

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Accofil 30 MÜ/0,5 ml süste-/infusioonilahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks süstel sisaldab 30 miljonit ühikut (MÜ)/300 mikrogrammi (µg) filgrastiimi 0,5 ml (0,6 mg/ml) süste- või infusioonilahuses.

Filgrastiim on rekombinantne metionüül inimese granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor, mis on toodetud *Escherichia coli* (BL21) tüvel rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks ml lahust sisaldab 50 mg sorbitooli (E420).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus süstlis

Infusioonilahuse kontsentraat süstlis.

Selge värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Accofil on näidustatud neutropeenia kestuse lühendamiseks ja febrilise neutropeenia esinemissageduse vähendamiseks pahaloomuliste kasvajate (v.a krooniline müeloidne leukeemia ja müelodüsplastilised sündroomid) raviks tsütotoksilist keemiaravi saavatel patsientidel ja neutropeenia kestuse lühendamiseks patsientidel, kes saavad müeloablatiivset ravi, millele järgneb luuüdi siirdamine, ning kellel on suurenenud risk pikaajalise raske neutropeenia tekkeks. Accofil'i ohutus ja efektiivsus on tsütotoksilist keemiaravi saavatel täiskasvanutel ja lastel sarnased.

Accofil on näidustatud vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks perifeersesse verre.

Accofil on näidustatud neutrofiilide arvu suurendamiseks ning infektsioonide tüsistuste esinemissageduse ja kestuse vähendamiseks raske kaasasündinud, tsüklilise või idiopaatilise neutropeeniaga lastel või täiskasvanutel, kellel on neutrofiilide absoluutarv (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ ning on esinenud raskeid või retsidiveeruvaid infektsioone.

Accofil on näidustatud püsiva neutropeenia (ANC $\leq 1,0 \times 10^9/l$) raviks kaugelarenenud HIV-infektsiooniga patsientidel bakteriaalsete infektsioonide riski vähendamiseks, kui teised neutropeenia ravivõimalused ei ole sobivad.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Accofil'i tohib manustada ainult koostöös onkoloogiakeskusega, millel on kogemusi ravis granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva faktoriga (G-CSF) ja hematoloogias ning kus on vajalikud diagnostikavõimalused. Mobilisatsiooni ja afereesi protseduurid tuleb läbi viia koostöös hematoloogia-

onkoloogia keskusega, millel on piisav kogemus antud valdkonnas ning kus on võimalik korrektselt läbi viia vereloome tüvirakkude hindamist.

Annustamine

Tsütotoksiline kemoterapia kindlaksmääratud annustes

Filgrastiimi soovitatav annus on 0,5 MÜ (5 µg)/kg ööpäevas. Accofil'i esimene annus tuleb manustada vähemalt 24 tundi pärast tsütotoksilist kemoterapiat. Randomiseeritud kliinilistes uuringutes kasutati subkutaanset annust 230 µg/m² ööpäevas (4,0...8,4 µg/kg ööpäevas).

Filgrastiimi igapäevane manustamine peab jätkuma senikaua, kui arvatav madalaim neutropeenia staadium on möödas ja neutrofiilide arv on tõusnud normaalse tasemeni. Soliidtuumorite, lümfoomide ja lümfoidse leukeemia puhul kasutatava kemoterapia järgselt on eeldatav ravi kestus nimetatud kriteeriumide täitmiseks kuni 14 päeva. Ägeda müeloidse leukeemia puhul kasutatud induktsioon- ja konsolideeriva ravi järgselt võib ravi kestus olla oluliselt pikem (kuni 38 päeva), olenedes kasutatud tsütotoksilise kemoterapia tüübist, annustest ja manustamisskeemist.

Tsütotoksilist kemoterapiat saavate patsientide puhul täheldatakse tavaliselt 1-2 päeva pärast filgrastiimravi alustamist neutrofiilide arvu mõõduvat suurenemist. Kuid püsiva ravivastuse saavutamiseks ei tohi ravi filgrastiimiga lõpetada enne, kui arvatav madalaim neutropeenia staadium on möödas ja neutrofiilide hulk on tõusnud normaalse tasemeni. Filgrastiimravi enneaegne lõpetamine (enne arvatava madalaima neutropeenia staadiumi möödumist) ei ole soovitatav.

Patsiendid, kes saavad müeloblatiivset ravi, millele järgneb luuüdi siirdamine

Filgrastiimi soovitatav annus on 1,0 MÜ (10 µg)/kg ööpäevas. Filgrastiimi esimest annust ei tohi manustada enne, kui tsütotoksilisest keemiaravist on möödunud vähemalt 24 tundi ja luuüdi infusioonist vähemalt 24 tundi.

Pärast neutrofiilide madalseisu ületamist tuleb filgrastiimi ööpäevast annust tiitrida vastavalt neutrofiilide arvule järgmiselt:

Neutrofiilide arv	Filgrastiimi annuse kohandamine
> 1,0 x 10 ⁹ /l kolmel järjestikusel päeval	Vähendada annust kuni 0,5 MÜ (5 µg)/kg ööpäevas
Kui neutrofiilide absoluutarv püsib seejärel > 1,0 x 10 ⁹ /l kolmel järjestikusel päeval	Lõpetada filgrastiimi manustamine
Kui neutrofiilide absoluutarv langeb raviperioodi jooksul tasemeni < 1,0 x 10 ⁹ /l, peab filgrastiimi annust uuesti suurendama vastavalt eespool kirjeldatule	

Patsientidel, kes saavad müelosupressiivset või müeloblatiivset ravi, millele järgneb perifeerse vere vereloome tüvirakkude autoloogne siirdamine

Perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel on filgrastiimi soovitatav annus monoterapiana 1,0 MÜ (10 µg)/kg ööpäevas 5...7 järjestikusel päeval. Leukaferesi ajad: sageli piisab ühest või kahest leukaferesist, mis teostatakse 5. ja 6. päeval. Teistel juhtudel võib olla vajalik täiendav leukaferes. Filgrastiimi manustamine peab jätkuma kuni viimase leukaferesini.

Müelosupressiivsele kemoterapiale järgneval perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel on filgrastiimi soovitatav annus 0,5 MÜ (5 µg)/kg ööpäevas nahaaluse süstena alates esimesest kemoterapia järgsest päevast kuni neutrofiilide madalseisu ületamiseni ja neutrofiilide arvu taastumiseni. Sobiv aeg leukaferesiks on periood, mil neutrofiilide absoluutarv suureneb tasemelt < 0,5 x 10⁹/l tasemeni > 5,0 x 10⁹/l. Patsientide puhul, kes ei ole saanud ulatuslikku kemoterapiat, piisab tavaliselt ühest leukaferesist. Muudel juhtudel soovitatakse täiendavat leukaferesi.

Perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks tervetel doonoritel enne perifeerse vere tüvirakkude allogeenset siirdamist

Tervetele doonoritele manustatakse perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks filgrastiimi 4...5 järjestikusel päeval subkutaanselt annuses 1,0 MÜ (10 µg)/kg ööpäevas. Leukaferesi

alustatakse 5. päeval ja jätkatakse vajadusel kuni 6. päevani, et koguda 4×10^6 CD34⁺ rakku/kg retsiপিendi kehakaalu kohta.

Raske kroonilise neutropeeniaga patsientidel

Kaasasündinud neutropeenia

Soovitav algannus on 1,2 MÜ (12 µg)/kg ööpäevas ühe annusena või jagatuna mitmeks annuseks.

Idiopaatilise või tsüklilise neutropeenia

Soovitav algannus on 0,5 MÜ (5 µg)/kg ööpäevas ühe annusena või jagatuna mitmeks annuseks.

Annuse kohandamine

Filgrastiimi manustatakse iga päev nahaaluse süstena kuni neutrofiilide arvu suurenemiseni püsivalt üle taseme $1,5 \times 10^9/l$. Ravi jätkatakse minimaalse efektiivse annusega, mis säilitab saavutatud taset. Piisava neutrofiilide arvu säilitamiseks on vajalik pikaajaline ravi igapäevane manustamine. Patsiendil saavutatud ravivastusest lähtuvalt võib esialgset annust pärast ühe- kuni kahe nädalast ravi kahekordistada või poole võrra vähendada. Seejärel korrigeeritakse annust individuaalselt iga 1...2 nädala järel, et säilitada keskmist neutrofiilide arvu vahemikus $1,5 \times 10^9/l$ ja $10 \times 10^9/l$. Kiiremat annuse suurendamise skeemi võib kaaluda raskete infektsioonidega patsientidel. Kliiniliste uuringute käigus saavutas 97% ravile allunud patsientidest täieliku ravivastuse annusega 24 µg/kg ööpäevas. Filgrastiimi pikaajalise manustamise ohutust raske kroonilise neutropeeniaga patsientidele annustes üle 24 µg/kg ööpäevas ei ole kindlaks tehtud.

HIV-infektsiooniga patsiendid

Neutropeenia pöördumiseks

Soovitav filgrastiimi algannus on 0,1 MÜ (1 µg)/kg ööpäevas, mida suurendatakse tiitrimise teel maksimaalselt annuseni 0,4 MÜ (4 µg)/kg ööpäevas, kuni normaalne neutrofiilide arv on saavutatud ja püsib ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). Kliinilistes uuringutes saadi nende annuste kasutamisel ravivastus enam kui 90% patsientidest, ning neutropeenia pöördumise mediaan oli 2 päeva.

Väikesel arvul patsientidest (< 10%) vajati neutropeenia pöördumiseks annuseid kuni 1,0 MÜ (10 µg)/kg ööpäevas.

Neutrofiilide normaalse arvu säilitamiseks

Kui on saavutatud neutropeenia pöördumine, tuleb kindlaks teha minimaalne efektiivne annus neutrofiilide normaalse arvu säilitamiseks. Alguses soovitatakse manustada ülepäeviti 30 MÜ (300 µg) ööpäevas. Vajadusel võib annust edaspidi kohandada vastavalt patsiendi neutrofiilide absoluutarvule, et neutrofiilide arv püsiks $> 2,0 \times 10^9/l$. Kliinilistes uuringutes vajati neutrofiilide absoluutarvu $> 2,0 \times 10^9/l$ säilitamiseks 30 MÜ (300 µg) ööpäevas manustamist 1...7 päeval nädalas; annustamissageduse mediaan oli kolm korda nädalas. Neutrofiilide absoluutarvu säilitamiseks tasemel $> 2,0 \times 10^9/l$ võib olla vajalik pikaajaline ravi.

Patsientide erirühmad

Eakad

Filgrastiimiga teostatud kliinilistes uuringutes on osalenud väike arv eakaid patsiente, kuid spetsiaalseid uuringuid ei ole antud vanusegrupiga läbi viidud ja seetõttu ei ole võimalik erijuhiseid annustamiseks anda.

Neerukahjustusega patsiendid

Uuringute põhjal ei erine filgrastiimi farmakokineetiline ja farmakodünaamiline profiil raske neeru- või maksakahjustusega patsientidel tervetel indiviididel täheldatust, mistõttu ei ole antud juhtudel annuse kohandamine vajalik.

Kasutamine raske kroonilise neutropeeniaga ja pahaloolumulise kasvajaga lastel

Kuuskümmend viis protsenti patsientidest raske neutropeenia uuringuprogrammis olid alla 18-aastased. Selles vanuserühmas, kus enamus patsiente oli kaasasündinud neutropeeniaga, oli ravi efektiivsus ilmne. Puudusid erinevused ohutuse profiilis raske kroonilise neutropeenia ravi saanud lastel.

Lastega läbi viidud kliinilistest uuringutest saadud andmed näitavad, et filgrastiimi ohutus ja efektiivsus on tsütotoksilist keemiaravi saavatel täiskasvanutel ja lastel sarnased.

Soovitused lastele annustamise kohta on samad mis müelosupressiivset tsütotoksilist keemiaravi saavatel täiskasvanutel.

Manustamisviis

Tsütotoksiline kemoteraapia kindlaksmääratud annustes

Filgrastiimi võib manustada üks kord ööpäevas nahaaluse süstena või üks kord ööpäevas intravenoosse infusioonina lahjendatuna (5% glükoosi lahuses manustatuna 30 minuti jooksul (vt lõik 6.6). Enamikul juhtudel on eelistatav subkutaanne manustamine. On mõningaid tõendeid uuringust ühekordse annuse manustamise kohta, et intravenoosse manustamise korral võib toime kestus lüheneda. Selle tulemuse kliiniline tähtsus korduvannuste puhul ei ole veel selge. Manustamisviisi valik sõltub konkreetsest kliinilisest situatsioonist.

Patsiendid, kes saavad müeloablatiivset ravi, millele järgneb luüdi siirdamine

Filgrastiimi võib manustada 30-minutilise või 24-tunnise intravenoosse infusioonina või pideva 24-tunnise subkutaanse infusioonina. Filgrastiim tuleb manustamiskõlblikuks muuta 20 ml 5% glükoosilahusega (vt lõik 6.6).

Perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks patsientidel, kes saavad müelosupressiivset või müeloablatiivset ravi, millele järgneb autoloogne PBPC siirdamine

Ainult filgrastiimi kasutamine perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks:

Filgrastiimi võib manustada kas 24 tundi kestva nahaaluse püsiinfusioonina või nahaaluse süstena. Infusiooniks tuleb filgrastiim lahjendada 20 ml 5% glükoosilahuses (vt lõik 6.6).

Filgrastiimi kasutamine perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks pärast müelosupressiivset kemoteraapiat
Filgrastiimi tuleb manustada nahaaluse süstena.

Perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks tervetel doonoritel enne allogeenset siirdamist

Filgrastiimi tuleb manustada nahaaluse süstena.

Patsiendid, kellel on raske krooniline neutropeenia

Kaasasündinud, idiopaatilise või tsüklilise neutropeenia korral manustatakse filgrastiimi nahaaluse süstena.

Patsiendid, kellel on HIV-infektsioon

Neutropeenia pöördumiseks ja normaalse neutrofiilide arvu säilitamiseks: filgrastiimi tuleb manustada subkutaanse süstina.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimite jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Erihoiatused ja ettevaatusabinõud näidustuste lõikes

Ülitundlikkus

Filgrastiimiga ravi saanud patsientidel on teatatud ülitundlikkusest, sealhulgas anafülaktilisest reaktsioonist, mis esines ravimi esmakordsel kui korduval manustamisel. Ravi filgrastiimiga tuleb püsivalt lõpetada, kui esineb kliiniliselt oluline ülitundlikkus. Mitte manustada filgrastiimi patsientidele, kellel on esinenud ülitundlikkust filgrastiimi või pegfilgrastiimi suhtes.

Pulmonaalsed kõrvaltoimed

Pärast G-CSF-i manustamist on teatatud harva esinevatest pulmonaalsetest kõrvaltoimetest, eriti interstitsiaalsest kopsuhaigusest. Patsiendid, kellel on hiljuti olnud kopsuinfiltraadid või pneumoonia, võivad olla enam ohustatud. Hingamisteede nähtude tekkimine (köha, palavik ja hingeldus) koos kaasneva röntgenleiuga kopsuinfiltreeritud näol ja kopsufunktsiooni halvenemine võivad olla ägeda respiratoorse distressi sündroomi eelnähtudeks. Filgrastiimi manustamine tuleb lõpetada ja võtta kasutusele vastavad ravimeetmed.

Glomerulonefriit

Filgrastiimi ja pegfilgrastiimi saavatel patsientidel on kirjeldatud glomerulonefriiti. Üldiselt kaovad glomerulonefriidi sümptomid pärast filgrastiimi ja pegfilgrastiimi annuse vähendamist või ärajätmist. Soovitav on jälgida uriinianalüüsi.

Kapillaaride lekke sündroom

Pärast granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktori manustamist on teatatud raviga viivitamisest eluohtlikuks osutuda võivast kapillaaride lekke sündroomist, millele on iseloomulikud hüpotensioon, hüpoalbumineemia, ödeem ja hemokontsentratsioon. Patsiente, kellel ilmnevad kapillaaride lekke sündroomi sümptomid, tuleb hoolikalt jälgida ning neile tuleb tagada standardne sümptomaatiline ravi, mis võib hõlmata ka intensiivravi (vt lõik 4.8).

Splenomegalia ja põrnarebendi juhtumid

Patsientidel ja tervetel doooritel on pärast filgrastiimi manustamist on aeg-ajalt teatatud üldjuhul asümptomaatilistest splenomegalia juhtudest ja põrnarebendi juhtudest. Mõnedel juhtudel lõppes põrnarebend surmaga. Seetõttu tuleb põrna suurust hoolikalt jälgida (nt arstlikul läbivaatusel, ultraheliuuringul). Põrnarebendit tuleb kahtlustada doonoritel ja/või patsientidel, kes kaebavad valu vasakul ülakõhus või õlas. Filgrastiimi annuse vähendamisel raske kroonilise neutropeeniaga patsientidel põrna edasine suurenemine aeglustus või peatus ja 3%-l patsientidest oli vajalik splenektoomia.

Pahaloomuliste rakkude kasv

In vitro võib granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor (G-CSF) soodustada müeloidsete rakkude kasvu ja sarnast mõju võib näha mõnede mittemüeloidsete rakkude puhul.

Müelodüsplastiline sündroom või krooniline müeloidne leukeemia

Müelodüsplastilise sündroomi või kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidel ei ole filgrastiimi kasutamise ohutust ja efektiivsust tõestatud. Nendel juhtudel ei ole filgrastiimi kasutamine näidustatud. Eriline ettevaatus on vajalik kroonilise müeloidse leukeemia blastse faasi eristamisel ägedast müeloidsest leukeemiast.

Äge müeloidne leukeemia

Kuna vastavad andmed ohutuse ja efektiivsuse kohta on piiratud, tuleb sekundaarse ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidele filgrastiimi manustada ettevaatusega. Filgrastiimi ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud alla 55-aastastel *de novo* ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidel, kellel on head tsütogeneetilised näitajad [t (8; 21), t (15; 17) ja inv (16)].

Trombotsütopeenia

Filgrastiimi saavatel patsientidel on teatatud trombotsütopeeniast. Trombotsüütide hulka peab hoolikalt jälgima, eriti filgrastiimiga ravi esimestel nädalatel. Raske kroonilise neutropeeniaga patsientidel, kellel tekib trombotsütopeenia (st trombotsüütide arv on püsivalt $< 100 \times 10^9/l$), peab kaaluma filgrastiimi manustamise ajutist katkestamist või annuse vähendamist.

Leukotsütoos

Vähem kui 5%-l filgrastiimiga (annus üle 0,3 MÜ/kg (3 mikrogrammi/kg) ööpäevas) ravitud vähipatsientidest on täheldatud valgete vereliblede arvu $100 \times 10^9/l$ või enam. Ei ole teatatud kõrvaltoimetest, mida võiks otseselt seostada sellise leukotsütoosi tasemega. Siiski, pidades silmas raske leukotsütoosiga seotud võimalikke riske, peab leukotsüütide taset filgrastiimravi käigus regulaarselt kontrollima. Ravi filgrastiimiga tuleb lõpetada kohe, kui leukotsüütide arv suureneb arvatava madalseisu järgselt uuesti tasemeni üle $50 \times 10^9/l$. Kui manustatakse perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks, tuleb juhtudel, kui leukotsüütide arv suureneb $> 70 \times 10^9/l$, filgrastiimi manustamine lõpetada või annust vähendada.

Immunogeensus

Nagu kõigi terapeutiliste valkude puhul, esineb immunogeensususe võimalikkus. Filgrastiimivastaste antikehade tekkemäär on üldiselt väike. Nagu kõigi bioloogiliste ravimite puhul, on ootuspärane seonduvate antikehad esinemine, kuid antud hetkel ei ole neid seostatud aktiivsuse neutraliseerimisega.

Aortiit

Pärast G-CSF-i manustamist on tervetel uuritavatel ja vähipatsientidel teatatud aortiidist. Esinenud sümptomite hulka kuulusid palavik, kõhuvalu, halb enesetunne, seljavalu ja põletikumarkerite (nt CRV ja leukotsüütide) sisalduse suurenemine. Enamikul juhtudel diagnoositi aortiit kompuutertomograafiaga ja üldiselt möödus see pärast G-CSF-ravi katkestamist. Vt ka lõik 4.8.

Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kaasuvate haiguste korral

Erilised ettevaatusabinõud sirprakulise aneemia kandluse ja sirprakulise aneemia puhul

Teatatud on mõnedel juhtudel surmaga lõppenud sirprakuliste kriiside tekkest seoses filgrastiimi kasutamisega sirprakulise aneemia kandlusega või sirprakulise aneemiaga patsientide ravis. Filgrastiimi kasutamisel sirprakulise aneemia kandlusega või sirprakulise aneemiaga patsientide ravis peab arst olema ettevaatlik.

Osteoporoos

Kui osteoporoosilist luuhaigust põdevatele patsientidele manustatakse filgrastiimi pidevalt kauem kui 6 kuud, tuleb jälgida luutiheduse näitajaid.

Erilised ettevaatusabinõud vähihaigete puhul

Filgrastiimi ei tohi kasutada tsütotoksilise keemiaravi kehtestatud annuse ületamiseks.

Kemoterapia suurendatud annustega seotud ohud

Patsientide ravimisel kemoterapia suurte annustega peab olema eriti ettevaatlik, kuna kasvajakavastase toime paranemine sel puhul on tõestamata ning kemoterapeutikumide suurendatud annused võivad viia suurenenud toksilisuseni, sh südame, kopsude, närvisüsteemi ja naha poolt (palun vt vastavate kemoterapeutikumide ravimi omaduste kokkuvõtet).

Kemoterapia mõju erütrotsüütidele ja trombotsüütidele

Ravi filgrastiimiga ei välista müelosupressiivse kemoterapia mõjul tekkivat trombotsütopeeniat ja aneemiat. Trombotsütopeenia ja aneemia tekke oht võib olla suurem, kuna võimalikud määratavad kemoterapia annused on suuremad (nt määratud raviskeemi täisannused). Soovitav on regulaarselt kontrollida trombotsüütide arvu ja hematokriti väärtusi. Eriti ettevaatlik peab olema juhul, kui manustatakse eraldi või kombineeritult kemoterapeutikume, mis teadaolevalt põhjustavad raskekujulist trombotsütopeeniat.

On leidnud kinnitust, et müelosupressiivse või müeloablatiivse kemoterapia järgse trombotsütopeenia kestus ja raskusaste vähenevad filgrastiimiga mobiliseeritud perifeerse vere tüvirakkude mõjul.

Müelodüsplastiline sündroom ja äge müeloidne leukeemia rinna- ja kopsuvähiga patsientidel

Turuletulekujärgses vaatlusuuringus on pegfilgrastiimi (teine G-CSF-i ravim) manustamist keemiaravi ja/või kiiritusravi ajal seostatud müelodüsplastilise sündroomi (MDS) ja ägeda müeloidse leukeemia (*acute myeloid leukaemia*, AML) tekkega rinna- ja kopsuvähiga patsientidel. Sarnast seost filgrastiimi ja MDS-i/AML-i tekke vahel ei ole täheldatud. Sellegipoolest tuleb rinna- ja kopsuvähiga patsiente jälgida MDS-i/AML-i nähtude ja sümptomite suhtes.

Muud erilised ettevaatusabinõud

Oluliselt vähenenud müeloidsete eellasrakkude arvuga patsientidel ei ole filgrastiimi toimet uuritud. Filgrastiim suurendab neutrofiilide hulka, toimides eelkõige neutrofiilide eellasrakkudele. Seetõttu võib vähenenud neutrofiilide eellasrakkude hulgaga patsientidel olla neutrofiilide hulga suurenemine oodatust väiksem (nt patsientidel, kes on saanud ulatuslikku kiiritusravi või kemoterapiat või kellel on luuüdi infiltreeritud kasvaja poolt).

Patsientidel, kes said suurtes annustes kemoterapiat sellele järgnenud siirdamisega, on aeg-ajalt kirjeldatud vaskulaarseid häireid, sealhulgas oklusiivseid veenihaigusi ning vedelikumahu häireid.

