil. Det är helt normalt att få flera behandlingar med Accofil.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta din läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Tala omedelbart med läkaren under behandling

- om du får en allergisk reaktion med svaghet, blodtrycksfall, andningssvårigheter, svullnad i ansiktet (anafylaxi), hudutslag, kliande utslag (urtikaria), svullnad i ansiktet, läpparna, munnen, tungan eller halsen (angioödem) och andnöd (dyspné). Överkänslighet är vanligt hos patienter med cancer.
- om du får hosta, feber och andningssvårigheter (dyspné) eftersom det kan vara tecken på akut andnödssyndrom (ARDS). ARDS är mindre vanligt hos patienter med cancer.
- om du får smärta i vänstra övre delen av magen (buken), smärta under vänster revbensbåge eller vid skulderbladets spets, eftersom det kan bero på problem med mjälten (förstoring av mjälten [splenomegali] eller brusten mjälte).
- om du behandlas för svår kronisk neutropeni och har blod i urinen (hematuri). Läkaren kan testa urinen regelbundet om du får denna biverkning eller om protein påvisas i urinen (proteinuri).
- om du har någon av följande eller en kombination av följande biverkningar: svullnad eller påsar, vilket kan associeras med mindre frekvent passerande vatten, andningssvårigheter, svullen buk och känsla av fullkomlighet, och en allmän känsla av trötthet. Dessa symtom uppträder vanligen på ett snabbt sätt.
Dessa kan vara symptomen på en ovanlig sjukdom (kan förekomma hos 1 av 100 personer) kallade kapillärläckagesyndrom som orsakar blodet att läcka från de små blodkärlen i kroppen och behöver akut läkarvård.
- om du har en kombination av några av följande symtom:
- feber eller frossa eller om du känner dig mycket kall, hög hjärtfrekvens, förvirring eller desorientering, andfåddhet, extrem smärta eller obehag eller klabbig eller svettig hud.
Dessa kan vara symtom på ett tillstånd som kallas ”sepsis” (även kallat blodförgiftning), en allvarlig infektion som innebär att hela kroppen reagerar på inflammationen. Detta kan vara livshotande och kräver omedelbar akut läkarvård.
- om får njurskador (glomerulonefrit). Njurskador har setts hos patienter som får Accofil.
Kontakta läkare omedelbart om du drabbas av svullnad i ansiktet eller fotlederna, blod i urinen eller brunfärgad urin eller om du märker att du kissar mindre än vanligt.

En mycket vanlig biverkning vid användning av Accofil är smärta i muskler eller skelett (muskuloskeletal smärta), som kan lindras med vanliga smärtstillande läkemedel (analgetika). Hos patienter som genomgår stamcells- eller benmärgstransplantation kan transplantat-mot-värdsjukdom (GvHD) förekomma – detta är en reaktion hos donatorcellerna mot patienten som mottar transplantatet; tecken och symtom är utslag på handflatorna och fotsulorna och sår i munnen, tarmen, levern, huden eller ögonen, lungorna, vagina och leder. En biverkning som är mycket vanlig hos friska stamcellsdonatorer är ökat antal vita blodkroppar (leukocyter) och minskat antal trombocyter, vilket försämrar blodets förmåga att koagulera (trombocytopeni), din läkare kommer att kontrollera detta.

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Mycket vanliga biverkningar (ses hos fler än 1 av 10 personer som tar Accofil):

- kräkningar
- illamående
- onormalt håravfall eller hårförtunning (alopeci)
- trötthet (utmattning)

- ömhet och svullnad i slemhinnan i matsmältningskanalen som går från munnen till anus (slemhinneinflammation)
- minskning av trombocyter vilket försämrar blodets förmåga att koagulera (trombocytopeni)
- litet antal röda blodkroppar (anemi)
- feber (pyrexia)
- huvudvärk
- diarré

Vanliga biverkningar (ses hos fler än 1 av 100 personer som tar Accofil):

- inflammation i lungorna (bronkit)
- övre luftvägsinfektion
- urinvägsinfektion
- nedsatt aptit
- sömnsvårigheter (insomnia)
- yrsel
- nedsatt känslighet, speciellt på huden (hypestesi)
- stickningar eller domningar i händerna eller fötterna (parestesi)
- lågt blodtryck (hypotoni)
- högt blodtryck (hypertoni)
- hosta
- blodig upphostning (hemoptys)
- smärta i munnen och halsen (orofaryngeal smärta)
- näsblod (epitaxis)
- förstoppning
- oral smärta
- förstoring av levern (hepatomegali)
- utslag
- hudrodnad (erytem)
- muskelspasm
- smärta vid urinering (dysuri)
- bröstsmärta
- smärta
- allmän svaghetskänsla (asteni)
- allmän sjukdomskänsla
- svullnad av händer och fötter (perifert ödem)
- ökning av vissa enzymer i blodet
- förändringar i blodets kemiska sammansättning
- transfusionsreaktion

Mindre vanliga biverkningar (ses hos fler än 1 av 1 000 personer som tar Accofil):