Teatatud on transplantaat-peremehe vastu haiguse (GvHD) juhtudest ja surmajuhtudest patsientidel, kes on saanud G-CSFi pärast allogeenset luuüdi siirdamist (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Seoses luuüdi suurenenud hematopoeetilise aktiivsusega vastusena ravile kasvufaktoriga on leitud mõõduvaid kõrvalekaldeid luukoe skaneerimisel. Seda tuleb silmas pidada luuskaneerimise tulemuste hindamisel.

Erilised ettevaatusabinõud patsientidel, kellel teostatakse perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimist

Mobiliseerimine

Samas patsientide populatsioonis ei ole prospektiivseid randomiseeritud võrdlusuuringuid kahe soovitatava mobiliseerimismeetodi (filgrastiimi monoterapiat või kombinatsioonis müelosupressiivse kemoterapiaga) kohta läbi viidud. Erinevused konkreetsete patsientide ja CD34⁺ rakkude laboratoorsete analüüside vahel raskendavad erinevate uuringute otsest võrdlemist. Seetõttu ei ole lihtne optimaalset meetodit soovitada. Mobiliseerimismeetodi valikul tuleb kaaluda konkreetse patsiendi üldisi ravieesmärke.

Eelnev kokkupuude tsütotoksiliste ainetega

Eelneva väga intensiivse müelosupressiivse ravi korral võib perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobilisatsioon osutuda ebapiisavaks, et saavutada soovitatud minimaalset rakuhulka ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ rakku/kg) või kiirendada trombotsüütide taastumist samale tasemele.

Mõned tsütotoksilised ained on vereloome tüvirakkudele eriti toksilised ja raskendavad seetõttu nende mobilisatsiooni. Näiteks selliste ainete nagu melfalaani, karmustiini (BCNU) ja karboplatiini pikemaajaline manustamine enne mobilisatsiooni võib vähendada mobiliseeritavate tüvirakkude hulka. Sellegipoolest on tõestatud, et melfalaani, karboplatiini või karmustiini (BCNU) manustamine koos filgrastiimiga on efektiivne tüvirakkude mobilisatsiooni seisukohalt. Juhul, kui on ette näha vajadust perifeerse vere tüvirakkude siirdamise järele, on soovitatav teostada tüvirakkude mobiliseerimise protseduur varases ravistaadiumis. Enne suureannuselise kemoterapiat kasutamist sellistel patsientidel on oluline hinnata mobiliseeritud tüvirakkude hulka. Kui saadud kogus on ebapiisav, hinnatuna ülaltoodud kriteeriumide järgi, tuleb kaaluda alternatiivseid ravivõimalusi, mis ei nõua tüviraku siirdamist.

Tüvirakkude hulga määramine

Filgrastiimiga ravitud patsientidelt kogutud tüvirakkude hulga hindamisel peab olema eriti tähelepanelik koguse määramise meetodi suhtes. CD34⁺ rakkude voolutsütoomeetrilise analüüsi tulemused varieeruvad, sõltuvalt täpsest metodoloogiast ja on erinevates laborites teostatud uuringute tulemuste tõlgendamisel vajalik ettevaatus.

Statistiline analüüs viitab komplekssele, kuid pidevale seosele tagasimanustatud CD34⁺ rakkude hulga

ja trombotsüütide arvu taastumise kiiruse vahel pärast suureannuselist kemoteraapiat.

Minimaalne soovitatav kogus $2,0 \times 10^6$ -CD34⁺ rakku/kg põhineb avaldatud andmetel saavutatud adekvaatse hematoloogilise taastumise kohta. Sellest suuremad kogused näivad korreleeruvat kiirema taastumisega, madalamad aeglasema taastumisega.

Erilised ettevaatusabinõud tervetel doonoritel, kellel teostatakse perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimist

Perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimisest ei saa terved doonorid otsest kliinilist kasu ja selle kasutamist tuleks kaaluda ainult tüvirakkude allogeense siirdamise eesmärgil.

Perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimist tohib kaaluda ainult nende doonorite puhul, kes vastavad tüvirakkude donatsiooni normaalsele kliinilisele ja laboratoorsele sobivuskriteeriumidele, pöörates erilist tähelepanu hematoloogilistele näitajatele ja infektsioossetele haigustele. Filgrastiimi ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud tervetel doonoritel vanuses alla 16 ja üle 60 aasta.

Filgrastiimi manustamise ja leukaferese järgselt täheldati 35% uuritud isikutest mööduvat trombotsütopeeniat (trombotsüütide arv $< 100 \times 10^9/l$). Neist kahel uuritava vähenes trombotsüütide arv alla $50 \times 10^9/l$, mille põhjuseks loeti leukaferesi. Kui leukaferesi vajatakse rohkem kui üks kord, tuleb enne leukaferesi läbiviimist pöörata erilist tähelepanu doonoritele, kelle trombotsüütide arv on $< 100 \times 10^9/l$. Üldiselt ei soovitata afereesi läbiviimist, kui trombotsüütide arv on $< 75 \times 10^9/l$.

Leukaferesi ei tohi läbi viia doonoritel, kes saavad antikoagulantravi või kellel esineb teadaolevalt vere hüübimishäireid. Perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks G-CSF preparaate saavaid doonoreid tuleb jälgida kuni hematoloogiliste näitajate normaliseerumiseni.

Erilised ettevaatusabinõud filgrastiimiga mobiliseeritud allogeensete perifeerse vere tüvirakkude retsipientidel

Olemasolevate andmete põhjal võivad immunoloogilised koostoimed siirdatud allogeensete perifeerse vere tüvirakkude ja retsipiendi vahel suurendada riski ägeda ja kroonilise GvHD tekkeks, võrreldes luuüdi siirdamisega.

Erilised ettevaatusabinõud raske kroonilise neutropeeniaga patsientidel

Filgrastiimi ei tohi manustada raske kaasasündinud neutropeeniaga patsientidele, kellel tekib leukeemia või kellel täheldatakse leukeemia tekke märke.

Vererakkude arv

Ka muud vererakkude muutused, sealhulgas aneemia ning müeloidsete eellasrakkude arvu mööduv suurenemine, nõuavad vererakkude arvu täpset jälgimist.

Transformatsioon leukeemiaks või müelodüsplastiliseks sündroomiks

Raske kroonilise neutropeenia diagnoosimisel peab olema eriti hoolikas, eristamaks seda teistest hematoloogilistest haigustest, nagu aplastiline aneemia, müelodüsplaasia ja müeloidne leukeemia. Enne ravi alustamist peab tegema täieliku vereanalüüsi koos verevalemi ja trombotsüütide hulga kindlaksmääramisega ning hindama luuüdi morfoloogiat ja kariotüüpi.

Kliinilistes uuringutes filgrastiimiga ravitud raske kroonilise neutropeeniaga patsientidel esines harva (ligikaudu 3% juhtudest) müelodüsplastilisi sündroomi (MDS) või leukeemiat. Seda leidu on täheldatud ainult kaasasündinud neutropeeniaga patsientidel. MDS ja leukeemiad on haiguse loomulikud komplikatsioonid ja nende seos filgrastiimraviga on ebaselge. Ligikaudu 12%-l uuringu alustamisel normaalsete tsütogeneetiliste näitajatega patsientidest täheldati rutiinsel korduval jälgimisel tsütogeneetilisi muutusi (sh monosoomia 7). Praegu on ebaselge, kas raske kaasasündinud neutropeeniaga patsiendid, kes saavad pikaajalist ravi filgrastiimiga, on disponeeritud tsütogeneetilistele muutustele, MDS-le või leukeemilisele transformatsioonile. Soovitatav on regulaarsete intervallide

(ligikaudu iga 12 kuu) järel teha morfoloogiline ja tsütogeneetiline luuüdi uuring.

Muud erilised ettevaatusabinõud

Mööduva neutropeenia põhjused, nagu näiteks viirusinfektsioonid, peavad olema välistatud.

Hematuuria tekkis sageli ja proteinuuria esines väikesel arvul patsientidest. Nende leidude jälgimiseks tuleb regulaarsete ajavahemike järel teha uriinianalüüs.

Vastsündinute ja autoimmuunse neutropeeniaga patsientide ravi ohutus ja efektiivsus ei ole kindlaks tehtud.

Erilised ettevaatusabinõud HIV-infektsiooniga patsientidel

Vererakkude arv

Hoolikalt tuleb jälgida neutrofiilide absoluutarvu, eriti filgrastiimravi esimestel nädalatel. Osadel patsientidel võib pärast filgrastiimi algannuse manustamist väga kiiresti tekkida ravivastus ja neutrofiilide arvu märkimisväärne suurenemine. Esimesel 2-3 filgrastiimi manustamise päeval soovitatakse neutrofiilide absoluutarvu määrata iga päev. Edaspidi soovitatakse neutrofiilide absoluutarvu määrata säilitusravi ajal vähemalt kaks korda nädalas esimesel kahel nädalal ja seejärel üks kord nädalas või igal teisel nädalal. Tsüklilise ravi korral filgrastiimi annustega 30 MÜ (300 µg) ööpäevas võivad ilmuda patsiendi neutrofiilide absoluutarvu ulatuslikud kõikumised. Madalaima neutrofiilide absoluutarvu kindlakstegemiseks soovitatakse võtta vereanalüüsid neutrofiilide absoluutarvu määramiseks vahetult enne iga filgrastiimi annuse manustamist.

Müelosupressiivsete ravimite suurendatud annustega seotud ohud

Ainult filgrastiimi kasutamine ei välista müelosupressiivsetest ravimitest tingitud trombotsütopeeniat ega aneemiat. Kuna filgrastiimravi puhul suureneb nimetatud ravimite annuste või arvu suurendamise võimalus, suureneb oht trombotsütopeenia ja aneemia tekkeks. Soovitav on regulaarne verepildi jälgimine (vt eespool).

Müelosupressiooni põhjustavad infektsioonid ja pahaloomulised kasvajad

Neutropeeniat võivad põhjustada luuüdi infiltreerivad oportunistlikud infektsioonid (nt *Mycobacterium aviumi* kompleks) või pahaloomulised kasvajad (nt lümfoom). Kui patsiendil esineb luuüdi infiltratsioon infektsioonide või pahaloomulise kasvaja poolt, tuleb neutropeenia ravimisel lisaks filgrastiimile rakendada põhihaiguse ravi. Filgrastiimi mõju infektsioonist või pahaloomulisest kasvajast tingitud luuüdi infiltratsiooni tagajärjel tekkinud neutropeeniale ei ole lõplikult välja selgitatud.

Kõik patsiendid

Accofil sisaldab abiainena sorbitooli (E420). Päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi ravimit kasutada, v.a äärmisel vajadusel.

Alla 2 aasta vanustel imikutel ja väikelastel ei pruugi olla pärilikku fruktoositalumatust veel diagnoositud. Intravenoosselt manustatavad sorbitooli/fruktoosi sisaldavad ravimid võivad olla eluohtlikud ja on sellele patsientide rühmale vastunäidustatud, v.a äärmise kliinilise vajaduse ja alternatiivide puudumise korral.

Enne selle ravimi manustamist peab igalt patsiendilt võtma hoolika anamneesi, keskendudes päriliku fruktoositalumatuse sümptomitele.

Accofil sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

Süstli nõelakate sisaldab kuiva naturaalsel kummi (lateksi derivaat), mis võib põhjustada raskeid allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Filgrastiimi ohutus ja efektiivsus manustatuna samal päeval müelosupressiivse tsütotoksilise kemoteraapiaga on tõestamata. Arvestades kiiresti jagunevate müeloidsete rakkude tundlikkust müelosupressiivsele tsütotoksilisele kemoteraapiale, ei soovitata ravi filgrastiimiga ajavahemikus 24 tundi enne ja 24 tundi pärast kemoteraapiat. Esialgsed andmed väikese arvu patsientide kohta, kes on saanud samaaegset ravi filgrastiimi ja 5-fluorouratsiiliga, näitavad, et neutropeenia raskusaste võib suurenedagi.

Võimalikke koostoimeid teiste vereloome kasvufaktorite ja tsütokiinidega ei ole kliiniliste uuringute käigus hinnatud.

Kuna liitium soodustab neutrofiilide vabanemist, tugevdab liitium tõenäoliselt filgrastiimi toimet. Kuigi seda koostoimet ei ole nõuetekohaselt uuritud, puuduvad tõendid selle koostoime ohtlikkuse kohta.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Filgrastiimi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele. Küülikutel täheldati tiinuse katkemise sagenemist mitmekordse kliinilise ekspositsiooni ja emaslooma toksilisuse korral (vt lõik 5.3). Kirjanduse andmetel läbib filgrastiim rasedatel platsentaarbarjääri.

Filgrastiimi ei soovitata kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas filgrastiim/metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Tuleb otsustada, kas katkestada rinnaga toitmise või katkestada/hoiduda filgrastiimravist võttes arvesse rinnaga toimisest saadavat kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Filgrastiim ei mõjutanud isaste ja emaste rottide reproduktsioonivõimet ega fertiilsust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Accofil võib kergelt mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Pärast Accofil'i manustamist võib tekkida pearinglus (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

a. Ohutusprofiili kokkuvõte

Filgrastiimravi saavatel patsientidel võivad tekkida järgmised tõsised kõrvaltoimed: anafülaktiline reaktsioon, tõsised pulmonaalsed kõrvaltoimed (sh interstitsiaalne kopsupõletik ja respiratoorse distressi sündroom (ARDS)), kapillaaride lekke sündroom, raske splenomegalia/põrnarebend, raske kroonilise neutropeeniaga patsientidel transformatsioon müelodüsplastiliseks sündroomiks või leukeemiaks, allogeense luuüdi või perifeersete vererakkude tüvirakkude siirdamist saavatel patsientidel transplantaat-peremehe-vastu haigus (GVHD), sirprakulise aneemiaga patsientidel sirprakuline kriis.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on pürekia, lihas-skeleti valu (sealhulgas luuvalu, seljavalu, artralgia, müalgia, jäsemevalu, lihas-skeleti valu rinnus, kaela valu), aneemia, oksendamine ja iiveldus. Vähihaigete kliinilistes uuringutes oli lihas-skeleti valu kerge või mõõdukas 10%-l ja raske 3%-l patsientidest.

b. Kõrvaltoimete loend tabelina

Allolevas tabelis on toodud kliinilistes uuringutes ja spontaansete teadete põhjal registreeritud kõrvaltoimed. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed			
	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)
Infektsioonid ja infestatsioonid		Sepsis Bronhiit Ülemiste hingamisteede infektsioon Kuseteede infektsioon		
Vere ja lümfisüsteemi häired	Trombotsütope enia Aneemia ^e	Splenomegalia ^a Hemoglobiini vähenemine ^e	Leukotsütoos ^a	Põrnarebend ^a Sirprakuline aneemia koos kriisiga Ekstramedullaar ne hematopoees
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus ^a Ülitundlikkus ravimitele ^a Transplantaat- peremehe- vastu haigus ^b	Anafülaktiline reaktsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired		Söögiisu langus ^e Laktaatdehüdro genaasi sisalduse tõus veres	Hüperurikeem ia Kusihappe sisalduse tõus veres	Vere glükoosisisaldus e langus Pseudopodagra ^a (kondrokaltsinoo s pürofosfaat) Vedelikumahu häired
Psühhiaatrilised häired		Unetus		
Närvisüsteemi häired	Peavalu ^a	Pearinglus Hüpoesteesia Paresteesia		
Vaskulaarsed häired		Hüpotensioon Hüpertoonia	Oklusiiivne veenahaigus ^d	Kapillaaride lekke sündroom ^a Aortiit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Hemoptüüs Düspnoe Kõha ^a Oro- farüingeaalne valu ^{a, e} Ninaverejooks	Äge respiratoorse distressi sündroom ^a Hingamis- puudulikkus ^a Kopsuturse ^a Interstitsiaalne kopsuhaigus ^a Kopsu- infiltraadid ^a	

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed			
	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)
			Kopsuverejooks Hüpoksia	
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus ^{a,e} Oksendamine ^{a,e} Iiveldus ^a	Kõhukinnisus ^e Suuvalu		
Maksa ja sapiteede häired		Alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus veres Hepatomegalia	Gamma- glutamüül- transferaasi aktiivsuse tõus Aspartaatamin otransferaas tõus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia ^a	Lööve ^a Erüteem	Makulopapula arne lööve	Sweeti sündroom (äge febriilne neutrofiilne dermatoos) Naha vaskuliit ^a
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihase-skeleti valu ^c	Lihasspasmid	Osteoporoos	Luutiheduse vähenemine Reumatoidartriid i ägenemine
Neerude ja kuseteede häired		Düsuuria Hematuuria	Proteinuuria	Kõrvalekalded uriinianalüüsi näituses Glomerulonefriit
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus ^a Limaskestade põletik ^a Püreeksia	Valu rinnas ^a Asteenia ^a Valu ^a Halb enesetunne ^e Perifeerne turse ^e	Süstekoha reaktsioonid	
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		Vereülekanne järgne reaktsioon ^e		

^a Vt lõik c (Valitud kõrvaltoimete kirjeldus)

^b Allogeense luuüdi siirdamise järgselt on teatatud transplantaat-peremehe-vastu haiguse juhtudest ja surmajuhtudest (vt lõik c)

^c Sh luuvalu, seljavalu, aralgia, müalgia, valu jäsemetes, lihas-skeleti valu, lihas-skeleti valu rindkeres, kaelapiirkonna valu

^d Neist juhtudest teatati turuletulekujärgsel perioodil patsientidel, kellel teostati luuüdi siirdamist või perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimist

^e Filgrastiimi saanud patsientidel esines kõrvaltoimeid sagedamini, kui platseebot saanud patsientidel ja kõrvaltoimeid seostati pahaloomulise kasvaja või tsütotoksilise keemiaraviga

c. Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

GvHD

Teatatud on allogeense luuüdi siirdamise järgsetest GvHD ja surmajuhtudest G-CSF'i saavatel patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Kapillaaride lekke sündroom

Granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktori kasutamisel on teatatud kapillaaride lekke sündroomi juhtudest. Need esinesid peamiselt patsientidel, kellel oli kaugelearenenud pahaloomulised haigused või sepsis, kes võtsid mitmeid kemoteraapia ravimeid või said afereesravi (vt lõik 4.4).

Sweeti sündroom

Filgrastiimiga ravitud patsientidel on kirjeldatud Sweeti sündroomi (äge febriilne neutrofiilne dermatosis) juhtudest.

Pulmonaalsed kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt on teatatud pulmonaalsete kõrvaltoimete, kaasa arvatud interstitsiaalse kopsuhaiguse, kopsuturse ja kopsuinfektsioonide tekkest, mille järgselt tekkis mõnedel juhtudel hingamispuudulikkus või äge respiratoorse distressi sündroom (ARDS), mis võib lõppeda surmaga (vt lõik 4.4).

Splenomegalia ja põrnarebend

Filgrastiimi manustamise järgselt on teatatud splenomegalia ja põrnarebendi esinemise juhtudest. Mõnedel juhtudel lõppes põrnarebend surmaga (vt lõik 4.4).

Ülitundlikkus

Ülitundlikkus-tüüpi reaktsioone, kaasa arvatud anafülaksia, nahalööve, urtikaaria, angioödeem, hingeldus ja hüpotensioon, on teatatud esialgses või hilisemas ravi kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt. Üldiselt teatati neist kõrvaltoimetest sagedamini pärast i.v. manustamist. Mõnedel juhtudel on mainitud sümptomid taastekkinud korduvalt, mis viitab põhjuslikule seosele. Tõsise allergilise reaktsiooni saanud patsientidel tuleb ravi filgrastiimiga püsivalt lõpetada.

Naha vaskuliit

Filgrastiimiga ravitud patsientidel on kirjeldatud naha vaskuliiti. Vaskuliidi tekkemehhanism filgrastiimiga ravitud patsientidel ei ole teada. Pikaajalise kasutuse ajal on naha vaskuliidist teatatud 2%-l raske kroonilise neutropeeniat patsientidest.

Pseudopodagra (kondrokaltsinoos pürofosfaat)

Pseudopodagrat (kondrokaltsinoos pürofosfaat) on teatatud vähipatsientidel, keda raviti filgrastiimiga.

Leukotsütoos

Leukotsütoosi (leukotsüüdid $> 50 \times 10^9/l$) täheldati 41% tervetel doonoritest ning mööduvat trombotsütopeeniat (trombotsüütide arv $< 100 \times 10^9/l$) ja leukaafereesi täheldati 35% doonoritest (vt lõik 4.4).

d. Lapsed

Lastel filgrastiimiga läbi viidud kliinilistest uuringutest saadud andmed näitavad, et filgrastiimi ohutus ja efektiivsus on tsütotoksilist keemiaravi saavatel täiskasvanutel ja lastel sarnased, osutades sellele, et filgrastiimi farmakokineetika ei esine vanusega seotud erinevusi. Ainuke püsivalt teatatud kõrvaltoime oli lihas-skeleti valu, mis ei erine täiskasvanutega saadud kogemusest.

Ei ole piisavalt andmeid, et hinnata täiendavalt filgrastiimi kasutamist lastel.

e. Teised patsientide erirühmad

Eakad

Üle 65-aastastel ei täheldatud ohutuse või efektiivsuse osas üldisi erinevusi võrreldes nooremate täiskasvanutega (> 18-aastased), kes said tsütotoksilist kemoterapiat ja kliinilise kogemuse põhjal ei ole eakate ja nooremate täiskasvanud patsientide ravivastustes erinevusi. Accofili geriaatriliseks kasutamiseks teistel kinnitatud näidustustel ei ole piisavalt andmeid.

Raske kroonilise neutropeeniaga lapsed

Filgrastiimiga pikaajaliselt ravitavatel raske kroonilise neutropeeniaga lastel on teatatud luutiheduse vähenemise ja osteoporoosi juhtudest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Accofil'i üleannustamisest tulenevad toimed on välja selgitamata. Tavaliselt langeb filgrastiimiga ravi lõpetamisel 1...2 päeva jooksul tsirkuleerivate neutrofiilide hulk 50%, saavutades normaalse taseme 1...7 päevaga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunostimulaatorid, kolooniaid stimuleerivad faktorid, ATC-kood: L03AA02

Accofil on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <https://www.ema.europa.eu>

Inimese G-CSF on glükoproteiin, mis reguleerib küpsete neutrofiilide produktsiooni ja vabanemist luuüdist. Accofil'is sisalduv r-metHuG-CSF (filgrastiim) põhjustab 24 tunni jooksul märkimisväärse neutrofiilide ja vähemal määral monotsüütide arvu suurenemise perifeerses veres. Mõnedel raske kroonilise neutropeeniaga patsientidel võib filgrastiim esile kutsuda ka tsirkuleerivate eosinofiilide ja basofiilide arvu vähesel relatiivse suurenemise võrreldes algväärtusega; mõnedel neist patsientidest võib eosinofiilia või basofiilia esineda juba enne ravi. Soovitatud annuste kasutamisel on neutrofiilide arvu suurenemine annusest sõltuv. Kemotaktilise ja fagotsütoosifunktsiooni uuringud on näidanud, et filgrastiimi toimetel produtseeritud neutrofiilid on normaalsete või võimendatud omadustega. Filgrastiimravi lõpetamise järgselt väheneb tsirkuleerivate neutrofiilide hulk 50% võrra 1...2 päeva jooksul, normaalne tase saabub 1...7 päeva jooksul.

Filgrastiimiga tsütotoksilist kemoterapiat saavate patsientide ravi vähendab oluliselt neutropeenia ja febrilise neutropeenia esinemissagedust, raskust ja kestust. Ägeda müeloidse leukeemiaga patsientide induktsioonravile või müeloablatiivsele ravile koos pärastise luuüdi siirdamisega järgnev ravi filgrastiimiga vähendab oluliselt febrilise neutropeenia kestust, antibiootikumide kasutamist ja hospitaliseerimist. Kummalgi juhul ei vähenenud palaviku esinemissagedus ega registreeritud infektsioonide arv. Müeloablatiivse ravi järgselt luuüdi siirdamise läbi teinud patsientidel palaviku kestus ei lühenenud.

Ravi filgrastiimiga nii üksinda kui kemoterapia järgselt mobiliseerib vereloome tüvirakud perifeersesse verre. Neid autoloogseid perifeerse vere tüvirakke on võimalik koguda ja pärast suureannuselise tsütotoksilise kemoterapiat tagasi manustada nii lisaks luuüdi siirdamisele kui selle asemel. Perifeerse vere tüvirakkude infusioon kiirendab hemopoeetilist taastumist, lühendades hemorraagiliste komplikatsioonide võimalikku tekke perioodi ja vähendades trombotsüütide ülekande vajadust. Filgrastiimiga mobiliseeritud allogeensete perifeerse vere tüvirakkude retsipientidel tekkis

märkimisväärselt kiirem hematoloogiliste näitajate paranemine, mis lühendas olulisel määral trombotsüütide taastumise aega võrreldes allogeense luuüdi siirdamisega.

Euroopas läbi viidud ühes retrospektiivses uuringus hinnati G-CSFi kasutamist ägeda leukeemiaga patsientidel allogeense luuüdi transplantatsiooni järgselt ja täheldati, et G-CSFi manustamisel suurenes äratõukehaiguse (GvHD) tekkerisk, raviga seotud suremus (RSS) ja üldine suremus. Teises rahvusvahelises retrospektiivses uuringus ägeda ja kroonilise müelogeense leukeemiaga patsientidel ei esinenud muutust GvHD tekkeriski, RSS ja üldise suremuse osas. Allogeense transplantaadi uuringute meta-analüüsis, sealhulgas üheksa prospektiivset randomiseeritud uuringut, 8 retrospektiivset uuringut ja 1 juht-kontroll uuring, ei täheldatud muutust ägeda või kroonilise GvHD tekkeriski või varajase RSS osas.

GvHD ja RSS suhteline risk (95% usaldusvahemik) G-CSF-ravi korral luuüdi transplantatsiooni järgselt					
Publikatsioon	Uuringu aeg	N	Äge II - IV GvHD	Krooniline GvHD	RSS
Meta-analüüs (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Euroopa retrospektiivne uuring (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Rahvusvaheline retrospektiivne uuring (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^aAnalüüs hõlmab luuüdi transplantaadi uuringuid sel perioodil; mõnedes uuringutes kasutati GM-CSFi (granulotsüütide ja makrofaagide kolooniaid stimuleeriv tegur)

^bAnalüüs hõlmab luuüdi transplantaadiga patsiente sel perioodil

Filgrastiimi kasutamine enne allogeenset perifeerse vere tüvirakkude siirdamist perifeerse vere tüvirakkude mobiliseerimiseks tervetel doonoritel.

Tervetel doonoritel võimaldab 10 µg/kg ööpäevas subkutaanne manustamine 4...5 järjestikusel päeval koguda enamikul doonoritest pärast kahte leukaafereesi $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ rakku/kg retsiipiendi kehakaalu kohta.

Raske kroonilise neutropeeniaga (raske kaasasündinud, tsükliline ja idiopaatiline neutropeenia) lastel või täiskasvanud patsientide ravimisel filgrastiimiga tõuseb püsivalt neutrofiilide absoluutne hulk perifeerses veres ning väheneb infektsioonide ja nendega seotud tüsistuste oht.

Filgrastiimi kasutamine HIV-infektsiooniga patsientidel säilitab normaalset neutrofiilide arvu, mis võimaldab ettenähtud viirusevastaste ja/või teiste müelosupressiivsete ravimite kasutamist. Puuduvad tõendid selle kohta, et filgrastiimiga ravitud HIV-infektsiooniga patsientidel suureneks HI-viiruse replikatsioon.

Sarnaselt teistele vereloome kasvufaktoritele on ka granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktori puhul demonstreeritud *in vitro* stimuleerivaid omadusi inimese endoteelirakkudele.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Soovitatud annuste subkutaansel manustamisel püsib kontsentratsioon seerumis 8...16 tunni jooksul üle 10 ng/ml.

Jaotumine

Jaotusruumala veres on ligikaudu 150 ml/kg.

Eritumine

Filgrastiimi kliirens on korrelatsioonis esmase farmakokineetikaga nii subkutaanse ja intravenoosse manustamise korral. Filgrastiimi eliminatsiooni poolväärtusaeg seerumist on ligikaudu 3,5 tundi ja kliirens ligikaudu 0,6 ml/min/kg. Accofil'i kuni 28 päeva kestev püsiinfusioon autoloogsest luuüdi siirdamisest taastuvatele haigetele ei kutsunud esile ravimi kuhjumist ega eliminatsiooni poolväärtusaja pikenemist.

Lineaarsus

Filgrastiimi annuse ja seerumi kontsentratsiooni vahel on positiivne lineaarne korrelatsioon, seda nii intravenoosel kui subkutaansel manustamisel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Filgrastiimi uuriti korduvtoksilisuse uuringutes kestusega kuni 1 aasta, mis näitasid eeldatud farmakoloogilistest toimetest tingitud muutusi, sealhulgas leukotsüütide arvu tõusu, luuüdi müeloidset hüperplaasiat, ekstramedullaarset granulotsüütide loomet ja põrna suurenemist. Kõik need muutused olid pöörduvad pärast ravi lõpetamist.

Filgrastiimi mõju sünnieelsele arengule uuriti rottidel ja küülikutel. Filgrastiimi intravenoosne (80 µg/kg ööpäevas) manustamine küülikutele organogeneesi ajal oli emasloomale toksiline ja suurendas spontaanset aborti, implantatsioonijärgset tiinuse katkemist ning samuti täheldati loote kaalu ja keskmise elus pesakonna suuruse vähenemist.

Tuginedes Accofil'ile sarnase teise, filgrastiimi sisaldava, ravimi kohta esitatud andmetele, täheldati võrreldavaid tulemusi ning samuti suurenenud loote väärarenguid emasloomale toksilise annuse 100 µg/kg ööpäevas korral, mis vastab ligikaudu 50...90 kordsele süsteemsele ekspositsioonile võrreldes 5 µg/kg ööpäevas ravitavate patsientide kliinilise annusega. Kõrvaltoimeid mittepõhjustav tase embrüofetaalse toksilisuse seisukohalt selles uuringus oli 10 µg/kg ööpäevas, mis vastab ligikaudu 3...5-kordsele süsteemsele ekspositsioonile võrreldes kliinilise annusega ravitavate patsientide ekspositsiooniga.

Tiinetel rottidel ei täheldatud emaslooma või loote toksilisust annustes kuni 575 µg/kg/ööpäevas.

Rottide järglastele, kellele manustati filgrastiimi perinataalsel ja imetamise perioodil esines välise diferentseerumise hilinemist ja kasvu pidurdumist (≥ 20 µg/kg ööpäevas) ja vähesel määral vähenes elulemus (100 µg/kg ööpäevas).

Filgrastiimil ei täheldatud mõju isaste ja emaste rottide fertiilsusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Jää-äädikhape
Naatriumhüdroksiid
Sorbitool (E420)
Polüsorbaat 80
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Accofil'i ei tohi lahjendada naatriumkloriidi lahustega.

Lahjendatud filgrastiim võib adsorbeeruda klaasile ja plastmaterjalidele.

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C ... 8°C). Mitte lasta külmuda.

Juhuslik külmumine ei mõjuta Accofil'i stabiilsust. Kui ravim jääb külmumistemperatuurile kauemaks kui 48 tundi või kui seda on külmutatud rohkem kui üks kord, EI TOHI Accofil'i kasutada.

Kõlblikkusaja piires ja kuna tegemist on ambulatoorselt kasutatava ravimiga, võib patsient võtta ravimi ühekordselt külmkapist kuni 15 päevaks välja ja hoida seda toatemperatuuril (kuni 25°C). Pärast seda perioodi ei tohi ravimit enam külmkappi tagasi panna ja see tuleb hävitada.

Hoida süstal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Lahjendatud infusioonilahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 30 tunni jooksul temperatuuril $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitustingimused kasutaja vastutusel ja ei tohiks tavaliselt ületada 30 tundi temperatuuril $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, välja arvatud juhul kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi klaasist eeltäidetud süstel koos süstli otsa püsivalt fikseeritud roostevabast terasest nõelaga, mille silindril on 1/40 trükitud märgistused 0,1 ml kuni 1 ml astmeskaala jaoks. Süstli nõelakate sisaldab kuiva naturaalses kummi, vt lõik 4.4. Üks süstel sisaldab 0,5 ml lahust.

Üks pakend sisaldab ühte, kolme, viit, seitset või kümnet süstlit, mis võivad olla nõelakaitsega või nõelakaitseta ja koos alkoholiga immutatud puhastuslapikestega või ilma. Ilma blistriga pakendis olevad süstlid on ilma nõelakaitseta. Blisterpakendid sisaldavad eelkinnitatud nõelakaitsega üksikuid süstleid.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Vajadusel võib Accofil'i lahjendada 5% glükoosilahuses. Lahjenduse lõplik kontsentratsioon ei tohiks kunagi olla väiksem kui 0,2 MÜ (2 µg)/ml.

Lahust tuleb visuaalselt kontrollida enne kasutamist. Kasutada tohib ainult selget lahust, milles ei ole nähtavaid osakesi. Ärge raputage.

Kui filgrastiim on lahjendatud kontsentratsioonini alla 1,5 MÜ (15 µg)/ml, tuleb lahusele lisada inimese seerumalbumiini (HSA) kuni lõpliku kontsentratsioonini 2 mg/ml. Näide: kui 20 ml lõplikku süstelahust sisaldab filgrastiimi vähem kui 30 MÜ (300 µg), peab sellele enne manustamist lisama 0,2 ml 200 mg/ml (20%) inimese albumiini lahust.

Accofil ei sisalda säilitusaineid. Bakteriaalse kontaminatsiooni riski tõttu on Accofil'i süstlid mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

5% glükoosilahuses lahjendatud Accofil sobib kokku klaasi ning mitmesuguste plastikmaterjalidega, sealhulgas PVC, polüolefiini (polüpropüleen ja polüetüleen kopolümeer) ja polüpropüleeniga.

Nõelakaitsega süstli kasutamine

Nõelakaitse katab nõela pärast süstimist, et vältida nõelaga vigastuse teket. See ei mõjuta süstli tavapärase kasutamist. Vajutage süstlakolbi ja **suruge** süstimise lõpus **tugevalt**, et tagada süstla täielik tühjenemine. Hoidke nahka tugevalt kuni süstimise lõpuni. Hoidke süstalt paigal ja võtke oma põial

aeglaselt süstla kolvivarre pea pealt ära. Süstla kolvivars liigub koos teie põidlagaga üles ja vedru tõmbab nõela süstekohalt välja nõelakaitse sisse.

Nõelakaitseta süstli kasutamine

Manustage annus vastavalt tavapärastele juhisteile.

Süstlit ei tohi kasutada, kui see on kukkunud kõvale pinnale.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18. september 2014
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 12. juuni 2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Accofil 48 MÜ/0,5 ml süste-/infusioonilahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks süstel sisaldab 48 miljonit ühikut (MÜ)/480 (µg) filgrastiimi 0,5 ml (0,6 mg/ml) süste- või infusioonilahuses.

Filgrastiim on rekombinantne metionüül inimese granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor, mis on toodetud *Escherichia coli* (BL21) tüvel rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks ml lahust sisaldab 50 mg sorbitooli (E420).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus süstlis

Infusioonilahuse kontsentraat süstlis.
Selge värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Accofil on näidustatud neutropeenia kestuse lühendamiseks ja febrilse neutropeenia esinemissageduse vähendamiseks pahaloomuliste kasvajate (v.a krooniline müeloidne leukeemia ja müelodüsplastilised sündroomid) raviks tsütotoksilist keemiaravi saavatel patsientidel ja neutropeenia kestuse lühendamiseks patsientidel, kes saavad müeloablatiivset ravi, millele järgneb luuüdi siirdamine, ning kellel on suurenenud risk pikaajalise raske neutropeenia tekkeks. Accofil'i ohutus ja efektiivsus on tsütotoksilist keemiaravi saavatel täiskasvanutel ja lastel sarnased.

Accofil on näidustatud vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks perifeersesse verre.

Accofil on näidustatud neutrofiilide arvu suurendamiseks ning infektsioossete tüsistuste esinemissageduse ja kestuse vähendamiseks raske kaasasündinud, tsüklilise või idiopaatilise neutropeeniaga lastel või täiskasvanutel, kellel on neutrofiilide absoluutarv (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ ning on esinenud raskeid või retsidiveeruvaid infektsioone.

Accofil on näidustatud püsiva neutropeenia (ANC $\leq 1,0 \times 10^9/l$) raviks kaugelarenenud HIV-infektsiooniga patsientidel bakteriaalsete infektsioonide riski vähendamiseks, kui teised neutropeenia ravivõimalused ei ole sobivad.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Accofil'i tohib manustada ainult koostöös onkoloogiakeskusega, millel on kogemusi ravis granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva faktoriga (G-CSF) ja hematoloogias ning kus on vajalikud diagnostikavõimalused. Mobilisatsiooni ja afereesi protseduurid tuleb läbi viia koostöös hematoloogia-onkoloogia keskusega, millel on piisav kogemus antud valdkonnas ning kus on võimalik korrektselt läbi viia vereloome tüvirakkude hindamist.

Annustamine

Tsütotoksiline kemoterapia kindlaksmääratud annustes

Filgrastiimi soovitatav annus on 0,5 MÜ (5 µg)/kg ööpäevas. Accofil'i esimene annus tuleb manustada vähemalt 24 tundi pärast tsütotoksilist kemoterapiat. Randomiseeritud kliinilistes uuringutes kasutati subkutaanset annust 230 µg/m² ööpäevas (4,0...8,4 µg/kg ööpäevas).

Filgrastiimi igapäevane manustamine peab jätkuma senikaua, kui arvatav madalaim neutropeenia staadium on möödas ja neutrofiilide arv on tõusnud normaalse tasemeni. Soliidtuumorite, lümfoomide ja lümfoidse leukeemia puhul kasutatava kemoterapia järgselt on eeldatav ravi kestus nimetatud kriteeriumide täitmiseks kuni 14 päeva. Ägeda müeloidse leukeemia puhul kasutatud induktsioon- ja konsolideeriva ravi järgselt võib ravi kestus olla oluliselt pikem (kuni 38 päeva), olenedes kasutatud tsütotoksilise kemoterapia tüübist, annustest ja manustamisskeemist.

Tsütotoksilist kemoterapiat saavate patsientide puhul täheldatakse tavaliselt 1-2 päeva pärast filgrastiimravi alustamist neutrofiilide arvu mõõduvat suurenemist. Kuid püsiva ravivastuse saavutamiseks ei tohi ravi filgrastiimiga lõpetada enne, kui arvatav madalaim neutropeenia staadium on möödas ja neutrofiilide hulk on tõusnud normaalse tasemeni. Filgrastiimravi enneaegne lõpetamine (enne arvatava madalaima neutropeenia staadiumi möödumist) ei ole soovitatav.

Patsiendid, kes saavad müeloablatiivset ravi, millele järgneb luuüdi siirdamine

Filgrastiimi soovitatav annus on 1,0 MÜ (10 µg)/kg ööpäevas. Filgrastiimi esimest annust ei tohi manustada enne, kui tsütotoksilisest keemiaravist on möödunud vähemalt 24 tundi ja luuüdi infusioonist vähemalt 24 tundi.

Pärast neutrofiilide madalseisu ületamist tuleb filgrastiimi ööpäevast annust tiitrida vastavalt neutrofiilide arvule järgmiselt:

Neutrofiilide arv	Filgrastiimi annuse kohandamine
> 1,0 x 10 ⁹ /l kolmel järjestikusel päeval	Vähendada annust kuni 0,5 MÜ (5 µg)/kg ööpäevas
Kui neutrofiilide absoluutarv püsib seejärel > 1,0 x 10 ⁹ /l kolmel järjestikusel päeval	Lõpetada filgrastiimi manustamine
Kui neutrofiilide absoluutarv langeb raviperioodi jooksul tasemeni < 1,0 x 10 ⁹ /l, peab filgrastiimi annust uuesti suurendama vastavalt eespool kirjeldatule	

Perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks patsientidel, kes saavad müelosupressiivset või müeloablatiivset ravi, millele järgneb perifeerse vere vereloome tüvirakkude autoloogne siirdamine

Perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel on filgrastiimi soovitatav annus monoterapiana 1,0 MÜ (10 µg)/kg ööpäevas 5...7 järjestikusel päeval. Leukafereesi ajad: sageli piisab ühest või kahest leukafereesist, mis teostatakse 5. ja 6. päeval. Teistel juhtudel võib olla vajalik täiendav leukaferees. Filgrastiimi manustamine peab jätkuma kuni viimase leukafereesini.

Müelosupressiivsele kemoterapiale järgneval perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel on filgrastiimi soovitatav annus 0,5 MÜ (5 µg)/kg ööpäevas nahaaluse süstena alates esimesest kemoterapia järgsest päevast kuni neutrofiilide madalseisu ületamiseni ja neutrofiilide arvu taastumiseni. Sobiv aeg leukafereesiks on periood, mil neutrofiilide absoluutarv suureneb tasemelt < 0,5 x 10⁹/l tasemeni > 5,0 x 10⁹/l. Patsientide puhul, kes ei ole saanud ulatuslikku kemoterapiat, piisab tavaliselt ühest leukafereesist. Muudel juhtudel soovitatakse täiendavat leukafereesi.

Perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks tervetel doonoritel enne perifeerse vere tüvirakkude allogeenset siirdamist

Tervetele doonoritele manustatakse perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks filgrastiimi 4...5 järjestikusel päeval subkutaanselt annuses 1,0 MÜ (10 µg)/kg ööpäevas. Leukafereesi alustatakse 5. päeval ja jätkatakse vajadusel kuni 6. päevani, et koguda 4 x 10⁶ CD34⁺ rakku/kg retsiendi kehakaalu kohta.

Raske kroonilise neutropeeniaga patsientidel

Kaasasündinud neutropeenia

Soovitav algannus on 1,2 MÜ (12 µg)/kg ööpäevas ühe annusena või jagatuna mitmeks annuseks.

Idiopaatiline või tsükliline neutropeenia

Soovitav algannus on 0,5 MÜ (5 µg)/kg ööpäevas ühe annusena või jagatuna mitmeks annuseks.

Annuse kohandamine

Filgrastiimi manustatakse iga päev nahaaluse süstena kuni neutrofiilide arvu suurenemiseni püsivalt üle taseme $1,5 \times 10^9/l$. Ravi jätkatakse minimaalse efektiivse annusega, mis säilitab saavutatud taset. Piisava neutrofiilide arvu säilitamiseks on vajalik pikaajaline ravimi igapäevane manustamine. Patsiendil saavutatud ravivastusest lähtuvalt võib esialgset annust pärast ühe- kuni kahe nädalast ravi kahekordistada või poole võrra vähendada. Seejärel korrigeeritakse annust individuaalselt iga 1...2 nädala järel, et säilitada keskmist neutrofiilide arvu vahemikus $1,5 \times 10^9/l$ ja $10 \times 10^9/l$. Kiiremat annuse suurendamise skeemi võib kaaluda raskete infektsioonidega patsientidel. Kliiniliste uuringute käigus saavutas 97% ravile allunud patsientidest täieliku ravivastuse annusega $\leq 24 \mu g/kg$ ööpäevas. Filgrastiimi pikaajalise manustamise ohutust raske kroonilise neutropeeniaga patsientidele annustes üle $24 \mu g/kg$ ööpäevas ei ole kindlaks tehtud.

HIV-infektsiooniga patsiendid

Neutropeenia pöördumiseks

Soovitav filgrastiimi algannus on 0,1 MÜ (1 µg)/kg ööpäevas, mida suurendatakse tiitrimise teel maksimaalselt annuseni 0,4 MÜ (4 µg)/kg ööpäevas, kuni normaalne neutrofiilide arv on saavutatud ja püsib ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). Kliinilistes uuringutes saadi nende annuste kasutamisel ravivastus enam kui 90% patsientidest, ning neutropeenia pöördumise mediaan oli 2 päeva. Väikesel arvul patsientidest ($< 10\%$) vajati neutropeenia pöördumiseks annuseid kuni 1,0 MÜ (10 µg)/kg ööpäevas.

Neutrofiilide normaalse arvu säilitamiseks

Kui on saavutatud neutropeenia pöördumine, tuleb kindlaks teha minimaalne efektiivne annus neutrofiilide normaalse arvu säilitamiseks. Alguses soovitatakse manustada ülepäeviti 30 MÜ (300 µg) ööpäevas. Vajadusel võib annust edaspidi kohandada vastavalt patsiendi neutrofiilide absoluutarvule, et neutrofiilide arv püsiks $> 2,0 \times 10^9/l$. Kliinilistes uuringutes vajati neutrofiilide absoluutarvu $> 2,0 \times 10^9/l$ säilitamiseks 30 MÜ (300 µg) ööpäevas manustamist 1...7 päeval nädalas; annustamis-sageduse mediaan oli kolm korda nädalas. Neutrofiilide absoluutarvu säilitamiseks tasemel $> 2,0 \times 10^9/l$ võib olla vajalik pikaajaline ravi.

Patsientide erirühmad

Eakad

Filgrastiimiga teostatud kliinilistes uuringutes on osalenud väike arv eakaid patsiente, kuid spetsiaalseid uuringuid ei ole antud vanusegrupiga läbi viidud ja seetõttu ei ole võimalik erijuhiseid annustamiseks anda.

Neerukahjustusega patsiendid

Uuringute põhjal ei erine filgrastiimi farmakokineetiline ja farmakodünaamiline profiil raske neeru- või maksakahjustusega patsientidel tervetel indiviididel täheldatust, mistõttu ei ole antud juhtudel annuse kohandamine vajalik.

Kasutamine raske kroonilise neutropeeniaga ja pahaloomulise kasvajaga lastel

Kuuskümmend viis protsenti patsientidest raske neutropeenia uuringuprogrammis olid alla 18-aastased. Selles vanuserühmas, kus enamus patsiente oli kaasasündinud neutropeeniaga oli ravi efektiivsus ilmne. Puudusid erinevused ohutuse profiilis raske kroonilise neutropeenia ravi saanud lastel.

Lastega läbi viidud kliinilistest uuringutest saadud andmed näitavad, et filgrastiimi ohutus ja efektiivsus on tsütotoksilist keemiaravi saavatel täiskasvanutel ja lastel sarnased.

Soovitused lastele annustamise kohta on samad mis müelosupressiivset tsütotoksilist keemiaravi saavatel täiskasvanutel.

Manustamisviis

Tsütotoksiline kemoteraapia kindlaksmääratud annustes

Filgrastiimi võib manustada üks kord ööpäevas nahaaluse süstena või üks kord ööpäevas intravenoosse infusioonina lahjendatuna 5% glükoosi lahuses manustatuna 30 minuti jooksul (vt lõik 6.6). Enamikul juhtudel on eelistatav subkutaanne manustamine. On mõningaid tõendeid uuringust ühekordse annuse manustamise kohta, et intravenoosse manustamise korral võib toime kestus lüheneda. Selle tulemuse kliiniline tähtsus korduvannuste puhul ei ole veel selge. Manustamisviisi valik sõltub konkreetsest kliinilisest situatsioonist.

Patsiendid, kes saavad müeloablatiivset ravi, millele järgneb luuüdi siirdamine

Filgrastiimi võib manustada 30-minutilise või 24-tunnise intravenoosse infusioonina või pideva 24-tunnise subkutaanse infusioonina. Filgrastiim tuleb manustamiskõlblikuks muuta 20 ml 5% glükoosilahusega (vt lõik 6.6).

Perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks patsientidel, kes saavad müelosupressiivset või müeloablatiivset ravi, millele järgneb autoloogne PBPC siirdamine

Ainult filgrastiimi kasutamine perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks:

Filgrastiimi võib manustada kas 24 tundi kestva nahaaluse püsiinfusioonina või nahaaluse süstena. Infusiooniks tuleb filgrastiim lahjendada 20 ml 5% glükoosilahuses (vt lõik 6.6).