- ökning av vita blodkroppar
- allergisk reaktion (överkänslighet)
- avstötning av transplanterad benmärg (transplantat-mot-värdsjukdom)
- förhöjd halt av urinsyra i blodet, som kan orsaka gikt (hyperurikemi)
- leverskada på grund av blockering av de små venerna i levern (venoklusiv sjukdom)
- lungor som inte fungerar som de ska vilket leder till andfåddhet (andningssvikt)
- svullnad och/eller vätska i lungorna (lungödem)
- inflammation i lungorna (interstitiell lungsjukdom)
- avvikelser på lungröntgen (lunginfiltration)
- blödning från lungorna (pulmonell blödning)
- minskat syreupptag i lungorna (hypoxi)
- upphöjda hudutslag (makulopapulöst utslag)
- sjukdom som gör skelettet mindre tätt, så att det blir svagare, skörare och sannolikt bryts (osteoporos)

- reaktion vid injektionsstället

Sällsynta biverkningar (ses hos fler än 1 av 10 000 personer som tar Accofil):

- inflammation i aortan (det stora blodkärl som transporterar blod från hjärtat och ut i kroppen), se avsnitt 2
- svår smärta i skelettet, bröstet, tarmarna eller lederna (sicklecellanemi med kris)
- plötslig livshotande allergisk reaktion (anafylaktisk reaktion)
- smärta och svullnad i lederna som liknar gikt (pseudogikt)
- en förändring av hur blodet reglerar vätskor i kroppen och kan leda till svullnad (vätskevolymrubbningar)
- inflammation i blodkärlen i huden (kutan vaskulit)
- plommonfärgade, upphöjda, smärtsamma sår på armar och ben och ibland i ansiktet och på halsen med feber (Sweets syndrom)
- förvärrad reumatoid artrit
- ovanlig förändring i urinen
- minskad bentäthet

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Accofil ska förvaras

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på ytterkartongen och på den förfyllda sprutan efter Utg.dat . Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas.

Sprutan kan tas ut ur kylskåpet och lämnas i rumstemperatur (dock inte över 25 °C) under en enstaka period av högst 15 dagar, före det utgångsdatum som anges på förpackningen. Vid slutet av denna period ska produkten inte sättas tillbaka i kylskåp, utan ska kasseras.

Förvara den förfyllda sprutan i kartongen. Ljuskänsligt.

Använd inte Accofil om du märker att den är grumligt, missfärgad eller om det finns partiklar i den.

Sätt inte tillbaka skyddet på använda nålar, eftersom du kanske råkar sticka dig själv. Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är filgrastim. En förfylld spruta innehåller 48 ME (480 mikrogram) filgrastim i 0,5 ml, motsvarande 0,96 mg/ml.

- Övriga innehållsämnen är isättika, natriumhydroxid, sorbitol (E420), polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Accofil är en klar, färglös injektions-/infusionsvätska, lösning, i en förfylld spruta markerat med 1/40 tryckta markeringar från 0,1 ml till 1 ml på skaftet, med injektionsnål. En förfylld spruta innehåller 0,5 ml lösning.

Accofil finns i förpackningar som innehåller 1, 3, 5, 7 eller 10 förfyllda sprutor, med fastsatt nålskydd i en separat blisterförpackning eller utan nålskydd/blister och injektionstork med alkohol.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**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

Denna bipacksedel godkändes senast:

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Accofil innehåller inga konserveringsmedel. Med tanke på eventuell risk för mikrobakteriell kontaminering är Accofil sprutor endast avsedda för engångsbruk.

Oavsiktlig exponering för frystemperaturer i upp till 24 timmar påverkar inte stabiliteten hos Accofil. Om exponeringen har varat i mer än 24 timmar eller om lösningen har frysts mer än en gång, ska Accofil INTE användas.

För att förbättra spårbarheten av Granulocytolonistimulerande faktorer, bör produktnamnet (Accofil) och batchnummer den administrerade produkten tydligt registreras i patientens journal.

Accofil ska inte spädas med natriumkloridlösning. Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel utom de som anges nedan. Utspädd filgrastim kan adsorberas av glas- och plastmaterial förutom om det späts ut som nämns nedan.

Vid behov kan Accofil spädas i 5 % glukos. Spädning till en slutkoncentration lägre än 0,2 ME (2 mikrogram) per ml rekommenderas aldrig.

Lösningen ska inspekteras visuellt före användning. Endast klara lösningar utan partiklar ska användas.

För patienter som behandlas med filgrastim utspädd till koncentrationer lägre än 1,5 ME (15 mikrogram) per ml, bör humant serumalbumin (HSA) tillsättas till en slutkoncentration på 2 mg/ml. Exempel: Vid en slutlig injektionsvolym på 20 ml, bör totaldos av filgrastim som understiger 30 ME (300 mikrogram) ges med tillsatts av 0,2 ml 200 mg/ml (20 %) humant serumalbuminlösning.

Utspätt i 5 % glukos, är Accofil kompatibelt med glas och flera olika plaster, däribland PVC, polyolefin (sampolymer av polypropen och polyeten) och polypropen.

Efter spädning:

Den spädda lösningen har visat kemisk och fysikalisk stabilitet i 24 timmar vid 2 °C till 8 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt bör den utspädda lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar, och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Användning av förfylld spruta med nålskydd

Nålens säkerhetsskydd täcker nålen efter injektion för att förhindra nålstickskada. Detta påverkar inte normal hantering av sprutan. Tryck in kolven långsamt och jämnt tills hela dosen har injicerats och kolven inte kan tryckas in ytterligare. Samtidigt som trycket på kolven bibehålls avlägsnas sprutan från patienten. Nålens säkerhetsskydd täcker nålen när kolven släpps.

Användning av förfylld spruta utan nålskydd

Administrera dosen på brukligt sätt.

Destruktion

Oanvända produkter eller avfall ska kasseras i enlighet med lokala föreskrifter.