Filgrastiimi kasutamine perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks pärast müelosupressiivset kemoteraapiat

Filgrastiimi tuleb manustada nahaaluse süstena.

Perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks tervetel doonoritel enne allogeenset siirdamist

Filgrastiimi tuleb manustada nahaaluse süstena.

Patsiendid, kellel on raske krooniline neutropeenia

Kaasasündinud, idiopaatilise või tsüklilise neutropeenia korral manustatakse filgrastiimi nahaaluse süstena.

Patsiendid, kellel on HIV-infektsioon

Neutropeenia pöördumiseks ja normaalse neutrofiilide arvu säilitamiseks: filgrastiimi tuleb manustada subkutaanse süstena.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimite jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Erihoiatused ja ettevaatusabinõud näidustuste lõikes

Ülitundlikkus

Filgrastiimiga ravi saanud patsientidel on teatatud ülitundlikkusest, sealhulgas anafülaktilisest reaktsioonist, mis esines ravimi esmakordsel kui korduval manustamisel. Ravi filgrastiimiga tuleb püsivalt lõpetada, kui esineb kliiniliselt oluline ülitundlikkus. Mitte manustada filgrastiimi patsientidele, kellel on esinenud ülitundlikkust filgrastiimi või pegfilgrastiimi suhtes.

Pulmonaalsed kõrvaltoimed

Pärast G-CSF-i manustamist on teatatud harva esinevatest pulmonaalsetest kõrvaltoimetest, eriti interstitsiaalsest kopsuhaigusest. Patsiendid, kellel on hiljuti olnud kopsuinfiltraadid või pneumoonia, võivad olla enam ohustatud. Hingamisteede nähtude tekkimine (köha, palavik ja hingeldus) koos kaasneva röntgenleiuga kopsuinfiltreeritud näol ja kopsufunktsiooni halvenemine võivad olla ägeda respiratoorse distressi sündroomi eelnähtudeks. Filgrastiimi manustamine tuleb lõpetada ja võtta kasutusele vastavad ravimeetmed.

Glomerulonefriit

Filgrastiimi ja pegfilgrastiimi saavatel patsientidel on kirjeldatud glomerulonefriiti. Üldiselt kaovad glomerulonefriidi sümptomid pärast filgrastiimi ja pegfilgrastiimi annuse vähendamist või ärajätmist. Soovitatav on jälgida uriinianalüüsi.

Kapillaaride lekke sündroom

Pärast granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktori manustamist on teatatud raviga viivitamisest eluohtlikuks osutuda võivast kapillaaride lekke sündroomist, millele on iseloomulikud hüpotensioon, hüpoalbumineemia, ödeem ja hemokontsentratsioon. Patsiente, kellel ilmnevad kapillaaride lekke sündroomi sümptomid, tuleb hoolikalt jälgida ning neile tuleb tagada standardne sümptomaatiline ravi, mis võib hõlmata ka intensiivravi (vt lõik 4.8).

Splenomegalia ja põrnarebendi juhtumid

Patsientidel ja tervetel doonoritel on pärast filgrastiimi manustamist aeg-ajalt teatatud üldjuhul asümptomaatilistest splenomegalia juhtudest ja põrnarebendi juhtudest. Mõnedel juhtudel lõppes põrnarebend surmaga. Seetõttu tuleb põrna suurust hoolikalt jälgida (nt arstlikul läbivaatusel, ultraheliuuringul). Põrnarebendit tuleb kahtlustada doonoritel ja/või patsientidel, kes kaebavad valu vasakul ülakõhus või õlas. Filgrastiimi annuse vähendamisel raske kroonilise neutropeeniaga patsientidel põrna edasine suurenemine aeglustus või peatus ja 3%-l patsientidest oli vajalik splenektoomia.

Pahaloomuliste rakkude kasv

In vitro võib granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor (G-CSF) soodustada müeloidsete rakkude kasvu ja sarnast mõju võib näha mõnede mittemüeloidsete rakkude puhul.

Müelodüsplastiline sündroom või krooniline müeloidne leukeemia

Müelodüsplastilise sündroomi või kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidel ei ole filgrastiimi kasutamise ohutust ja efektiivsust tõestatud. Nendel juhtudel ei ole filgrastiimi kasutamine näidustatud. Eriline ettevaatus on vajalik kroonilise müeloidse leukeemia blastse faasi eristamisel ägedast müeloidsest leukeemiast.

Äge müeloidne leukeemia

Kuna vastavad andmed ohutuse ja efektiivsuse kohta on piiratud, tuleb sekundaarse ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidele filgrastiimi manustada ettevaatusega. Filgrastiimi ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud alla 55-aastastel *de novo* ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidel, kellel on head tsütogeneetilised näitajad [t (8; 21), t (15; 17) ja inv (16)].

Trombotsütopeenia

Filgrastiimi saavatel patsientidel on teatatud trombotsütopeeniast. Trombotsüütide hulka peab hoolikalt jälgima, eriti filgrastiimiga ravi esimestel nädalatel. Raske kroonilise neutropeeniaga patsientidel, kellel tekib trombotsütopeenia (st trombotsüütide arv on püsivalt $< 100 \times 10^9/l$), peab kaaluma filgrastiimi manustamise ajutist katkestamist või annuse vähendamist.

Leukotsütoos

Vähem kui 5%-l filgrastiimiga (annus üle 0,3 MÜ/kg (3 mikrogrammi/kg) ööpäevas) ravitud vähipatsientidest on täheldatud valgete vereliblede arvu $100 \times 10^9/l$ või enam. Ei ole teatatud kõrvaltoimetest, mida võiks otseselt seostada sellise leukotsütoosi tasemega. Siiski, pidades silmas raske leukotsütoosiga seotud võimalikke riske, peab leukotsüütide taset filgrastiimravi käigus regulaarselt

kontrollima. Ravi filgrastiimiga tuleb lõpetada kohe, kui leukotsüütide arv suureneb arvatava madalseisu järgselt uuesti tasemeni üle $50 \times 10^9/l$. Kui manustatakse perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks, tuleb juhtudel, kui leukotsüütide arv suureneb $> 70 \times 10^9/l$, filgrastiimi manustamine lõpetada või annust vähendada.

Immunogeensus

Nagu kõigi terapeutiliste valkude puhul, esineb immunogeensususe võimalikkus. Filgrastiimivastaste antikehade tekkemäär on üldiselt väike. Nagu kõigi bioloogiliste ravimite puhul, on ootuspärane seonduvate antikehad esinemine, kuid antud hetkel ei ole neid seostatud aktiivsuse neutraliseerimisega.

Aortiit

Pärast G-CSF-i manustamist on tervetel uuritavatel ja vähipatsientidel teatatud aortiidist. Esinenud sümptomite hulka kuulusid palavik, kõhuvalu, halb enesetunne, seljavalu ja põletikumarkerite (nt CRV ja leukotsüütide) sisalduse suurenemine. Enamikul juhtudel diagnoositi aortiit kompuutertomograafiaga ja üldiselt möödus see pärast G-CSF-ravi katkestamist. Vt ka lõik 4.8.

Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kaasuvate haiguste korral

Erilised ettevaatusabinõud sirprakulise aneemia kandluse ja sirprakulise aneemia puhul

Teatatud on mõnedel juhtudel surmaga lõppenud sirprakuliste kriiside tekkest seoses filgrastiimi kasutamise ja sirprakulise aneemia kandlusega või sirprakulise aneemiaga patsientide ravis. Filgrastiimi kasutamisel sirprakulise aneemia kandlusega või sirprakulise aneemiaga patsientide ravis peab arst olema ettevaatlik.

Osteoporoos

Kui osteoporoosilist luuhaigust põdevatele patsientidele manustatakse filgrastiimi pidevalt kauem kui 6 kuud, tuleb jälgida luutiheduse näitajaid.

Erilised ettevaatusabinõud vähihaigete puhul

Filgrastiimi ei tohi kasutada tsütotoksilise keemiaravi kehtestatud annuse ületamiseks.

Kemoteraapia suurendatud annustega seotud ohud

Patsientide ravimisel kemoteraapia suurte annustega peab olema eriti ettevaatlik, kuna kasvajakasvatuse toime paranemine sel puhul on tõestamata ning kemoterapeutikumide suurendatud annused võivad viia suurenenud toksilisuseni, sh südame, kopsude, närvisüsteemi ja naha poolt (palun vt vastavate kemoterapeutikumide ravimi omaduste kokkuvõtet).

Kemoteraapia mõju erütrotsüütidele ja trombotsüütidele

Ravi filgrastiimiga ei välista müelosupressiivse kemoteraapia mõjul tekkivat trombotsütopeeniat ja aneemiat. Trombotsütopeenia ja aneemia tekke oht võib olla suurem, kuna võimalikud määratavad kemoteraapia annused on suuremad (nt määratud raviskeemi täisannused). Soovitav on regulaarselt kontrollida trombotsüütide arvu ja hematokriti väärtusi. Eriti ettevaatlik peab olema juhul, kui manustatakse eraldi või kombineeritult kemoterapeutikume, mis teadaolevalt põhjustavad raskekujulist trombotsütopeeniat.

On leidnud kinnitust, et müelosupressiivse või müeloablatiivse kemoteraapia järgse trombotsütopeenia kestus ja raskusaste vähenevad filgrastiimiga mobiliseeritud perifeerse vere tüvirakkude mõjul.

Müelodüsplastiline sündroom ja äge müeloidne leukeemia rinna- ja kopsuvähiga patsientidel

Turuletulekujärgses vaatlusuuringus on pegfilgrastiimi (teine G-CSF-i ravim) manustamist keemiaravi ja/või kiiritusravi ajal seostatud müelodüsplastilise sündroomi (MDS) ja ägeda müeloidse leukeemia (*acute myeloid leukaemia*, AML) tekkega rinna- ja kopsuvähiga patsientidel. Sarnast seost filgrastiimi ja MDS-i/AML-i tekke vahel ei ole täheldatud. Sellegipoolest tuleb rinna- ja kopsuvähiga patsiente jälgida MDS-i/AML-i nähtude ja sümptomite suhtes.

Muud erilised ettevaatusabinõud

Oluliselt vähenenud müeloidsete eellasrakkude arvuga patsientidel ei ole filgrastiimi toimet uuritud. Filgrastiim suurendab neutrofiilide hulka, toimides eelkõige neutrofiilide eellasrakkudele. Seetõttu võib vähenenud neutrofiilide eellasrakkude hulgaga patsientidel olla neutrofiilide hulga suurenemine oodatust väiksem (nt patsientidel, kes on saanud ulatuslikku kiiritusravi või kemoterapiat või kellel on luuüdi infiltreeritud kasvaja poolt).

Patsientidel, kes said suurtes annustes kemoterapiat sellele järgnenud siirdamisega, on aeg-ajalt kirjeldatud vaskulaarseid häireid, sealhulgas oklusiivseid veenahaigusi ning vedelikumahu häireid.

Teatatud on transplantaat-peremehe vastu haiguse (GvHD) juhtudest ja surmajuhtudest patsientidel, kes on saanud G-CSFi pärast allogeenset luuüdi siirdamist (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Seoses luuüdi suurenenud hematopoeetilise aktiivsusega vastusena ravile kasvufaktoriga on leitud mõõduvaid kõrvalekaldeid luukoe skaneerimisel. Seda tuleb silmas pidada luuskaneerimise tulemuste hindamisel.

Erilised ettevaatusabinõud patsientidel, kellel teostatakse perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimist

Mobiliseerimine

Samas patsientide populatsioonis ei ole prospektiivseid randomiseeritud võrdlusuuringuid kahe soovitatava mobiliseerimismeetodi (filgrastiimi monoterapiat või kombinatsioonis müelosupressiivse kemoterapiaga) kohta läbi viidud. Erinevused konkreetsete patsientide ja CD34⁺ rakkude laboratoorsete analüüside vahel raskendavad erinevate uuringute otsest võrdlemist. Seetõttu ei ole lihtne optimaalset meetodit soovitada. Mobiliseerimismeetodi valikul tuleb kaaluda konkreetse patsiendi üldisi ravieesmärke.

Eelnev kokkupuude tsütotoksiliste ainetega

Eelneva väga intensiivse müelosupressiivse ravi korral võib perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobilisatsioon osutuda ebapiisavaks, et saavutada soovitud minimaalset rakuhulka ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ rakku/kg) või kiirendada trombotsüütide taastumist samale tasemele.

Mõned tsütotoksilised ained on vereloome tüvirakkudele eriti toksilised ja raskendavad seetõttu nende mobilisatsiooni. Näiteks selliste ainete nagu melfalaani, karmustiini (BCNU) ja karboplatiini pikemaajaline manustamine enne mobilisatsiooni võib vähendada mobiliseeritavate tüvirakkude hulka. Sellegipoolest on tõestatud, et melfalaani, karboplatiini või karmustiini (BCNU) manustamine koos filgrastiimiga on efektiivne tüvirakkude mobilisatsiooni seisukohalt. Juhul, kui on ette näha vajadust perifeerse vere tüvirakkude siirdamise järele, on soovitatav teostada tüvirakkude mobiliseerimise protseduur varases ravistaadiumis. Enne suureannuselise kemoterapiat kasutamist sellistel patsientidel on oluline hinnata mobiliseeritud tüvirakkude hulka. Kui saadud kogus on ebapiisav, hinnatuna üldtõõdud kriteeriumide järgi, tuleb kaaluda alternatiivseid ravivõimalusi, mis ei nõua tüviraku siirdamist.

Tüvirakkude hulga määramine

Filgrastiimiga ravitud patsientidelt kogutud tüvirakkude hulga hindamisel peab olema eriti tähelepanelik koguse määramise meetodi suhtes. CD34⁺ rakkude voolutsütomeetrilise analüüsi tulemused varieeruvad, sõltuvalt täpsest metodoloogiast ja on erinevates laborites teostatud uuringute tulemuste tõlgendamisel vajalik ettevaatus.

Statistiline analüüs viitab komplekssele, kuid pidevale seosele tagasimanustatud CD34⁺ rakkude hulga ja trombotsüütide arvu taastumise kiiruse vahel pärast suureannuselise kemoterapiat.

Minimaalne soovitatav kogus $2,0 \times 10^6$ -CD34⁺ rakku/kg põhineb avaldatud andmetel saavutatud adekvaatse hematoloogilise taastumise kohta. Sellest suuremad kogused näivad korreleeruvat kiirema taastumisega, madalamad aeglasema taastumisega.

Erilised ettevaatusabinõud tervetel doonoritel, kellel teostatakse perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimist

Perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimisest ei saa terved doonorid otsest kliinilist kasu ja selle kasutamist tuleks kaaluda ainult tüvirakkude allogeense siirdamise eesmärgil.

Perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimist tohib kaaluda ainult nende doonorite puhul, kes vastavad tüvirakkude donatsiooni normaalsetele kliinilistele ja laboratoorsetele sobivuskriteeriumidele, pöörates erilist tähelepanu hematoloogilistele näitajatele ja infektsioossetele haigustele. Filgrastiimi ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud tervetel doonoritel vanuses alla 16 ja üle 60 eluaasta.

Filgrastiimi manustamise ja leukaferese järgselt täheldati 35% uuritud isikutest mööduvat trombotsütopeeniat (trombotsüütide arv $< 100 \times 10^9/l$). Neist kahel uuritavaal vähenes trombotsüütide arv alla $50 \times 10^9/l$, mille põhjuseks loeti leukaferese. Kui leukaferese vajatakse rohkem kui üks kord, tuleb enne leukaferese läbiviimist pöörata erilist tähelepanu doonoritele, kelle trombotsüütide arv on $< 100 \times 10^9/l$. Üldiselt ei soovitata afereesi läbiviimist, kui trombotsüütide arv on $< 75 \times 10^9/l$.

Leukaferese ei tohi läbi viia doonoritel, kes saavad antikoagulantravi või kellel esineb teadaolevalt vere hüübimishäireid. Perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks G-CSF preparaate saavaid doonoreid tuleb jälgida kuni hematoloogiliste näitajate normaliseerumiseni.

Erilised ettevaatusabinõud filgrastiimiga mobiliseeritud allogeensete perifeerse vere tüvirakkude retsipientidel

Olemasolevate andmete põhjal võivad immunoloogilised koostoimed siirdatud allogeensetel perifeerse vere tüvirakkude ja retsiptendi vahel suurendada riski ägeda ja kroonilise GvHD tekkeks, võrreldes luuüdi siirdamisega.

Erilised ettevaatusabinõud raske kroonilise neutropeeniaga patsientidel

Filgrastiimi ei tohi manustada raske kaasasündinud neutropeeniaga patsientidele, kellel tekib leukeemia või kellel täheldatakse leukeemia tekke märke.

Vererakkude arv

Ka muud vererakkude muutused, sealhulgas aneemia ning müeloidsete eellasrakkude arvu mööduv suurenemine, nõuavad vererakkude arvu täpset jälgimist.

Transformatsioon leukeemiaks või müelodüsplastiliseks sündroomiks

Raske kroonilise neutropeenia diagnoosimisel peab olema eriti hoolikas, eristamaks seda teistest hematoloogilistest haigustest, nagu aplastiline aneemia, müelodüsplaasia ja müeloidne leukeemia. Enne ravi alustamist peab tegema täieliku vereanalüüsi koos verevalemi ja trombotsüütide hulga kindlaksmääramisega ning hindama luuüdi morfoloogiat ja kariotüüpi.

Kliinilistes uuringutes filgrastiimiga ravitud raske kroonilise neutropeeniaga patsientidel esines harva (ligikaudu 3% juhtudest) müelodüsplastilisi sündroomi (MDS) või leukeemiat. Seda leidu on täheldatud ainult kaasasündinud neutropeeniaga patsientidel. MDS ja leukeemiad on haiguse loomulikud komplikatsioonid ja nende seos filgrastiimraviga on ebaselge. Ligikaudu 12%-l uuringu alustamisel normaalsete tsütogeneetiliste näitajatega patsientidest täheldati rutiinsel korduval jälgimisel tsütogeneetilisi muutusi (sh monosoomia 7). Praegu on ebaselge, kas raske kaasasündinud neutropeeniaga patsiendid, kes saavad pikaajalist ravi filgrastiimiga, on disponeeritud tsütogeneetilistele muutustele, MDS-le või leukeemilisele transformatsioonile. Soovitav on regulaarsete intervallide (ligikaudu iga 12 kuu) järel teha morfoloogiline ja tsütogeneetiline luuüdi uuring.

Muud erilised ettevaatusabinõud

Mööduva neutropeenia põhjused, nagu näiteks viirusinfektsioonid, peavad olema välistatud.

Hematuuria tekkis sageli ja proteinuuria esines väikesel arvul patsientidest. Nende leidude jälgimiseks

tuleb regulaarsete ajavahemike järel teha uriinianalüüs.

Vastsündinute ja autoimmuunse neutropeeniaga patsientide ravi ohutus ja efektiivsus ei ole kindlaks tehtud.

Erilised ettevaatusabinõud HIV-infektsiooniga patsientidel

Vererakkude arv

Hoolikalt tuleb jälgida neutrofiilide absoluutarvu, eriti filgrastiimravi esimestel nädalatel. Osadel patsientidel võib pärast filgrastiimi algannuse manustamist väga kiiresti tekkida ravivastus ja neutrofiilide arvu märkimisväärne suurenemine. Esimesel 2...3 filgrastiimi manustamise päeval soovitatakse neutrofiilide absoluutarvu määrata iga päev. Edaspidi soovitatakse neutrofiilide absoluutarvu määrata säilitusravi ajal vähemalt kaks korda nädalas esimesel kahel nädalal ja seejärel üks kord nädalas või igal teisel nädalal. Tsüklilise ravi korral filgrastiimi annustega 30 MÜ (300 µg) ööpäevas võivad ilmuda patsiendi neutrofiilide absoluutarvu ulatuslikud kõikumised. Madalaima neutrofiilide absoluutarvu kindlakstegemiseks soovitatakse võtta vereanalüüsid neutrofiilide absoluutarvu määramiseks vahetult enne iga filgrastiimi annuse manustamist.

Müelosupressiivsete ravimite suurendatud annustega seotud ohud

Ainult filgrastiimi kasutamine ei välista müelosupressiivsetest ravimitest tingitud trombotsütopeeniat ega aneemiat. Kuna filgrastiimravi puhul suureneb nimetatud ravimite annuste või arvu suurendamise võimalus, suureneb oht trombotsütopeenia ja aneemia tekkeks. Soovitav on regulaarne verepildi jälgimine (vt eespool).

Müelosupressiooni põhjustavad infektsioonid ja pahaloomulised kasvajad

Neutropeeniat võivad põhjustada luuüdi infiltreerivad oportunistlikud infektsioonid (nt *Mycobacterium aviumi* kompleks) või pahaloomulised kasvajad (nt lümfoom). Kui patsiendil esineb luuüdi infiltratsioon infektsioonide või pahaloomulise kasvaja poolt, tuleb neutropeenia ravimisel lisaks filgrastiimile rakendada põhihaiguse ravi. Filgrastiimi mõju infektsioonist või pahaloomulisest kasvajast tingitud luuüdi infiltratsiooni tagajärjel tekkinud neutropeeniale ei ole lõplikult välja selgitatud.

Kõik patsiendid

Accofil sisaldab abiainena sorbitooli (E420). Päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi ravimit kasutada, v.a äärmisel vajadusel.

Alla 2 aasta vanustel imikutel ja väikelastel ei pruugi olla pärilikku fruktoositalumatust veel diagnoositud. Intravenoosselt manustatavad sorbitooli/fruktoosi sisaldavad ravimid võivad olla eluohtlikud ja on sellele patsientide rühmale vastunäidustatud, v.a äärmise kliinilise vajaduse ja alternatiivide puudumise korral.

Enne selle ravimi manustamist peab igalt patsiendilt võtma hoolika anamneesi, keskendudes päriliku fruktoositalumatuse sümptomitele.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

Süstli nõelakate sisaldab kuiva naturaalsel kummi (lateksi derivaat), mis võib põhjustada raskeid allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Filgrastiimi ohutus ja efektiivsus manustatuna samal päeval müelosupressiivse tsütotoksilise kemoterapiaga on tõestamata. Arvestades kiiresti jagunevate müeloidsete rakkude tundlikkust müelosupressiivsele tsütotoksilisele kemoterapiale, ei soovitata ravi filgrastiimiga ajavahemikus 24 tundi enne ja 24 tundi pärast kemoterapiat. Esialgsed andmed väikese arvu patsientide kohta, kes on saanud samaaegset ravi filgrastiimi ja 5-fluorouratsiiliga, näitavad, et neutropeenia raskusaste võib

suureneda.

Võimalikke koostoimeid teiste vereloome kasvufaktorite ja tsütokiinidega ei ole kliiniliste uuringute käigus hinnatud.

Kuna liitium soodustab neutrofiilide vabanemist, tugevdab liitium tõenäoliselt filgrastiimi toimet. Kuigi seda koostoimet ei ole nõuetekohaselt uuritud, puuduvad tõendid selle koostoime ohtlikkuse kohta.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Filgrastiimi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele. Küülikutel täheldati tiinuse katkemise sagenemist mitmekordse kliinilise ekspositsiooni ja emaslooma toksilisuse korral (vt lõik 5.3). Kirjanduse andmetel läbib filgrastiim rasedatel platsentaarbarjääri. Filgrastiimi ei soovitata kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas filgrastiim/metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Tuleb otsustada, kas katkestada rinnaga toitmine või katkestada/hoiduda filgrastiimravist võttes arvesse rinnaga toitmise saadavat kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Filgrastiim ei mõjutanud isaste ja emaste rottide reproduktsioonivõimet ega fertiilsust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Accofil võib kergelt mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Pärast Accofil'i manustamist võib tekkida pearinglus (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

a. Ohutusprofiili kokkuvõte

Filgrastiimravi saavatel patsientidel võivad tekkida järgmised tõsised kõrvaltoimed: anafülaktiline reaktsioon, tõsised pulmonaalsed kõrvaltoimed (sh interstitsiaalne kopsupõletik ja respiratoorse distressi sündroom (ARDS)), kapillaaride lekke sündroom, raske splenomegalia/põrnarebend, raske kroonilise neutropeeniaga patsientidel transformatsioon müelodüsplastiliseks sündroomiks või leukeemiaks, allogeense luuüdi või perifeersete vererakkude tüvirakkude siirdamist saavatel patsientidel transplantaat-peremehe-vastu haigus (GVHD), sirprakulise aneemiaga patsientidel sirprakuline kriis.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on pürekia, lihas-skeleti valu (sealhulgas luuvalu, seljavalu, artralgia, müalgia, jäsemevalu, lihas-skeleti valu rinnus, kaela valu), aneemia, oksendamine ja iiveldus. Vähihaigete kliinilistes uuringutes oli lihas-skeleti valu kerge või mõõdukas 10%-l ja raske 3%-l patsientidest.

b. Kõrvaltoimete loend tabelina

Allolevas tabelis on toodud kliinilistes uuringutes ja spontaansete teadete põhjal registreeritud kõrvaltoimed. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed			
	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)
Infektsioonid ja infestatsioonid		Sepsis Bronhiit Ülemiste hingamisteede infektsioon Kuseteede infektsioon		
Vere ja lümfisüsteemi häired	Trombotsütop eenia Aneemia ^e	Splenomegaalia ^a Hemoglobiini vähenemine ^e	Leukotsütoos ^a	Põrnarebend ^a Sirprakuline aneemia koos kriisiga Ekstramedullaarne hematopoees
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus ^a Ülitundlikkus ravimitele ^a Transplantaat- peremehe-vastu haigus ^b	Anafülaktiline reaktsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired		Söögiisu langus ^e Laktaatde- hüdrogenaasi sisalduse tõus veres	Hüperurikeemia Kusihappe sisalduse tõus veres	Vere glükoos isisalduse langus Pseudopodagra ^a (kondrokaltsinoos pürofosfaat) Vedelikumahu häired
Psühhiaatrilised häired		Unetus		
Närvisüsteemi häired	Peavalu ^a	Pearinglus Hüpoasteesia Paresteesia		
Vaskulaarsed häired		Hüpotensioon Hüpertoonia	Okusiivne veenihaigus ^d	Kapillaaride lekke sündroom ^a Aortiit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Hemoptüüs Düspnoe Köha ^a Oro- farüingealne valu ^{a, e} Ninaverejooks	Äge respiratoorse distressi sündroom ^a Hingamis- puudulikkus ^a Kopsuturse ^a Interstitsiaalne kopsuhaigus ^a Kopsu- infiltraadid ^a Kopsuverejooks Hüpoksia	
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus ^{a, e} Oksendamine ^{a, e} Iiveldus ^a	Kõhukinnisus ^e Suuvalu		

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed			
	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)
Maksa ja sapiteede häired		Alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus veres Hepatomegalia	Gamma-glutamüül-transferaasi aktiivsuse tõus Aspartaataminotransferaas tõus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia ^a	Lööve ^a Erüteem	Makulopapulaarne lööve	Sweet'i sündroom (äge febriline neutrofiilne dermatoos) Naha vaskuliit ^a
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihaskoe valu ^c	Lihasspasmid	Osteoporoos	Luutiheduse vähenemine Reumatoidartriidi ägenemine
Neerude ja kuseteede häired		Düsuuria Hematuuria	Proteinuuria	Kõrvalekalded uriinianalüüsi näitustes Glomerulonefriit
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus ^a Limaskestade põletik ^a Pürekia	Valu rinnas ^a Asteenia ^a Valu ^a Halb enesetunne ^e Perifeerne turse ^e	Süstekoha reaktsioonid	
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		Vereülekande järgne reaktsioon ^e		

^a Vt lõik c (Valitud kõrvaltoimete kirjeldus)

^b Allogeense luuüdi siirdamise järgselt on teatatud transplantaat-peremehe-vastu haiguse juhtudest ja surmajuhtudest (vt lõik c)

^c Sh luuvalu, seljavalu, aralgia, müalgia, valu jäsemetes, lihas-skeleti valu, lihas-skeleti valu rindkeres, kaelapiirkonna valu

^d Neist juhtudest teatati turuletulekujärgsel perioodil patsientidel, kellel teostati luuüdi siirdamist või perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimist

^e Filgrastiimi saanud patsientidel esines kõrvaltoimeid sagedamini, kui platseebot saanud patsientidel ja kõrvaltoimeid seostati pahaloomulise kasvaja või tsütotoksilise keemiaraviga

c. Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

GvHD

Teatatud on allogeense luuüdi siirdamise järgsetest GvHD ja surmajuhtudest G-CSF'i saavatel patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Kapillaaride lekke sündroom

Granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktori kasutamisel on teatatud kapillaaride lekke sündroomi juhtudest. Need esinesid peamiselt patsientidel, kellel oli kauglearenenud pahaloomulised haigused või sepsis, kes võtsid mitmeid kemoterapia ravimeid või said afereesravi (vt lõik 4.4).

Sweeti sündroom

Filgrastiimiga ravitud patsientidel on kirjeldatud Sweet'i sündroomi (äge febrilne neutrofiilne dermatoos) juhtudest.

Pulmonaalsed kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsel on teatatud pulmonaalsete kõrvaltoimete, kaasa arvatud interstitsiaalse kopsuhaiguse, kopsuturse ja kopsuinfiltraatide tekkest, mille järgselt tekkis mõnedel juhtudel hingamispuudulikkus või äge respiratoorse distressi sündroom (ARDS), mis võib lõppeda surmaga (vt lõik 4.4).

Splenomegalia ja põrnarebend

Filgrastiimi manustamise järgselt on teatatud splenomegalia ja põrnarebendi esinemise juhtudest. Mõnedel juhtudel lõppes põrnarebend surmaga (vt lõik 4.4).

Ülitundlikkus

Ülitundlikkus-tüüpi reaktsioone, kaasa arvatud anafülaksia, nahalööve, urtikaaria, angioödeem, hingeldus ja hüpotensioon, on teatatud esialgses või hilisemas ravi kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt. Üldiselt teatati neist kõrvaltoimetest sagedamini pärast i.v. manustamist. Mõnedel juhtudel on mainitud sümptomid taastekkinud korduvalt, mis viitab põhjuslikule seosele. Tõsise allergilise reaktsiooni saanud patsientidel tuleb ravi filgrastiimiga püsivalt lõpetada.

Naha vaskuliit

Filgrastiimiga ravitud patsientidel on kirjeldatud nahavaskuliiti. Vaskuliidi tekkemehhanism filgrastiimiga ravitud patsientidel ei ole teada. Pikaajalise kasutuse ajal on nahavaskuliidist teatatud 2%-l raske kroonilise neutropeeniapatsientidest.

Pseudopodagra (kondrokaltsinoos pürofosfaat)

Pseudopodagrast (kondrokaltsinoos pürofosfaat) on teatatud vähipatsientidel, keda raviti filgrastiimiga.

Leukotsütoos

Leukotsütoosi (leukotsüüdid $> 50 \times 10^9/l$) täheldati 41% tervetel doonoritest ning mööduvat trombotsütopeeniat (trombotsüütide arv $< 100 \times 10^9/l$) ja leukaferesi täheldati 35% doonoritest (vt lõik 4.4).

d. Lapsed

Lastel filgrastiimiga läbi viidud kliinilistest uuringutest saadud andmed näitavad, et filgrastiimi ohutus ja efektiivsus on tsütotoksilist keemiaravi saavatel täiskasvanutel ja lastel sarnased, osutades sellele, et filgrastiimi farmakokineetika ei erine vanusega seotud erinevusi. Ainuke püsivalt teatatud kõrvaltoime oli lihas-skeleti valu, mis ei erine täiskasvanutega saadud kogemusest.

Ei ole piisavalt andmeid, et hinnata täiendavalt filgrastiimi kasutamist lastel.

e. Teised patsientide erirühmad

Eakad

Üle 65-aastastel ei täheldatud ohutuse või efektiivsuse osas üldisi erinevusi võrreldes nooremate täiskasvanutega (> 18 -aastased), kes said tsütotoksilist kemoteraapiat ja kliinilise kogemuse põhjal ei ole eakate ja nooremate täiskasvanud patsientide ravivastustes erinevusi. Accofili geriaatriliseks kasutamiseks teistel kinnitatud näidustustel ei ole piisavalt andmeid.

Raske kroonilise neutropeeniaga lapsed

Filgrastiimiga pikaajaliselt ravitavatel raske kroonilise neutropeeniaga lastel on teatatud luutiheduse vähenemise ja osteoporoosi juhtudest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Accofil'i üleannustamisest tulenevad toimed on välja selgitamata. Tavaliselt langeb filgrastiimiga ravi lõpetamisel 1...2 päeva jooksul tsirkuleerivate neutrofiilide hulk 50%, saavutades normaalse taseme 1...7 päevaga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunostimulaatorid, kolooniaid stimuleerivad faktorid, ATC-kood: L03AA02

Accofil on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <https://www.ema.europa.eu>

Inimese G-CSF on glükoproteiin, mis reguleerib küpsete neutrofiilide produktsiooni ja vabanemist luuüdist. Accofil'is sisalduv r-metHuG-CSF (filgrastiim) põhjustab 24 tunni jooksul märkimisväärse neutrofiilide ja vähemal määral monotsüütide arvu suurenemise perifeerses veres. Mõnedel raske kroonilise neutropeeniaga patsientidel võib filgrastiim esile kutsuda ka tsirkuleerivate eosinofiilide ja basofiilide arvu vähesel määral suurenemise võrreldes algväärtusega; mõnedel neist patsientidest võib eosinofiilia või basofiilia esineda juba enne ravi. Soovitatud annuste kasutamisel on neutrofiilide arvu suurenemine annusest sõltuv. Kemotaktilise ja fagotsütoosifunktsiooni uuringud on näidanud, et filgrastiimi toimet produtseeritud neutrofiilid on normaalsete või võimendatud omadustega. Filgrastiimravi lõpetamise järgselt väheneb tsirkuleerivate neutrofiilide hulk 50% võrra 1...2 päeva jooksul, normaalne tase saabub 1...7 päeva jooksul.

Filgrastiimiga tsütotoksilist kemoteraapiat saavate patsientide ravi vähendab oluliselt neutropeenia ja febrilise neutropeenia esinemissagedust, raskust ja kestust. Ägeda müeloidse leukeemiaga patsientide induktsioonravile või müeloablatiivsele ravile koos pärastise luuüdi siirdamisega järgnev ravi filgrastiimiga vähendab oluliselt febrilise neutropeenia kestust, antibiootikumide kasutamist ja hospitaliseerimist. Kummagi juhul ei vähenenud palaviku esinemissagedus ega registreeritud infektsioonide arv. Müeloablatiivse ravi järgselt luuüdi siirdamise läbi teinud patsientidel palaviku kestus ei lühenenud.

Ravi filgrastiimiga nii üksinda kui kemoteraapia järgselt mobiliseerib vereloome tüvirakud perifeersesse verre. Neid autoloogseid perifeerse vere tüvirakke on võimalik koguda ja pärast suureannuselise tsütotoksilise kemoteraapia tagasi manustada nii lisaks luuüdi siirdamisele kui selle asemel. Perifeerse vere tüvirakkude infusioon kiirendab hemopoeetilist taastumist, lühendades hemorraagiliste komplikatsioonide võimalikku tekke perioodi ja vähendades trombotsüütide ülekande vajadust. Filgrastiimiga mobiliseeritud allogeense perifeerse vere tüvirakkude retsipientidel tekkis märkimisväärselt kiirem hematoloogiliste näitajate paranemine, mis lühendas olulisel määral trombotsüütide taastumise aega võrreldes allogeense luuüdi siirdamisega.

Euroopas läbi viidud ühes retrospektiivses uuringus hinnati G-CSFi kasutamist ägeda leukeemiaga patsientidel allogeense luuüdi transplantatsiooni järgselt ja täheldati, et G-CSFi manustamisel suurenes äratõukehaiguse (GvHD) tekkerisk, raviga seotud suremus (RSS) ja üldine suremus. Teises rahvusvahelises retrospektiivses uuringus ägeda ja kroonilise müelogeense leukeemiaga patsientidel ei esinenud muutust GvHD tekkeriski, RSS ja üldise suremuse osas. Allogeense transplantaadi uuringute meta-analüüsis, sealhulgas üheksa prospektiivset randomiseeritud uuringut, 8 retrospektiivset uuringut ja 1 juht-kontroll uuring, ei täheldatud muutust ägeda või kroonilise GvHD tekkeriski või varajase RSS osas.

GvHD ja RSS suhteline risk (95% usaldusvahemik) G-CSF-ravi korral luuüdi transplantatsiooni järgselt					
Publikatsioon	Uuringu aeg	N	Äge II - IV GvHD	Krooniline GvHD	RSS
Meta-analüüs (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Euroopa retrospektiivne uuring (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Rahvusvaheline retrospektiivne uuring (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^aAnalüüs hõlmab luuüdi transplantaadi uuringuid sel perioodil; mõnedes uuringutes kasutati GM-CSFi (granulotsüütide ja makrofaagide kolooniaid stimuleeriv tegur)

^bAnalüüs hõlmab luuüdi transplantaadiga patsiente sel perioodil

Filgrastiimi kasutamine enne allogeenset perifeerse vere tüvirakkude siirdamist perifeerse vere tüvirakkude mobiliseerimiseks tervetel doonoritel.

Tervetel doonoritel võimaldab 10 µg/kg ööpäevas subkutaanne manustamine 4...5 järjestikusel päeval koguda enamikul doonoritest pärast kahte leukaferesi $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ rakku/kg retsiptendi kehakaalu kohta.

Raske kroonilise neutropeeniaga (raske kaasasündinud, tsükliline ja idiopaatiline neutropeenia) lastel või täiskasvanud patsientide ravimisel filgrastiimiga tõuseb püsivalt neutrofiilide absoluutne hulk perifeerses veres ning väheneb infektsioonide ja nendega seotud tüsistuste oht.

Filgrastiimi kasutamine HIV-infektsiooniga patsientidel säilitab normaalset neutrofiilide arvu, mis võimaldab ettenähtud viirusevastaste ja/või teiste müelosupressiivsete ravimite kasutamist. Puuduvad tõendid selle kohta, et filgrastiimiga ravitud HIV-infektsiooniga patsientidel suureneks HI-viiruse replikatsioon.

Sarnaselt teistele vereloome kasvufaktoritele on ka granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktori puhul demonstreeritud *in vitro* stimuleerivaid omadusi inimese endoteelirakkudele.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Soovitatud annuste subkutaansel manustamisel püsib kontsentratsioon seerumis 8-16 tunni jooksul üle 10 ng/ml.

Jaotumine

Jaotusruumala veres on ligikaudu 150 ml/kg.

Eritumine

Filgrastiimi kliirens on korrelatsioonis esmase farmakokineetikaga nii subkutaanse ja intravenoosse manustamise korral. Filgrastiimi eliminatsiooni poolväärtusaeg seerumist on ligikaudu 3,5 tundi ja kliirens ligikaudu 0,6 ml/min/kg. Accofil'i kuni 28 päeva kestev püsiinfusioon autoloogsest luuüdi siirdamisest taastuvatele haigetele ei kutsunud esile ravimi kuhjumist ega eliminatsiooni poolväärtusaja pikenedamist.

Lineaarsus

Filgrastiimi annuse ja seerumi kontsentratsiooni vahel on positiivne lineaarne korrelatsioon, seda nii intravenoosel kui subkutaansel manustamisel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Filgrastiimi uuriti korduvtoksilisuse uuringutes kestusega kuni 1 aasta, mis näitasid eeldatud farmakoloogilistest toimetest tingitud muutusi, sealhulgas leukotsüütide arvu tõusu, luuüdi müeloidset hüperplaasiat, ekstramedullaarset granulotsüütide loomet ja põrna suurenemist. Kõik need muutused olid pöörduvad pärast ravi lõpetamist.

Filgrastiimi mõju sünnieelsele arengule uuriti rottidel ja küülikutel. Filgrastiimi intravenoosne (80 µg/kg ööpäevas) manustamine küülikutele organogeneesi ajal oli emasloomale toksiline ja suurendas spontaanset aborti, implantatsioonijärgset tiinuse katkemist ning samuti täheldati loote kaalu ja keskmise elus pesakonna suuruse vähenemist.

Tuginedes Accofil'ile sarnase teise, filgrastiimi sisaldava, ravimi kohta esitatud andmetele, täheldati võrreldavaid tulemusi ning samuti suurenenud loote väärarenguid emasloomale toksilise annuse 100 µg/kg ööpäevas korral, mis vastab ligikaudu 50...90-kordsele süsteemsele ekspositsioonile võrreldes 5 µg/kg ööpäevas ravitavate patsientide kliinilise annusega. Kõrvaltoimeid mittepõhjustav tase embrüofetaalse toksilisuse seisukohalt selles uuringus oli 10 µg/kg/ööpäevas, mis vastab ligikaudu 3...5-kordsele süsteemsele ekspositsioonile võrreldes kliinilise annusega ravitavate patsientide ekspositsiooniga.

Tiinetel rottidel ei täheldatud emaslooma või loote toksilisust annustes kuni 575 µg/kg ööpäevas.

Rottide järglastele, kellele manustati filgrastiimi perinataalsel ja imetamise perioodil esines välise diferentseerumise hilinemist ja kasvu pidurdumist (≥ 20 µg/kg ööpäevas) ja vähesel määral vähenes elulemus (100 µg/kg ööpäevas).

Filgrastiimil ei täheldatud mõju isaste ja emaste rottide fertiilsusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Jää-äädikhape
Naatriumhüdroksiid
Sorbitool (E420)
Polüsorbaat 80
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Accofil'i ei tohi lahjendada naatriumkloriidi lahustega.

Lahjendatud filgrastiim võib adsorbeeruda klaasile ja plastmaterjalidele.

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Juhuslik külmumine ei mõjuta Accofil'i stabiilsust. Kui ravim jääb külmutamistemperatuurile kauemaks kui 48 tundi või kui seda on külmutatud rohkem kui üks kord, EI TOHI Accofil'i kasutada.

Kõlblikkusaja piires ja kuna tegemist on ambulatoorselt kasutatava ravimiga, võib patsient võtta ravimi ühekordselt külmkapist kuni 15 päevaks välja ja hoida seda toatemperatuuril (kuni 25°C). Pärast seda perioodi ei tohi ravimit enam külmkappi tagasi panna ja see tuleb hävitada.

Hoida süstal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Lahjendatud infusioonilahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 30 tunni jooksul temperatuuril 25°C±2°C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitustingimused kasutaja vastutusel ja ei tohiks tavaliselt ületada 30 tundi temperatuuril 25°C±2°C, välja arvatud juhul kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi klaasist süstel koos süstli otsa püsivalt fikseeritud roostevabast terasest nõelaga, mille silindril on 1/40 trükitud märgistused 0,1 ml kuni 1 ml astmeskaala jaoks. Süstli nõelakate sisaldab kuiva naturaalsel kummi, vt lõik 4.4. Üks süstel sisaldab 0,5 ml lahust.

Üks pakend sisaldab ühte, kolme, viit, seitset või kümnet süstlit, mis võivad olla nõelakaitsega või nõelakaitseta ja koos alkoholiga immutatud puhastuslapikestega või ilma. Ilma blistriga pakendis olevad süstlid on ilma nõelakaitseta. Blisterpakendid sisaldavad eelkinnitatud nõelakaitsega üksikuid süstleid.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Vajadusel võib Accofil'i lahjendada 5% glükoosilahuses. Lahjenduse lõplik kontsentratsioon ei tohiks kunagi olla väiksem kui 0,2 MÜ (2 µg)/ml.

Lahust tuleb visuaalselt kontrollida enne kasutamist. Kasutada tohib ainult selget lahust, milles ei ole nähtavaid osakesi. Ärge raputage.

Kui filgrastiim on lahjendatud kontsentratsioonini alla 1,5 MÜ (15 µg)/ml, tuleb lahusele lisada inimese seerumalbumiini (HSA) kuni lõpliku kontsentratsioonini 2 mg/ml. Näide: kui 20 ml lõplikku süstelahust sisaldab filgrastiimi vähem kui 30 MÜ (300 µg), peab sellele enne manustamist lisama 0,2 ml 200 mg/ml (20%) inimese albumiini lahust.

Accofil ei sisalda säilitusaineid. Bakteriaalse kontaminatsiooni riski tõttu on Accofil'i süstlid mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

5% glükoosilahuses lahjendatud Accofil sobib kokku klaasi ning mitmesuguste plastikmaterjalidega, sealhulgas PVC, polüolefiini (polüpropüleen ja polüetüleen kopolümeer) ja polüpropüleeniga.

Nõelakaitsega süstli kasutamine

Nõelakaitse katab nõela pärast süstmist, et vältida nõelaga vigastuse teket. See ei mõjuta süstli tavapärase kasutamist. Vajutage süstlakolbi ja **suruge** süstmise lõpus **tugevalt**, et tagada süstla täielik tühjenemine. Hoidke nahka tugevalt kuni süstmise lõpuni. Hoidke süstalt paigal ja võtke oma põial aeglaselt süstla kolvivarre pea pealt ära. Süstla kolvivarre liigub koos teie põidlagaga üles ja vedru tõmbab nõela süstekohalt välja nõelakaitse sisse.

Nõelakaitseta süstli kasutamine

Manustage annus vastavalt tavapärastele juhistele.

Süstlit ei tohi kasutada, kui see on kukkunud kõvale pinnale.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18. september 2014
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 12. juuni 2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Accofil 12 MÜ/0,2 ml süste-/infusioonilahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks süstel sisaldab 12 miljonit ühikut (MÜ)/120 mikrogrammi (µg) filgrastiimi 0,2 ml (0,6 mg/ml) süste- või infusioonilahuses.

Filgrastiim on rekombinantne metionüül inimese granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor, mis on toodetud *Escherichia coli* (BL21) tüvel rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks ml lahust sisaldab 50 mg sorbitooli (E420)

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus süstlis

Infusioonilahuse kontsentraat süstlis.

Selge värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Accofil on näidustatud neutropeenia kestuse lühendamiseks ja febrilise neutropeenia esinemissageduse vähendamiseks pahaloomuliste kasvajate (v.a krooniline müeloidne leukeemia ja müelodüsplastilised sündroomid) raviks tsütotoksilist keemiaravi saavatel patsientidel ja neutropeenia kestuse lühendamiseks patsientidel, kes saavad müeloablatiivset ravi, millele järgneb luuüdi siirdamine, ning kellel on suurenenud risk pikaajalise raske neutropeenia tekkeks. Accofil'i ohutus ja efektiivsus on tsütotoksilist keemiaravi saavatel täiskasvanutel ja lastel sarnased.

Accofil on näidustatud vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks perifeersesse verre.

Accofil on näidustatud neutrofiilide arvu suurendamiseks ning infektsioonide tüsistuste esinemissageduse ja kestuse vähendamiseks raske kaasasündinud, tsüklilise või idiopaatilise neutropeeniaga lastel või täiskasvanutel, kellel on neutrofiilide absoluutarv (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ ning on esinenud raskeid või retsidiveeruvaid infektsioone.

Accofil on näidustatud püsiva neutropeenia (ANC $\leq 1,0 \times 10^9/l$) raviks kaugelarenenud HIV-infektsiooniga patsientidel bakteriaalsete infektsioonide riski vähendamiseks, kui teised neutropeenia ravivõimalused ei ole sobivad.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Accofil'i tohib manustada ainult koostöös onkoloogiakeskusega, millel on kogemusi ravis granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva faktoriga (G-CSF) ja hematoloogias ning kus on vajalikud diagnostikavõimalused. Mobilisatsiooni ja afereesi protseduurid tuleb läbi viia koostöös hematoloogia-

onkoloogia keskusega, millel on piisav kogemus antud valdkonnas ning kus on võimalik korrektselt läbi viia vereloome tüvirakkude hindamist.

Accofil 12 MÜ/0,2 ml süstel on spetsiaalselt disainitud ja võimaldab manustada lastele 12 MÜ või väiksemaid annuseid. Süsteli astmeskaala (vahemikus 0,1 ml kuni 0,025 ml ja 1,0 ml) on vajalik Accofil'i annuste täpseks mõõtmiseks (12 MÜ või vähem), mis võimaldab lastele manustada individuaalselt määratud annuseid.

Annustamine

Tsütotoksiline kemoterapia kindlaksmääratud annustes

Filgrastiimi soovitatav annus on 0,5 MÜ (5 µg)/kg ööpäevas. Accofil'i esimene annust tuleb manustada vähemalt 24 tundi pärast tsütotoksilist kemoterapiat. Randomiseeritud kliinilistes uuringutes kasutati subkutaanset annust 230 µg/m² ööpäevas (4,0...8,4 µg/kg ööpäevas).

Filgrastiimi igapäevane manustamine peab jätkuma senikaua, kui arvatav madalaim neutropeenia staadium on möödas ja neutrofiilide arv on tõusnud normaalse tasemeni. Soliidtuumorite, lümfoomide ja lümfoide leukeemia puhul kasutatava kemoterapia järgselt on eeldatav ravi kestus nimetatud kriteeriumide täitmiseks kuni 14 päeva. Ägeda müeloidse leukeemia puhul kasutatud induktsioon- ja konsolideeriva ravi järgselt võib ravi kestus olla oluliselt pikem (kuni 38 päeva), olenedes kasutatud tsütotoksilise kemoterapia tüübist, annustest ja manustamisskeemist.

Tsütotoksilist kemoterapiat saavate patsientide puhul täheldatakse tavaliselt 1...2 päeva pärast filgrastiimravi alustamist neutrofiilide arvu mõõduvat suurenemist. Kuid püsiva ravivastuse saavutamiseks ei tohi ravi filgrastiimiga lõpetada enne, kui arvatav madalaim neutropeenia staadium on möödas ja neutrofiilide hulk on tõusnud normaalse tasemeni. Filgrastiimravi enneaegne lõpetamine (enne arvatava madalaima neutropeenia staadiumi möödumist) ei ole soovitatav.

Patsiendid, kes saavad müeloablatiivset ravi, millele järgneb luuüdi siirdamine

Filgrastiimi soovitatav annus on 1,0 MÜ (10 µg)/kg ööpäevas. Filgrastiimi esimest annust ei tohi manustada enne, kui tsütotoksilisest keemiaravist on möödunud vähemalt 24 tundi ja luuüdi infusioonist vähemalt 24 tundi.

Pärast neutrofiilide madalseisu ületamist tuleb filgrastiimi ööpäevast annust tiitrida vastavalt neutrofiilide arvule järgmiselt:

Neutrofiilide arv	Filgrastiimi annuse kohandamine
> 1,0 x 10 ⁹ /l kolmel järjestikusel päeval	Vähendada annust kuni 0,5 MÜ (5 µg)/kg ööpäevas
Kui neutrofiilide absoluutarv püsib seejärel > 1,0 x 10 ⁹ /l kolmel järjestikusel päeval	Lõpetada filgrastiimi manustamine
Kui neutrofiilide absoluutarv langeb raviperioodi jooksul tasemeni < 1,0 x 10 ⁹ /l, peab filgrastiimi annust uuesti suurendama vastavalt eespool kirjeldatule	

Patsientidel, kes saavad müelosupressiivset või müeloablatiivset ravi, millele järgneb perifeerse vere vereloome tüvirakkude autoloogse siirdamine

Perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel on filgrastiimi soovitatav annus monoterapiana 1,0 MÜ (10 µg)/kg ööpäevas 5...7 järjestikusel päeval. Leukafereesi ajad: sageli piisab ühest või kahest leukafereesist, mis teostatakse 5. ja 6. päeval. Teistel juhtudel võib olla vajalik täiendav leukaferees. Filgrastiimi manustamine peab jätkuma kuni viimase leukafereesini.

Müelosupressiivsele kemoterapiale järgneval perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel on filgrastiimi soovitatav annus 0,5 MÜ (5 µg)/kg ööpäevas nahaaluse süstena alates esimesest kemoterapia järgsest päevast kuni neutrofiilide madalseisu ületamiseni ja neutrofiilide arvu taastumiseni. Sobiv aeg leukafereesiks on periood, mil neutrofiilide absoluutarv suureneb tasemelt < 0,5 x 10⁹/l tasemeni > 5,0 x 10⁹/l. Patsientide puhul, kes ei ole saanud ulatuslikku kemoterapiat, piisab tavaliselt ühest leukafereesist. Muudel juhtudel soovitatakse täiendavat leukafereesi.

Perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks tervetel doonoritel enne perifeerse vere tüvirakkude allogeenset siirdamist

Tervetele doonoritele manustatakse perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks filgrastiimi 4...5 järjestikusel päeval subkutaanselt annuses 1,0 MÜ (10 µg)/kg ööpäevas. Leukafereesi alustatakse 5. päeval ja jätkatakse vajadusel kuni 6. päevani, et koguda 4×10^6 CD34⁺ rakku/kg retsiipiendi kehakaalu kohta.

Raske kroonilise neutropeeniaga patsientidel

Kaasasündinud neutropeenia

Soovitav algannus on 1,2 MÜ (12 µg)/kg ööpäevas ühe annusena või jagatuna mitmeks annuseks.

Idiopaatiline või tsükliline neutropeenia

Soovitav algannus on 0,5 MÜ (5 µg)/kg ööpäevas ühe annusena või jagatuna mitmeks annuseks.

Annuse kohandamine

Filgrastiimi manustatakse iga päev nahaaluse süstena kuni neutrofiilide arvu suurenemiseni püsivalt üle taseme $1,5 \times 10^9/l$. Ravi jätkatakse minimaalse efektiivse annusega, mis säilitab saavutatud taset. Piisava neutrofiilide arvu säilitamiseks on vajalik pikaajaline ravimi igapäevane manustamine. Patsiendil saavutatud ravivastusest lähtuvalt võib esialgset annust pärast ühe- kuni kahe nädalast ravi kahekordistada või poole võrra vähendada. Seejärel korrigeeritakse annust individuaalselt iga 1...2 nädala järel, et säilitada keskmist neutrofiilide arvu vahemikus $1,5 \times 10^9/l$ ja $10 \times 10^9/l$. Kiiremat annuse suurendamise skeemi võib kaaluda raskete infektsioonidega patsientidel. Kliiniliste uuringute käigus saavutas 97% ravile allunud patsientidest täieliku ravivastuse annusega 24 µg/kg ööpäevas. Filgrastiimi pikaajalise manustamise ohutust raske kroonilise neutropeeniaga patsientidele annustes üle 24 µg/kg ööpäevas ei ole kindlaks tehtud.

HIV-infektsiooniga patsiendid

Neutropeenia pöördumiseks

Soovitav filgrastiimi algannus on 0,1 MÜ (1 µg)/kg ööpäevas, mida suurendatakse tiitrimise teel maksimaalselt annuseni 0,4 MÜ (4 µg)/kg ööpäevas, kuni normaalne neutrofiilide arv on saavutatud ja püsib ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). Kliinilistes uuringutes saadi nende annuste kasutamisel ravivastus enam kui 90% patsientidest, ning neutropeenia pöördumise mediaan oli 2 päeva. Väikesel arvil patsientidest (< 10%) vajati neutropeenia pöördumiseks annuseid kuni 1,0 MÜ (10 µg)/kg ööpäevas.

Neutrofiilide normaalse arvu säilitamiseks

Kui on saavutatud neutropeenia pöördumine, tuleb kindlaks teha minimaalne efektiivne annus neutrofiilide normaalse arvu säilitamiseks. Alguses soovitatakse manustada ülepäeviti 30 MÜ (300 µg) ööpäevas. Vajadusel võib annust edaspidi kohandada vastavalt patsiendi neutrofiilide absoluutarvule, et neutrofiilide arv püsiks $> 2,0 \times 10^9/l$. Kliinilistes uuringutes vajati neutrofiilide absoluutarvu $> 2,0 \times 10^9/l$ säilitamiseks 30 MÜ (300 µg) ööpäevas manustamist 1...7 päeval nädalas; annustamissageduse mediaan oli kolm korda nädalas. Neutrofiilide absoluutarvu säilitamiseks tasemel $> 2,0 \times 10^9/l$ võib olla vajalik pikaajaline ravi.

Patsientide erirühmad

Eakad

Filgrastiimiga teostatud kliinilistes uuringutes on osalenud väike arv eakaid patsiente, kuid spetsiaalseid uuringuid ei ole antud vanusegrupiga läbi viidud ja seetõttu ei ole võimalik erijuhiseid annustamiseks anda.

Neerukahjustusega patsiendid

Uuringute põhjal ei erine filgrastiimi farmakokineetiline ja farmakodünaamiline profiil raske neeru- või maksakahjustusega patsientidel tervetel indiviididel täheldatust, mistõttu ei ole antud juhtudel annuse kohandamine vajalik.

Kasutamine raske kroonilise neutropeeniaga ja pahaloomulise kasvajaga lastel

Kuuskümmend viis protsenti patsientidest raske neutropeenia uuringuprogrammis olid alla 18-aastased. Selles vanuserühmas, kus enamus patsiente oli kaasasündinud neutropeeniaga, oli ravi efektiivsus ilmne. Puudusid erinevused ohutuse profiilis raske kroonilise neutropeenia ravi saanud lastel.

Lastega läbi viidud kliinilistest uuringutest saadud andmed näitavad, et filgrastiimi ohutus ja efektiivsus on tsütotoksilist keemiaravi saavatel täiskasvanutel ja lastel sarnased.

Soovitused lastele annustamise kohta on samad mis müelosupressiivset tsütotoksilist keemiaravi saavatel täiskasvanutel.

Manustamisviis

Tsütotoksiline kemoteraapia kindlaksmääratud annustes

Filgrastiimi võib manustada üks kord ööpäevas nahaaluse süstena või üks kord ööpäevas intravenoosse infusioonina lahjendatuna 5% glükoosi lahuses manustatuna 30 minuti jooksul (vt lõik 6.6). Enamikul juhtudel on eelistatav subkutaanne manustamine. On mõningaid tõendeid uuringust ühekordse annuse manustamise kohta, et intravenoosse manustamise korral võib toime kestus lüheneda. Selle tulemuse kliiniline tähtsus korduvannuste puhul ei ole veel selge. Manustamisviisi valik sõltub konkreetsest kliinilisest situatsioonist.

Patsiendid, kes saavad müeloablatiivset ravi, millele järgneb luuüdi siirdamine

Filgrastiimi võib manustada 30-minutilise või 24-tunnise intravenoosse infusioonina või pideva 24-tunnise subkutaanse infusioonina. Filgrastiim tuleb manustamiskõlblikuks muuta 20 ml 5% glükoosilahusega (vt lõik 6.6).

Perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks patsientidel, kes saavad müelosupressiivset või müeloablatiivset ravi, millele järgneb autoloogne PBPC siirdamine

Ainult filgrastiimi kasutamine perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks:

Filgrastiimi võib manustada kas 24 tundi kestva nahaaluse püsiinfusioonina või nahaaluse süstena. Infusiooniks tuleb filgrastiim lahjendada 20 ml 5% glükoosilahuses (vt lõik 6.6).

Filgrastiimi kasutamine perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks pärast müelosupressiivset kemoteraapiat
Filgrastiimi tuleb manustada nahaaluse süstena.

Perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks tervetel doonoritel enne allogeenset siirdamist
Filgrastiimi tuleb manustada nahaaluse süstena.

Patsiendid, kellel on raske krooniline neutropeenia

Kaasasündinud, idiopaatilise või tsüklilise neutropeenia korral manustatakse filgrastiimi nahaaluse süstena.

Patsiendid, kellel on HIV-infektsioon

Neutropeenia pöördumiseks ja normaalse neutrofiilide arvu säilitamiseks: filgrastiimi tuleb manustada subkutaanse süstina.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimite jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Erihoiatused ja ettevaatusabinõud näidustuste lõikes

Ülitundlikkus

Filgrastiimiga ravi saanud patsientidel on teatatud ülitundlikkusest, sealhulgas anafülaktilisest reaktsioonist, mis esines ravimi esmakordsel kui korduval manustamisel. Ravi filgrastiimiga tuleb püsivalt lõpetada, kui esineb kliiniliselt oluline ülitundlikkus. Mitte manustada filgrastiimi patsientidele, kellel on esinenud ülitundlikkust filgrastiimi või pegfilgrastiimi suhtes.

Pulmonaalsed kõrvaltoimed

Pärast G-CSF-i manustamist on teatatud harva esinevatest pulmonaalsetest kõrvaltoimetest, eriti interstitsiaalsest kopsuhaigusest. Patsiendid, kellel on hiljuti olnud kopsuinfiltraadid või pneumoonia, võivad olla enam ohustatud. Hingamisteede nähtude tekkimine (köha, palavik ja hingeldus) koos kaasneva röntgenleiuga kopsuinfiltreeritud näol ja kopsufunktsiooni halvenemine võivad olla ägeda respiratoorse distressi sündroomi eelnähtudeks. Filgrastiimi manustamine tuleb lõpetada ja võtta kasutusele vastavad ravimeetmed.

Glomerulonefriit

Filgrastiimi ja pegfilgrastiimi saavatel patsientidel on kirjeldatud glomerulonefriiti. Üldiselt kaovad glomerulonefriidi sümptomid pärast filgrastiimi ja pegfilgrastiimi annuse vähendamist või ärajätmist. Soovitav on jälgida uriinianalüüsi.

Kapillaaride lekke sündroom

Pärast granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktori manustamist on teatatud raviga viivitamisest eluohtlikuks osutuda võivast kapillaaride lekke sündroomist, millele on iseloomulikud hüpotensioon, hüpoalbumineemia, ödeem ja hemokontsentratsioon. Patsiente, kellel ilmnevad kapillaaride lekke sündroomi sümptomid, tuleb hoolikalt jälgida ning neile tuleb tagada standardne sümptomaatiline ravi, mis võib hõlmata ka intensiivravi (vt lõik 4.8).

Splenomegalia ja põrnarebendi juhtumid

Patsientidel ja tervetel doonoritel on Pealepärast filgrastiimi manustamist on aeg-ajalt teatatud üldjuhul asümptomaatilistest splenomegalia juhtudest ja põrnarebendi juhtudest. Mõnedel juhtudel lõppes põrnarebend surmaga. Seetõttu tuleb põrna suurust hoolikalt jälgida (nt arstlikul läbivaatusel, ultraheliuuringul). Põrnarebendit tuleb kahtlustada doonoritel ja/või patsientidel, kes kaebavad valu vasakul ülakõhus või õlas. Filgrastiimi saanud patsientidel, kellel esineb vasakul pool ülakõhus ja/või õlas valu, tuleb kontrollida põrna suurenemise või põrnarebendi suhtes. Filgrastiimi annuse vähendamisel raske kroonilise neutropeeniaga patsientidel põrna edasine suurenemine aeglustus või peatus ja 3%-l patsientidest oli vajalik splenektoomia.

Pahaloomuliste rakkude kasv

In vitro võib granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor (G-CSF) soodustada müeloidsete rakkude kasvu ja sarnast mõju võib näha mõnede mittemüeloidsete rakkude puhul.

Müelodüsplastiline sündroom või krooniline müeloidne leukeemia

Müelodüsplastilise sündroomi või kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidel ei ole filgrastiimi kasutamise ohutust ja efektiivsust tõestatud. Nendel juhtudel ei ole filgrastiimi kasutamine näidustatud. Eriline ettevaatus on vajalik kroonilise müeloidse leukeemia blastse faasi eristamisel ägedast müeloidsest leukeemiast.

Äge müeloidne leukeemia

Kuna vastavad andmed ohutuse ja efektiivsuse kohta on piiratud, tuleb sekundaarse ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidele filgrastiimi manustada ettevaatusega. Filgrastiimi ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud alla 55-aastastel *de novo* ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidel, kellel on head tsütogeneetilised näitajad [t (8; 21), t (15; 17) ja inv (16)].

Trombotsütopeenia

Filgrastiimi saavatel patsientidel on teatatud trombotsütopeeniast. Trombotsüütide hulka peab hoolikalt jälgima, eriti filgrastiimiga ravi esimestel nädalatel. Raske kroonilise neutropeeniaga patsientidel, kellel tekib trombotsütopeenia (st trombotsüütide arv on püsivalt $< 100 \times 10^9/l$), peab kaaluma filgrastiimi manustamise ajutist katkestamist või annuse vähendamist.

Leukotsütoos

Vähem kui 5%-l filgrastiimiga (annus üle 0,3 MÜ/kg (3 mikrogrammi/kg) ööpäevas) ravitud vähipatsientidest on täheldatud valgete vereliblede arvu $100 \times 10^9/l$ või enam. Ei ole teatatud kõrvaltoimetest, mida võiks otseselt seostada sellise leukotsütoosi tasemega. Siiski, pidades silmas raske leukotsütoosiga seotud võimalikke riske, peab leukotsüütide taset filgrastiimravi käigus regulaarselt kontrollima. Ravi filgrastiimiga tuleb lõpetada kohe, kui leukotsüütide arv suureneb arvatava madalseisu järgselt uuesti tasemeni üle $50 \times 10^9/l$. Kui manustatakse perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks, tuleb juhtudel, kui leukotsüütide arv suureneb $> 70 \times 10^9/l$, filgrastiimi manustamine lõpetada või annust vähendada.

Immunogeensus

Nagu kõigi terapeutiliste valkude puhul, esineb immunogeensususe võimalikkus. Filgrastiimivastaste antikehade tekkemäär on üldiselt väike. Nagu kõigi bioloogiliste ravimite puhul, on ootuspärane seonduvate antikehad esinemine, kuid antud hetkel ei ole neid seostatud aktiivsuse neutraliseerimisega.

Aortiit

Pärast G-CSF-i manustamist on tervetel uuritavatel ja vähipatsientidel teatatud aortiidist. Esinenud sümptomite hulka kuulusid palavik, kõhuvalu, halb enesetunne, seljavalu ja põletikumarkerite (nt CRV ja leukotsüütide) sisalduse suurenemine. Enamikul juhtudel diagnoositi aortiit kompuutertomograafiaga ja üldiselt möödus see pärast G-CSF-ravi katkestamist. Vt ka lõik 4.8.

Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kaasuvate haiguste korral

Erilised ettevaatusabinõud sirprakulise aneemia kandluse ja sirprakulise aneemia puhul

Teatatud on mõnedel juhtudel surmaga lõppenud sirprakuliste kriiside tekkest seoses filgrastiimi kasutamisega sirprakulise aneemia kandlusega või sirprakulise aneemiaga patsientide ravis. Filgrastiimi kasutamisel sirprakulise aneemia kandlusega või sirprakulise aneemiaga patsientide ravis peab arst olema ettevaatlik.

Osteoporoos

Kui osteoporootilist luuhaigust põdevatele patsientidele manustatakse filgrastiimi pidevalt kauem kui 6 kuud, tuleb jälgida luutiheduse näitajaid.

Erilised ettevaatusabinõud vähihaigete puhul

Filgrastiimi ei tohi kasutada tsütotoksilise keemiaravi kehtestatud annuse ületamiseks.

Kemoterapia suurendatud annustega seotud ohud

Patsientide ravimisel kemoterapia suurte annustega peab olema eriti ettevaatlik, kuna kasvajakavastase toime paranemine sel puhul on tõestamata ning kemoterapeutikumide suurendatud annused võivad viia suurenenud toksilisuseni, sh südame, kopsude, närvisüsteemi ja naha poolt (palun vt vastavate kemoterapeutikumide ravimi omaduste kokkuvõtet).

Kemoterapia mõju erütrotsüütidele ja trombotsüütidele

Ravi filgrastiimiga ei välista müelosupressiivse kemoterapia mõjul tekkivat trombotsütopeeniat ja aneemiat. Trombotsütopeenia ja aneemia tekke oht võib olla suurem, kuna võimalikud määratavad kemoterapia annused on suuremad (nt määratud raviskeemi täisannused). Soovitav on regulaarselt kontrollida trombotsüütide arvu ja hematokriti väärtusi. Eriti ettevaatlik peab olema juhul, kui manustatakse eraldi või kombineeritult kemoterapeutikume, mis teadaolevalt põhjustavad raskekujulist trombotsütopeeniat.

On leidnud kinnitust, et müelosupressiivse või müeloablatiivse kemoterapia järgse trombotsütopeenia kestus ja raskusaste vähenevad filgrastiimiga mobiliseeritud perifeerse vere tüvirakkude mõjul.

Müelodüsplastiline sündroom ja äge müeloidne leukeemia rinna- ja kopsuvähiga patsientidel

Turuletulekujärgses vaatlusuuringus on pegfilgrastiimi (teine G-CSF-i ravim) manustamist keemiaravi ja/või kiiritusravi ajal seostatud müelodüsplastilise sündroomi (MDS) ja ägeda müeloidse leukeemia (*acute myeloid leukaemia*, AML) tekkega rinna- ja kopsuvähiga patsientidel. Samast seost filgrastiimi ja MDS-i/AML-i tekke vahel ei ole täheldatud. Sellegipoolest tuleb rinna- ja kopsuvähiga patsiente jälgida MDS-i/AML-i nähtude ja sümptomite suhtes.

Muud erilised ettevaatusabinõud

Oluliselt vähenenud müeloidsete eellasrakkude arvuga patsientidel ei ole filgrastiimi toimet uuritud. Filgrastiim suurendab neutrofiilide hulka, toimides eelkõige neutrofiilide eellasrakkudele. Seetõttu võib vähenenud neutrofiilide eellasrakkude hulgaga patsientidel olla neutrofiilide hulga suurenemine oodatust väiksem (nt patsientidel, kes on saanud ulatuslikku kiiritusravi või kemoterapiat või kellel on luuüdi infiltreeritud kasvaja poolt).

Patsientidel, kes said suurtes annustes kemoterapiat sellele järgnenud siirdamisega, on aeg-ajalt kirjeldatud vaskulaarseid häireid, sealhulgas oklusiivseid veenihaigusi ning vedelikumahu häireid.

Teatatud on transplantaat-peremehe vastu haiguse (GvHD) juhtudest ja surmajuhtudest patsientidel, kes on saanud G-CSFi pärast allogeenset luuüdi siirdamist (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Seoses luuüdi suurenenud hematopoeetilise aktiivsusega vastusena ravile kasvufaktoriga on leitud mõõduvaid kõrvalekaldeid luukoe skaneerimisel. Seda tuleb silmas pidada luuskaneerimise tulemuste hindamisel.

Erilised ettevaatusabinõud patsientidel, kellel teostatakse perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimist

Mobiliseerimine

Samas patsientide populatsioonis ei ole prospektiivseid randomiseeritud võrdlusuuringuid kahe soovitatava mobiliseerimismeetodi (filgrastiimi monoterapia või kombinatsioonis müelosupressiivse kemoterapiaga) kohta läbi viidud. Erinevused konkreetsete patsientide ja CD34⁺ rakkude laboraatorsete analüüside vahel raskendavad erinevate uuringute otsest võrdlemist. Seetõttu ei ole lihtne optimaalset meetodit soovitada. Mobiliseerimismeetodi valikul tuleb kaaluda konkreetse patsiendi üldisi ravieesmärke.

Eelnev kokkupuude tsütotoksiliste ainetega

Eelneva väga intensiivse müelosupressiivse ravi korral võib perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobilisatsioon osutuda ebapiisavaks, et saavutada soovitatud minimaalset rakuhulka ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ rakku/kg) või kiirendada trombotsüütide taastumist samale tasemele.

Mõned tsütotoksilised ained on vereloome tüvirakkudele eriti toksilised ja raskendavad seetõttu nende mobilisatsiooni. Näiteks selliste ainete nagu melfalaani, karmustiini (BCNU) ja karboplatiini pikemaajaline manustamine enne mobilisatsiooni võib vähendada mobiliseeritavate tüvirakkude hulka. Sellegipoolest on tõestatud, et melfalaani, karboplatiini või karmustiini (BCNU) manustamine koos filgrastiimiga on efektiivne tüvirakkude mobilisatsiooni seisukohalt. Juhul, kui on ette näha vajadust perifeerse vere tüvirakkude siirdamise järele, on soovitatav teostada tüvirakkude mobiliseerimise protseduur varases ravistaadiumis. Enne suureannuselise kemoterapia kasutamist sellistel patsientidel on oluline hinnata mobiliseeritud tüvirakkude hulka. Kui saadud kogus on ebapiisav, hinnatuna ülaltoodud kriteeriumide järgi, tuleb kaaluda alternatiivseid ravivõimalusi, mis ei nõua tüviraku siirdamist.

Tüvirakkude hulga määramine

Filgrastiimiga ravitud patsientidelt kogutud tüvirakkude hulga hindamisel peab olema eriti tähelepanelik

koguse määramise meetodi suhtes. CD34⁺ rakkude voolutsütomeetrilise analüüsi tulemused varieeruvad, sõltuvalt täpsest metodoloogiast ja on erinevates laborites teostatud uuringute tulemuste tõlgendamisel vajalik ettevaatus.

Statistiline analüüs viitab komplekssele, kuid pidevale seosele tagasimanustatud CD34⁺ rakkude hulga ja trombotsüütide arvu taastumise kiiruse vahel pärast suureannuselise kemoterapiat.

Minimaalne soovitatav kogus $2,0 \times 10^6$ -CD34⁺ rakku/kg põhineb avaldatud andmetel saavutatud adekvaatse hematoloogilise taastumise kohta. Sellest suuremad kogused näivad korreleeruvat kiirema taastumisega, madalamad aeglasema taastumisega.

Erilised ettevaatusabinõud tervetel doonoritel, kellel teostatakse perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimist

Perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimisest ei saa terved doonorid otsest kliinilist kasu ja selle kasutamist tuleks kaaluda ainult tüvirakkude allogeense siirdamise eesmärgil.

Perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimist tohib kaaluda ainult nende doonorite puhul, kes vastavad tüvirakkude donatsiooni normaalsele kliinilisele ja laboratoorsele sobivuskriteeriumidele, pöörates erilist tähelepanu hematoloogilistele näitajatele ja infektsioossetele haigustele. Filgrastiimi ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud tervetel doonoritel vanuses alla 16 ja üle 60 eluaasta.

Filgrastiimi manustamise ja leukaferese järgselt täheldati 35% uuritud isikutest mööduvat trombotsütopeeniat (trombotsüütide arv $< 100 \times 10^9/l$). Neist kahel uuritaval vähenes trombotsüütide arv alla $50 \times 10^9/l$, mille põhjuseks loeti leukaferesi. Kui leukaferesi vajatakse rohkem kui üks kord, tuleb enne leukaferesi läbiviimist pöörata erilist tähelepanu doonoritele, kelle trombotsüütide arv on $< 100 \times 10^9/l$. Üldiselt ei soovitata afereesi läbiviimist, kui trombotsüütide arv on $< 75 \times 10^9/l$.

Leukaferesi ei tohi läbi viia doonoritel, kes saavad antikoagulantravi või kellel esineb teadaolevalt vere hüübimishäireid. Perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks G-CSF preparaate saavaid doonoreid tuleb jälgida kuni hematoloogiliste näitajate normaliseerumiseni.

Erilised ettevaatusabinõud filgrastiimiga mobiliseeritud allogeensete perifeerse vere tüvirakkude retsipientidel

Olemasolevate andmete põhjal võivad immunoloogilised koostoimed siirdatud allogeensete perifeerse vere tüvirakkude ja retsipiendi vahel suurendada riski ägeda ja kroonilise GvHD tekkeks, võrreldes luuüdi siirdamisega.

Erilised ettevaatusabinõud raske kroonilise neutropeeniaga patsientidel

Filgrastiimi ei tohi manustada raske kaasasündinud neutropeeniaga patsientidele, kellel tekib leukeemia või kellel täheldatakse leukeemia tekke märke.

Vererakkude arv

Ka muud vererakkude muutused, sealhulgas aneemia ning müeloidsete eellasrakkude arvu mööduv suurenemine, nõuavad vererakkude arvu täpset jälgimist.

Transformatsioon leukeemiaks või müelodüsplastiliseks sündroomiks

Raske kroonilise neutropeenia diagnoosimisel peab olema eriti hoolikas, eristamaks seda teistest hematoloogilistest haigustest, nagu aplastiline aneemia, müelodüsplaasia ja müeloidne leukeemia. Enne ravi alustamist peab tegema täieliku vereanalüüsi koos verevalemi ja trombotsüütide hulga kindlaksmääramisega ning hindama luuüdi morfoloogiat ja kariotüüpi.

Kliinilistes uuringutes filgrastiimiga ravitud raske kroonilise neutropeeniaga patsientidel esines harva (ligikaudu 3% juhtudest) müelodüsplastilise sündroomi (MDS) või leukeemiat. Seda leidu on täheldatud ainult kaasasündinud neutropeeniaga patsientidel. MDS ja leukeemiad on haiguse loomulikud

komplikatsioonid ja nende seos filgrastiimraviga on ebaselge. Ligikaudu 12%-l uuringu alustamisel normaalsete tsütogeneetiliste näitajatega patsientidest täheldati rutiinsel korduval jälgimisel tsütogeneetilisi muutusi (sh monosoomia 7). Praegu on ebaselge, kas raske kaasasündinud neutropeeniaga patsiendid, kes saavad pikaajalist ravi filgrastiimiga, on disponeeritud tsütogeneetilistele muutustele, MDS-le või leukeemilisele transformatsioonile. Soovitav on regulaarsete intervallide (ligikaudu iga 12 kuu) järel teha morfoloogiline ja tsütogeneetiline luuüdi uuring.

Muud erilised ettevaatusabinõud

Mööduva neutropeenia põhjused, nagu näiteks viirusinfektsioonid, peavad olema välistatud.

Hematuuria tekkis sageli ja proteiinuuria esines väikesel arvul patsientidest. Nende leidude jälgimiseks tuleb regulaarsete ajavahemike järel teha uriinianalüüs.

Vastsündinute ja autoimmuunse neutropeeniaga patsientide ravi ohutus ja efektiivsus ei ole kindlaks tehtud.

Erilised ettevaatusabinõud HIV-infektsiooniga patsientidel

Vererakkude arv

Hoolikalt tuleb jälgida neutrofiilide absoluutarvu, eriti filgrastiimravi esimestel nädalatel. Osadel patsientidel võib pärast filgrastiimi algannuse manustamist väga kiiresti tekkida ravivastus ja neutrofiilide arvu märkimisväärne suurenemine. Esimesel 2-3 filgrastiimi manustamise päeval soovitatakse neutrofiilide absoluutarvu määrata iga päev. Edaspidi soovitatakse neutrofiilide absoluutarvu määrata säilitusravi ajal vähemalt kaks korda nädalas esimesel kahel nädalal ja seejärel üks kord nädalas või igal teisel nädalal. Tsüklilise ravi korral filgrastiimi annustega 30 MÜ (300 µg) ööpäevas võivad ilmuda patsiendi neutrofiilide absoluutarvu ulatuslikud kõikumised. Madalaima neutrofiilide absoluutarvu kindlakstegemiseks soovitatakse võtta vereanalüüsid neutrofiilide absoluutarvu määramiseks vahetult enne iga filgrastiimi annuse manustamist.

Müelosupressiivsete ravimite suurendatud annustega seotud ohud

Ainult filgrastiimi kasutamine ei välista müelosupressiivsetest ravimitest tingitud trombotsütopeeniat ega aneemiat. Kuna filgrastiimravi puhul suureneb nimetatud ravimite annuste või arvu suurendamise võimalus, suureneb oht trombotsütopeenia ja aneemia tekkeks. Soovitav on regulaarne verepildi jälgimine (vt eespool).

Müelosupressiooni põhjustavad infektsioonid ja pahaloolumulised kasvaja

Neutropeeniat võivad põhjustada luuüdi infiltratsioonid oportunistlikud infektsioonid (nt *Mycobacterium aviumi* kompleks) või pahaloolumulised kasvaja (nt lümfoom). Kui patsiendil esineb luuüdi infiltratsioon infektsioonide või pahaloolumulise kasvaja poolt, tuleb neutropeenia ravimisel lisaks filgrastiimile rakendada põhihaiguse ravi. Filgrastiimi mõju infektsioonist või pahaloolumulisest kasvajast tingitud luuüdi infiltratsiooni tagajärjel tekkinud neutropeeniale ei ole lõplikult välja selgitatud.

Kõik patsiendid

Accofil sisaldab abiainena sorbitooli (E420). Päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi ravimit kasutada, v.a äärmisel vajadusel.

Alla 2 aasta vanustel imikutel ja väikelastel ei pruugi olla pärilikku fruktoositalumatust veel diagnoositud. Intravenoosselt manustatavad sorbitooli/fruktoosi sisaldavad ravimid võivad olla eluohtlikud ja on sellele patsientide rühmale vastunäidustatud, v.a äärmise kliinilise vajaduse ja alternatiivide puudumise korral.

Enne selle ravimi manustamist peab igalt patsiendilt võtma hoolika anamneesi, keskendudes päriliku fruktoositalumatuse sümptomitele.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

Süstli nõelakate sisaldab kuiva naturaalsel kummi (lateksi derivaat), mis võib põhjustada raskeid allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Filgrastiimi ohutus ja efektiivsus manustatuna samal päeval müelosupressiivse tsütotoksilise kemoterapiaga on tõestamata. Arvestades kiiresti jagunevate müeloidsete rakkude tundlikkust müelosupressiivsele tsütotoksilisele kemoterapiale, ei soovitata ravi filgrastiimiga ajavahemikus 24 tundi enne ja 24 tundi pärast kemoterapiat. Esialgsed andmed väikese arvu patsientide kohta, kes on saanud samaaegset ravi filgrastiimi ja 5-fluorouratsiiliga, näitavad, et neutroopenia raskusaste võib suureneda.

Võimalikke koostoimeid teiste vereloome kasvufaktorite ja tsütokiinidega ei ole kliiniliste uuringute käigus hinnatud.

Kuna liitium soodustab neutrofiilide vabanemist, tugevdab liitium tõenäoliselt filgrastiimi toimet. Kuigi seda koostoimet ei ole nõuetekohaselt uuritud, puuduvad tõendid selle koostoime ohtlikkuse kohta.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Filgrastiimi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele. Küülikutel täheldati tiinuse katkemise sagenemist mitmekordse kliinilise ekspositsiooni ja emaslooma toksilisuse korral (vt lõik 5.3). Kirjanduse andmetel läbib filgrastiim rasedatel platsentaarbarjääri.

Filgrastiimi ei soovitata kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas filgrastiim/metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Tuleb otsustada, kas katkestada rinnaga toitmine või katkestada/hoiduda filgrastiimravist võttes arvesse rinnaga toitmise saadavat kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Filgrastiim ei mõjutanud isaste ja emaste rottide reproduktsioonivõimet ega fertiilsust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Accofil võib kergelt mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Pärast Accofil'i manustamist võib tekkida pearinglus (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

a. Ohutusprofiili kokkuvõte

Filgrastiimravi saavatel patsientidel võivad tekkida järgmised tõsised kõrvaltoimed: anafülaktiline reaktsioon, tõsised pulmonaalsed kõrvaltoimed (sh interstitsiaalne kopsupõletik ja respiratoorse distressi sündroom (ARDS)), kapillaaride lekke sündroom, raske splenomegalia/põrnarebend, raske kroonilise neutroopeniaga patsientidel transformatsioon müelodüsplastiliseks sündroomiks või leukeemiaks, allogeense luuüdi või perifeersete vererakkude tüvirakkude siirdamist saavatel patsientidel

transplantaat-peremehe-vastu haigus (GVHD), sirprakulise aneemiaga patsientidel sirprakuline kriis.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on pürektsia, lihas-skeleti valu (sealhulgas luuvalu, seljavalu, artralgia, müalgia, jäsemevalu, lihas-skeleti valu rinnus, kaela valu), aneemia, oksendamine ja iiveldus. Vähihaigete kliinilistes uuringutes oli lihas-skeleti valu kerge või mõõdukas 10%-l ja raske 3%-l patsientidest.

b. Kõrvaltoimete loend tabelina

Allolevates tabelites on toodud kliinilistes uuringutes ja spontaansete teadete põhjal registreeritud kõrvaltoimed. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed			
	Väga sage ($\geq 1/10$)	Sage ($\geq 1/100$ kuni < 1/10)	Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni < 1/100)	Harv ($\geq 1/10\,000$ kuni < 1/1000)
Infektsioonid ja infestatsioonid		Sepsis Bronhiit Ülemiste hingamisteede infektsioon Kuseteede infektsioon		
Vere ja lümfisüsteemi häired	Trombotsütopeen Aneemia ^e	Splenomegalia ^a Hemoglobiini vähenemine ^e	Leukotsütoos ^a	Põrnarebend ^a Sirprakuline aneemia koos kriisiga Ekstramedullaarne hematopoees
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus ^a Ülitundlikkus ravimitele ^a Transplantaat-peremehe-vastu haigus ^b	Anafülaktiline reaktsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired		Söögiisu langus ^e Laktaatdehüdrogenaasi sisalduse tõus veres	Hüperurikeemia Kusihappe sisalduse tõus veres	Vere glükoosisisalduse langus Pseudopodagra ^a (kondrokaltsinoos pürofosfaat) Vedelikumahu häired
Psühhiaatrilised häired		Unetus		
Närvisüsteemi häired	Peavalu ^a	Pearinglus Hüpoesteesia Paresteesia		
Vaskulaarsed häired		Hüpotensioon Hüpertoonia	Oklusivne veenihaius ^d	Kapillaaride lekke sündroom ^a Aortiit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Hemoptüüs Düspnoe Köha ^a	Äge respiratoorse distressi sündroom ^a	

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed			
	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)
		Oro- farüngeaalne valu ^{a, e} Ninaverejooks	Hingamis- puudulikkus ^a Kopsuturse ^a Interstitsiaalne kopsuhaigus ^a Kopsu- infiltraadid ^a Kopsuverejooks Hüpoksia	
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus ^{a, e} Oksendamine ^{a, e} Iiveldus ^a	Kõhukinnisus ^e Suuvalu		
Maksa ja sapiteede häired		Alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus veres Hepatomegalia	Gamma- glutamüül- transferaasi aktiivsuse tõus Aspartaaminotransferas tõus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia ^a	Lööve ^a Erüteem	Makulopapulaarne lööve	Sweeti sündroom (äge febriline neutrofiilne dermatoos) Naha vaskuliit ^a
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihaskoe valu ^c	Lihasspasmid	Osteoporoos	Luutiheduse vähenemine Reumatoidartriidi ägenemine
Neerude ja kuseteede häired		Düsuuria Hematuuria	Proteinuuria	Kõrvalekaldeid uriinianalüüsi näitades Glomerulonefriit
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus ^a Limaskestade põletik ^a Püreeksia	Valu rinnas ^a Asteenia ^a Valu ^a Halb enesetunne ^e Perifeerne turse ^e	Süstekoha reaktsioonid	
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		Vereülekanne järgne reaktsioon ^e		

^a Vt lõik c (Valitud kõrvaltoimete kirjeldus)

^b Allogeense luuüdi siirdamise järgselt on teatatud transplantaat-peremehe-vastu haiguse juhtudest ja surmajuhtudest (vt lõik c)

^c Sh luuvalu, seljavalu, aralgia, müalgia, valu jäsemetes, lihas-skeleti valu, lihas-skeleti valu rindkeres, kaelapiirkonna valu

^d Neist juhtudest teatati turuletulekujärgselt patsientidel, kellel teostati luuüdi siirdamist või vereloome tüvirakkude mobiliseerimist perifeersesse verre

^e Filgrastiimi saanud patsientidel esines kõrvaltoimeid sagedamini, kui platseebot saanud patsientidel ja kõrvaltoimeid seostati pahaloomulise kasvaja või tsütotoksilise keemiaraviga

c. Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

GvHD

Teatatud on allogeense luuüdi siirdamise järgsetest GvHD ja surmajuhtudest G-CSF'i saavatel patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Kapillaaride lekke sündroom

Granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktori kasutamisel on teatatud kapillaaride lekke sündroomi juhtudest. Need esinesid peamiselt patsientidel, kellel oli kaugelearenenud pahaloomulised haigused või sepsis, kes võtsid mitmeid kemoterapia ravimeid või said afereesravi (vt lõik 4.4).

Sweeti sündroom

Filgastiimiga ravitud patsientidel on kirjeldatud Sweeti sündroomi (äge febriilne neutrofiilne dermatoos) juhtudest.

Pulmonaalsed kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt on teatatud pulmonaalsete kõrvaltoimete, kaasa arvatud interstitsiaalse kopsuhaiguse, kopsuturse ja kopsuinfektsioonide tekkest, mille järgselt tekkis mõnedel juhtudel hingamispuudulikkus või äge respiratoorse distressi sündroom (ARDS), mis võib lõppeda surmaga (vt lõik 4.4).

Splenomegalia ja põrnarebend

Filgrastiimi manustamise järgselt on teatatud splenomegalia ja põrnarebendi esinemise juhtudest. Mõnedel juhtudel lõppes põrnarebend surmaga (vt lõik 4.4).

Ülitundlikkus

Ülitundlikkus-tüüpi reaktsioone, kaasa arvatud anafülaksia, nahalööve, urtikaaria, angioödeem, hingeldus ja hüpotensioon, on teatatud esialgses või hilisemas ravi kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt. Üldiselt teatati neist kõrvaltoimetest sagedamini pärast intravenoosset manustamist. Mõnedel juhtudel on mainitud sümptomid taastekkinud korduvalt, mis viitab põhjuslikule seosele. Tõsise allergilise reaktsiooni saanud patsientidel tuleb ravi filgrastiimiga püsivalt lõpetada.

Naha vaskuliit

Filgrastiimiga ravitud patsientidel on kirjeldatud naha vaskuliiti. Vaskuliidi tekkemehhanism filgrastiimiga ravitud patsientidel ei ole teada. Pikaajalise kasutuse ajal on naha vaskuliidist teatatud 2%-l raske kroonilise neutropeenia patsientidest.

Pseudopodagra (kondrokaltsinoos pürofosfaat)

Pseudopodagrat (kondrokaltsinoos pürofosfaat) on teatatud vähipatsientidel, keda raviti filgrastiimiga.

Leukotsütoos

Leukotsütoosi (leukotsüüdid $> 50 \times 10^9/l$) täheldati 41% tervetel doonoritest ning mööduvat trombotsütopeeniat (trombotsüütide arv $< 100 \times 10^9/l$) ja leukaafereesi täheldati 35% doonoritest (vt lõik 4.4).

d. Lapsed

Lastel filgrastiimiga läbi viidud kliinilistest uuringutest saadud andmed näitavad, et filgrastiimi ohutus ja efektiivsus on tsütotoksilist keemiaravi saavatel täiskasvanutel ja lastel sarnased, osutades sellele, et filgrastiimi farmakokineetikas ei esine vanusega seotud erinevusi. Ainuke püsivalt teatatud kõrvaltoime oli lihas-skeleti valu, mis ei erine täiskasvanutega saadud kogemusest.

Ei ole piisavalt andmeid, et hinnata täiendavalt filgrastiimi kasutamist lastel.

Teised patsientide erirühmad

Eakad

Üle 65-aastastel ei täheldatud ohutuse või efektiivsuse osas üldisi erinevusi võrreldes nooremate täiskasvanutega (> 18-aastased), kes said tsütotoksilist kemoteraapiat ja kliinilise kogemuse põhjal ei ole eakate ja nooremate täiskasvanud patsientide ravivastustes erinevusi. Accofili geriaatriliseks kasutamiseks teistel kinnitatud näidustustel ei ole piisavalt andmeid.

Raske kroonilise neutropeeniaga lapsed

Filgrastiimiga pikaajaliselt ravitavatel raske kroonilise neutropeeniaga lastel on teatatud luutiheduse vähenemise ja osteoporoosi juhtudest.

e. Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Accofil'i üleannustamisest tulenevad toimed on välja selgitamata. Tavaliselt langeb filgrastiimiga ravi lõpetamisel 1...2 päeva jooksul tsirkuleerivate neutrofiilide hulk 50%, saavutades normaalse taseme 1...7 päevaga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunostimulaatorid, kolooniaid stimuleerivad faktorid, ATC-kood: L03AA02

Accofil on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <https://www.ema.europa.eu>

Inimese G-CSF on glükoproteiin, mis reguleerib küpsete neutrofiilide produktsiooni ja vabanemist luuüdist. Accofil'is sisalduv r-metHuG-CSF (filgrastiim) põhjustab 24 tunni jooksul märkimisväärse neutrofiilide ja vähemal määral monotsüütide arvu suurenemise perifeerses veres. Mõnedel raske kroonilise neutropeeniaga patsientidel võib filgrastiim esile kutsuda ka tsirkuleerivate eosinofiilide ja basofiilide arvu vähesel relatiivse suurenemise võrreldes algväärtusega; mõnedel neist patsientidest võib eosinofiilia või basofiilia esineda juba enne ravi. Soovitatud annuste kasutamisel on neutrofiilide arvu suurenemine annusest sõltuv. Kemotaktilise ja fagotsütoosifunktsiooni uuringud on näidanud, et filgrastiimi toimel produtseeritud neutrofiilid on normaalsete või võimendatud omadustega. Filgrastiimravi lõpetamise järgselt väheneb tsirkuleerivate neutrofiilide hulk 50% võrra 1...2 päeva jooksul, normaalne tase saabub 1...7 päeva jooksul.

Filgrastiimiga tsütotoksilist kemoteraapiat saavate patsientide ravi vähendab oluliselt neutropeeniat ja febrilist neutropeeniat esinemissagedust, raskust ja kestust. Ägeda müeloidse leukeemiaga patsientide induktsioonravile või müeloablatiivsele ravile koos pärastise luuüdi siirdamisega järgnev ravi filgrastiimiga vähendab oluliselt febrilist neutropeeniat kestust, antibiootikumide kasutamist ja hospitaliseerimist. Kummalgi juhul ei vähenenud palaviku esinemissagedus ega registreeritud infektsioonide arv. Müeloablatiivse ravi järgselt luuüdi siirdamise läbi teinud patsientidel palaviku kestus ei lühenenud.

Ravi filgrastiimiga nii üksinda kui kemoteraapia järgselt mobiliseerib vereloome tüvirakud perifeersesse verre. Neid autoloogseid perifeerse vere tüvirakke on võimalik koguda ja pärast suureannuselist tsütotoksilist kemoteraapiat tagasi manustada nii lisaks luuüdi siirdamisele kui selle asemel. Perifeerse vere tüvirakkude infusioon kiirendab hemopoetilist taastumist, lühendades hemorraagiliste

komplikatsioonide võimalikku tekke perioodi ja vähendades trombotsüütide ülekande vajadust. Filgrastiimiga mobiliseeritud allogeensete perifeerse vere tüvirakkude retsipientidel tekkis märkimisväärselt kiirem hematoloogiliste näitajate paranemine, mis lühendas olulisel määral trombotsüütide taastumise aega võrreldes allogeense luuüdi siirdamisega.

Euroopas läbi viidud ühes retrospektiivses uuringus hinnati G-CSFi kasutamist ägeda leukeemiaga patsientidel allogeense luuüdi transplantatsiooni järgselt ja täheldati, et G-CSFi manustamisel suurenes äratõukehaiguse (GvHD) tekkerisk, raviga seotud suremus (RSS) ja üldine suremus. Teises rahvusvahelises retrospektiivses uuringus ägeda ja kroonilise müelogeense leukeemiaga patsientidel ei esinenud muutust GvHD tekkeriski, RSS ja üldise suremuse osas. Allogeense transplantaadi uuringute meta-analüüsis, sealhulgas üheksa prospektiivset randomiseeritud uuringut, 8 retrospektiivset uuringut ja 1 juht-kontroll uuring, ei täheldatud muutust ägeda või kroonilise GvHD tekkeriski või varajase RSS osas.

GvHD ja RSS suhteline risk (95% usaldusvahemik) G-CSF-ravi korral luuüdi transplantatsiooni järgselt					
Publikatsioon	Uuringu aeg	N	Äge II - IV GvHD	Krooniline GvHD	RSS
Meta-analüüs (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Euroopa retrospektiivne uuring (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Rahvusvaheline retrospektiivne uuring (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^aAnalüüs hõlmab luuüdi transplantaadi uuringuid sel perioodil; mõnedes uuringutes kasutati GM-CSFi (granulotsüütide ja makrofaagide kolooniaid stimuleeriv tegur)

^bAnalüüs hõlmab luuüdi transplantaadiga patsiente sel perioodil

Filgrastiimi kasutamine enne allogeenset perifeerse vere tüvirakkude siirdamist perifeerse vere tüvirakkude mobiliseerimiseks tervetel doonoritel.

Tervetel doonoritel võimaldab 10 µg/kg ööpäevas subkutaanne manustamine 4...5 järjestikusel päeval koguda enamikul doonoritest pärast kahte leukaafereesi $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ rakku/kg retsipiendi kehakaalu kohta.

Raske kroonilise neutropeeniaga (raske kaasasündinud, tsükliline ja idiopaatiline neutropeenia) lastel või täiskasvanud patsientide ravimisel filgrastiimiga tõuseb püsivalt neutrofiilide absoluutne hulk perifeerses veres ning väheneb infektsioonide ja nendega seotud tüsistuste oht.

Filgrastiimi kasutamine HIV-infektsiooniga patsientidel säilitab normaalset neutrofiilide arvu, mis võimaldab ettenähtud viirusevastaste ja/või teiste müelosupressiivsete ravimite kasutamist. Puuduvad tõendid selle kohta, et filgrastiimiga ravitud HIV-infektsiooniga patsientidel suureneks HI-viiruse replikatsioon.

Sarnaselt teistele vereloome kasvufaktoritele on ka granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktori puhul demonstreeritud *in vitro* stimuleerivaid omadusi inimese endoteelirakkudele.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Soovitatud annuste subkutaansel manustamisel püsib kontsentratsioon seerumis 8...16 tunni jooksul üle 10 ng/ml.

Jaotumine

Jaotusruumala veres on ligikaudu 150 ml/kg.

Eritumine

Filgrastiimi kliirens on korrelatsioonis esmase farmakokineetikaga nii subkutaanse ja intravenoosse manustamise korral. Filgrastiimi eliminatsiooni poolväärtusaeg seerumist on ligikaudu 3,5 tundi ja kliirens ligikaudu 0,6 ml/min/kg. Accofil'i kuni 28 päeva kestev püsiinfusioon autoloogsest luuüdi siirdamisest taastuvatele haigetele ei kutsunud esile ravimi kuhjumist ega eliminatsiooni poolväärtusaja pikenemist.

Lineaarsus

Filgrastiimi annuse ja seerumi kontsentratsiooni vahel on positiivne lineaarne korrelatsioon, seda nii intravenoosel kui subkutaansel manustamisel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Filgrastiimi uuriti korduvtoksilisuse uuringutes kestusega kuni 1 aasta, mis näitasid eeldatud farmakoloogilistest toimetest tingitud muutusi, sealhulgas leukotsüütide arvu tõusu, luuüdi müeloidset hüperplaasiat, ekstramedullaarset granulotsüütide loomet ja põrna suurenemist. Kõik need muutused olid pöörduvad pärast ravi lõpetamist.

Filgrastiimi mõju sünnieelsele arengule uuriti rottidel ja küülikutel. Filgrastiimi intravenoosne (80 µg/kg ööpäevas) manustamine küülikutele organogeneesi ajal oli emasloomale toksiline ja suurendas spontaanset aborti, implantatsioonijärgset tiinuse katkemist ning samuti täheldati loote kaalu ja keskmise elus pesakonna suuruse vähenemist.

Tuginedes Accofil'ile sarnase teise, filgrastiimi sisaldava, ravimi kohta esitatud andmetele, täheldati võrreldavaid tulemusi ning samuti suurenenud loote väärarenguid emasloomale toksilise annuse 100 µg/kg ööpäevas korral, mis vastab ligikaudu 50...90-kordsele süsteemsele ekspositsioonile võrreldes 5 µg/kg ööpäevas ravitavate patsientide kliinilise annusega. Kõrvaltoimeid mittepõhjustav tase embrüofetaalse toksilisuse seisukohalt selles uuringus oli 10 µg/kg ööpäevas, mis vastab ligikaudu 3...5-kordsele süsteemsele ekspositsioonile võrreldes kliinilise annusega ravitavate patsientide ekspositsiooniga.

Tiinetel rottidel ei täheldatud emaslooma või loote toksilisust annustes kuni 575 µg/kg/ööpäevas. Rottide järglastele, kellele manustati filgrastiimi perinataalsel ja imetamise perioodil esines välise diferentseerumise hilinemist ja kasvu pidurdumist (≥ 20 µg/kg ööpäevas) ja vähesel määral vähenes elulemus (100 µg/kg ööpäevas).

Filgrastiimil ei täheldatud mõju isaste ja emaste rottide fertiilsusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Jää-äädikhape
Naatriumhüdroksiid
Sorbitool (E420)
Polüsorbaat 80
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Accofil'i ei tohi lahjendada naatriumkloriidi lahustega.

Lahjendatud filgrastiim võib adsorbeeruda klaasile ja plastmaterjalidele.

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Juhuslik külmumine ei mõjuta Accofil'i stabiilsust. Kui ravim jääb külmumistemperatuurile kauemaks kui 48 tundi või kui seda on külmutatud rohkem kui üks kord, EI TOHI Accofil'i kasutada.

Kõlblikkusaja piires ja kuna tegemist on ambulatoorselt kasutatava ravimiga, võib patsient võtta ravimi ühekordselt külmkapist kuni 15 päevaks välja ja hoida seda toatemperatuuril (kuni 25°C). Pärast seda perioodi ei tohi ravimit enam külmkappi tagasi panna ja see tuleb hävitada.

Hoida süstal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Lahjendatud infusioonilahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 30 tunni jooksul temperatuuril 25°C±2°C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitustingimused kasutaja vastutusel ja ei tohiks tavaliselt ületada 30 tundi temperatuuril 25°C±2°C, välja arvatud juhul kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi klaasist süstel koos süstli otsa püsivalt fikseeritud roostevabast terasest nõelaga, mille silindril on 1/40 trükitud märgistused 0,1 ml kuni 1 ml astmeskaala jaoks. Süstli nõelakate sisaldab kuiva naturaalsel kummi, vt lõik 4.4. Üks süstel sisaldab 0,2 ml lahust.

Üks pakend sisaldab ühte, kolme, viit, seitset või kümnet süstlit, mis võivad olla nõelakaitsega või nõelakaitseta ja koos alkoholiga immutatud puhastuslapikestega või ilma. Ilma blistriga pakendis olevad süstlid on ilma nõelakaitseta. Blisterpakendid sisaldavad eelkinnitatud nõelakaitsega üksikuid süstleid.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Vajadusel võib Accofil'i lahjendada 5% glükoosilahuses. Lahjenduse lõplik kontsentratsioon ei tohiks kunagi olla väiksem kui 0,2 MÜ (2 µg)/ml.

Lahust tuleb visuaalselt kontrollida enne kasutamist. Kasutada tohib ainult selget lahust, milles ei ole nähtavaid osakesi. Ärge raputage.

Kui filgrastiim on lahjendatud kontsentratsioonini alla 1,5 MÜ (15 µg)/ml, tuleb lahusele lisada inimese seerumalbumiini (HSA) kuni lõpliku kontsentratsioonini 2 mg/ml. Näide: kui 20 ml lõplikku süstelahust sisaldab filgrastiimi vähem kui 30 MÜ (300 µg), peab sellele enne manustamist lisama 0,2 ml 200 mg/ml (20%) inimese albumiini lahust.

Accofil ei sisalda säilitusaineid. Bakteriaalse kontaminatsiooni riski tõttu on Accofil'i süstlid mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

5% glükoosilahuses lahjendatud Accofil sobib kokku klaasi ning mitmesuguste plastikmaterjalidega, sealhulgas PVC, polüolefiini (polüpropüleen) ja polüetüleen (kopolümeer) ja polüpropüleeniga.

Nõelakaitsega süstli kasutamine

Nõelakaitse katab nõela pärast süstimist, et vältida nõelaga vigastuse teket. See ei mõjuta süstli

tavapärast kasutamist. Vajutage süstlakolbi ja **suruge** süstimise lõpus **tugevalt**, et tagada süstla täielik tühjenemine. Hoidke nahka tugevalt kuni süstimise lõpuni. Hoidke süstalt paigal ja võtke oma põial aeglaselt süstla kolvivarre pea pealt ära. Süstla kolvivars liigub koos teie põidlagaga üles ja vedru tõmbab nõela süstekohalt välja nõelakaitse sisse.

Nõelakaitseta süstli kasutamine

Manustage annus vastavalt tavapärastele juhistele.

Süstlit ei tohi kasutada, kui see on kukkunud kõvale pinnale.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/14/946/19
EU/1/14/946/20
EU/1/14/946/21
EU/1/14/946/22
EU/1/14/946/23
EU/1/14/946/24
EU/1/14/946/25
EU/1/14/946/26
EU/1/14/946/27

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18. september 2014
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 12. juuni 2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Accofil 70 MÜ/0,73 ml süste-/infusioonilahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks süstel sisaldab 70 miljonit ühikut (MÜ)/700 mikrogrammi (μg) filgrastiimi 0,73 ml (0,6 mg/ml) süste- või infusioonilahuses.

Filgrastiim on rekombinantne metionüül inimese granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor, mis on toodetud *Escherichia coli* (BL21) tüvel rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks ml lahust sisaldab 50 mg sorbitooli (E420).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus süstlis

Infusioonilahuse kontsentraat süstlis.

Selge värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Accofil on näidustatud neutropeenia kestuse lühendamiseks ja febrilise neutropeenia esinemissageduse vähendamiseks pahaloomuliste kasvajat (v.a krooniline müeloidne leukeemia ja müelodüsplastilised sündroomid) raviks tsütotoksilist keemiaravi saavatel patsientidel ja neutropeenia kestuse lühendamiseks patsientidel, kes saavad müeloablatiivset ravi, millele järgneb luuüdi siirdamine, ning kellel on suurenenud risk pikaajalise raske neutropeenia tekkeks. Accofil'i ohutus ja efektiivsus on tsütotoksilist keemiaravi saavatel täiskasvanutel ja lastel sarnased.

Accofil on näidustatud vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks perifeersesse verre.

Accofil on näidustatud neutrofiilide arvu suurendamiseks ning infektsioonide tüsistuste esinemissageduse ja kestuse vähendamiseks raske kaasasündinud, tsüklilise või idiopaatilise neutropeeniaga lastel või täiskasvanutel, kellel on neutrofiilide absoluutarv (ANC) $\leq 0,5 \times 10^9/\text{l}$ ning on esinenud raskeid või retsidiveeruvaid infektsioone.

Accofil on näidustatud püsiva neutropeenia ($\text{ANC} \leq 1,0 \times 10^9/\text{l}$) raviks kaugelarenenud HIV-infektsiooniga patsientidel bakteriaalsete infektsioonide riski vähendamiseks, kui teised neutropeenia ravivõimalused ei ole sobivad.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Accofil'i tohib manustada ainult koostöös onkoloogiakeskusega, millel on kogemusi ravis granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva faktoriga (G-CSF) ja hematoloogias ning kus on vajalikud diagnostikavõimalused. Mobilisatsiooni ja afereesi protseduurid tuleb läbi viia koostöös hematoloogia-

onkoloogia keskusega, millel on piisav kogemus antud valdkonnas ning kus on võimalik korrektselt läbi viia vereloome tüvirakkude hindamist.

Accofil 70 MÜ/0,73 ml süstetid on spetsiaalselt disainitud, et manustada täiskasvanud patsientidele filgrastiimi annuseid 10 µg/kg ööpäevas, mis võimaldab minimeerida annustamisi mitmete eeltäidetud 30 MÜ/0,5 ml ja 48 MÜ/0,5 ml süstlitega allpool kirjeldatud juhtudel:

- keemiaraviga mitteseotud perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimine perifeerse vere vereloome tüvirakkude autoloogseks siirdamiseks
- perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimine pärast müelosupressiivset keemiaravi
- perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks tervetel vabatahtlikel perifeerse vere vereloome tüvirakkude allogeenseks siirdamiseks
- müeloablatiivset ravi saavatel patsientidel koos järgneva luuüdi siirdamisega neutropeenia kestuse lühendamiseks

Annustamine

Tsütotoksiline kemoterapia kindlaksmääratud annustes

Filgrastiimi soovitatav annus on 0,5 MÜ (5 µg)/kg ööpäevas. Accofil'i esimene annus tuleb manustada vähemalt 24 tundi pärast tsütotoksilist kemoterapiat. Randomiseeritud kliinilistes uuringutes kasutati subkutaanset annust 230 µg/m² ööpäevas (4,0...8,4 µg/kg ööpäevas).

Filgrastiimi igapäevane manustamine peab jätkuma senikaua, kui arvatav madalaim neutropeenia staadium on möödas ja neutrofiilide arv on tõusnud normaalse tasemeni. Soliidtuumorite, lümfoomide ja lümfoidse leukeemia puhul kasutatava kemoterapia järgselt on eeldatav ravi kestus nimetatud kriteeriumide täitmiseks kuni 14 päeva. Ägeda müeloidse leukeemia puhul kasutatud induktsioon- ja konsolideeriva ravi järgselt võib ravi kestus olla oluliselt pikem (kuni 38 päeva), olenedes kasutatud tsütotoksilise kemoterapia tüübist, annustest ja manustamisskeemist.

Tsütotoksilist kemoterapiat saavate patsientide puhul täheldatakse tavaliselt 1...2 päeva pärast filgrastiimravi alustamist neutrofiilide arvu mõõduvat suurenemist. Kuid püsiva ravivastuse saavutamiseks ei tohi ravi filgrastiimiga lõpetada enne, kui arvatav madalaim neutropeenia staadium on möödas ja neutrofiilide hulk on tõusnud normaalse tasemeni. Filgrastiimravi enneaegne lõpetamine (enne arvatava madalaima neutropeenia staadiumi möödumist) ei ole soovitatav.

Patsiendid, kes saavad müeloablatiivset ravi, millele järgneb luuüdi siirdamine

Filgrastiimi soovitatav annus on 1,0 MÜ (10 µg)/kg ööpäevas. Filgrastiimi esimest annust ei tohi manustada enne, kui tsütotoksilisest keemiaravist on möödunud vähemalt 24 tundi ja luuüdi infusioonist vähemalt 24 tundi.

Pärast neutrofiilide madalseisu ületamist tuleb filgrastiimi ööpäevast annust tiitrida vastavalt neutrofiilide arvule järgmiselt:

Neutrofiilide arv	Filgrastiimi annuse kohandamine
> 1,0 x 10 ⁹ /l kolmel järjestikusel päeval	Vähendada annust kuni 0,5 MÜ (5 µg)/kg ööpäevas
Kui neutrofiilide absoluutarv püsib seejärel > 1,0 x 10 ⁹ /l kolmel järjestikusel päeval	Lõpetada filgrastiimi manustamine
Kui neutrofiilide absoluutarv langeb raviperioodi jooksul tasemeni < 1,0 x 10 ⁹ /l, peab filgrastiimi annust uuesti suurendama vastavalt eespool kirjeldatule	

Perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks patsientidel, kes saavad müelosupressiivset või müeloablatiivset ravi, millele järgneb perifeerse vere vereloome tüvirakkude autoloogne siirdamine

Perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel on filgrastiimi soovitatav annus monoterapiapana 1,0 MÜ (10 µg)/kg ööpäevas 5...7 järjestikusel päeval. Leukaferesi ajad: sageli piisab ühest või kahest leukaferesist, mis teostatakse 5. ja 6. päeval. Teistel juhtudel võib olla vajalik täiendav leukaferees. Filgrastiimi manustamine peab jätkuma kuni viimase leukafereesini.

Müelosupressiivsele kemoteraapiale järgneval perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimisel on filgrastiimi soovitatav annus 0,5 MÜ (5 µg)/kg ööpäevas nahaaluse süstena alates esimesest kemoteraapia järgsest päevast kuni neutrofiilide madalseisu ületamiseni ja neutrofiilide arvu taastumiseni. Sobiv aeg leukafereesiks on periood, mil neutrofiilide absoluutarv suureneb tasemelt $< 0,5 \times 10^9/l$ tasemeni $> 5,0 \times 10^9/l$. Patsientide puhul, kes ei ole saanud ulatuslikku kemoteraapiat, piisab tavaliselt ühest leukafereesist. Muudel juhtudel soovitatakse täiendavat leukafereesi.

Perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks tervetel doonoritel enne perifeerse vere tüvirakkude allogeenset siirdamist

Tervetele doonoritele manustatakse perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks filgrastiimi 4...5 järjestikusel päeval subkutaanselt annuses 1,0 MÜ (10 µg)/kg ööpäevas. Leukafereesi alustatakse 5. päeval ja jätkatakse vajadusel kuni 6. päevani, et koguda $4 \times 10^6 CD34^+$ rakku/kg retsiptiendi kehakaalu kohta.

Raske kroonilise neutropeeniaga patsientidel

Kaasasündinud neutropeenia

Soovitatav algannus on 1,2 MÜ (12 µg)/kg ööpäevas ühe annusena või jagatuna mitmeks annuseks.

Idiopaatiline või tsükliline neutropeenia

Soovitatav algannus on 0,5 MÜ (5 µg)/kg ööpäevas ühe annusena või jagatuna mitmeks annuseks.

Annuse kohandamine

Filgrastiimi manustatakse iga päev nahaaluse süstena kuni neutrofiilide arvu suurenemiseni püsivalt üle taseme $1,5 \times 10^9/l$. Ravi jätkatakse minimaalse efektiivse annusega, mis säilitab saavutatud taset. Piisava neutrofiilide arvu säilitamiseks on vajalik pikaajaline ravimi igapäevane manustamine. Patsiendil saavutatud ravivastusest lähtuvalt võib esialgset annust pärast ühe- kuni kahe nädalast ravi kahekordistada või poole võrra vähendada. Seejärel korrigeeritakse annust individuaalselt iga 1...2 nädala järel, et säilitada keskmist neutrofiilide arvu vahemikus $1,5 \times 10^9/l$ ja $10 \times 10^9/l$. Kiiremat annuse suurendamise skeemi võib kaaluda raskete infektsioonidega patsientidel. Kliiniliste uuringute käigus saavutas 97% ravile allunud patsientidest täieliku ravivastuse annusega $\leq 24 \mu g/kg$ ööpäevas. Filgrastiimi pikaajalise manustamise ohutust raske kroonilise neutropeeniaga patsientidele annustes üle $24 \mu g/kg$ ööpäevas ei ole kindlaks tehtud.

HIV-infektsiooniga patsiendid

Neutropeenia pöördumiseks

Soovitatav filgrastiimi algannus on 0,1 MÜ (1 µg)/kg ööpäevas, mida suurendatakse tiitrimise teel maksimaalselt annuseni 0,4 MÜ (4 µg)/kg ööpäevas, kuni normaalne neutrofiilide arv on saavutatud ja püsib ($ANC > 2,0 \times 10^9/l$). Kliinilistes uuringutes saadi nende annuste kasutamisel ravivastus enam kui 90% patsientidest, ning neutropeenia pöördumise mediaan oli 2 päeva. Väikesel arvul patsientidest ($< 10\%$) vajati neutropeenia pöördumiseks annuseid kuni 1,0 MÜ (10 µg)/kg ööpäevas.

Neutrofiilide normaalse arvu säilitamiseks

Kui on saavutatud neutropeenia pöördumine, tuleb kindlaks teha minimaalne efektiivne annus neutrofiilide normaalse arvu säilitamiseks. Alguses soovitatakse manustada ülepäeviti 30 MÜ (300 µg) ööpäevas. Vajadusel võib annust edaspidi kohandada vastavalt patsiendi neutrofiilide absoluutarvule, et neutrofiilide arv püsiks $> 2,0 \times 10^9/l$. Kliinilistes uuringutes vajati neutrofiilide absoluutarvu $> 2,0 \times 10^9/l$ säilitamiseks 30 MÜ (300 µg) ööpäevas manustamist 1...7 päeval nädalas; annustamis-sageduse mediaan oli kolm korda nädalas. Neutrofiilide absoluutarvu säilitamiseks tasemel $> 2,0 \times 10^9/l$ võib olla vajalik pikaajaline ravi.

Patsientide erirühmad

Eakad

Filgrastiimiga teostatud kliinilistes uuringutes on osalenud väike arv eakaid patsiente, kuid spetsiaalseid uuringuid ei ole antud vanusegrupiga läbi viidud ja seetõttu ei ole võimalik erijuhiseid annustamiseks anda.

Neerukahjustusega patsiendid

Uuringute põhjal ei erine filgrastiimi farmakokineetiline ja farmakodünaamiline profiil raske neeru- või maksakahjustusega patsientidel tervetel indiviididel täheldatust, mistõttu ei ole antud juhtudel annuse kohandamine vajalik.

Kasutamine raske kroonilise neutropeeniaga ja pahaloolumulise kasvajaga lastel

Kuuskümmend viis protsenti patsientidest raske neutropeenia uuringuprogrammis olid alla 18-aastased. Selles vanuserühmas, kus enamus patsiente oli kaasasündinud neutropeeniaga oli ravi efektiivsus ilmne. Puudusid erinevused ohutuse profiilis raske kroonilise neutropeenia ravi saanud lastel.

Lastega läbi viidud kliinilistest uuringutest saadud andmed näitavad, et filgrastiimi ohutus ja efektiivsus on tsütotoksilist keemiaravi saavatel täiskasvanutel ja lastel sarnased.

Soovitused lastele annustamise kohta on samad mis müelosupressiivset tsütotoksilist keemiaravi saavatel täiskasvanutel.

Manustamisviis

Tsütotoksiline kemoteraapia kindlaksmääratud annustes

Filgrastiimi võib manustada üks kord ööpäevas nahaaluse süstena või üks kord ööpäevas intravenoosse infusioonina lahjendatuna 5% glükoosi lahuses manustatuna 30 minuti jooksul (vt lõik 6.6). Enamikul juhtudel on eelistatav subkutaanne manustamine. On mõningaid tõendeid uuringust ühekordse annuse manustamise kohta, et intravenoosse manustamise korral võib toime kestus lüheneda. Selle tulemuse kliiniline tähtsus korduvannuste puhul ei ole veel selge. Manustamisviisi valik sõltub konkreetsest kliinilisest situatsioonist.

Patsiendid, kes saavad müeloablatiivset ravi, millele järgneb luuüdi siirdamine

Filgrastiimi võib manustada 30-minutilise või 24-tunnise intravenoosse infusioonina või pideva 24-tunnise subkutaanse infusioonina. Filgrastiim tuleb manustamiskõlblikuks muuta 20 ml 5% glükoosilahusega (vt lõik 6.6).

Perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks patsientidel, kes saavad müelosupressiivset või müeloablatiivset ravi, millele järgneb autoloogne PBPC siirdamine

Ainult filgrastiimi kasutamine perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks:

Filgrastiimi võib manustada kas 24 tundi kestva nahaaluse püsiinfusioonina või nahaaluse süstena. Infusiooniks tuleb filgrastiim lahjendada 20 ml 5% glükoosilahuses (vt lõik 6.6).

Perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks pärast müelosupressiivset kemoteraapiat
Filgrastiimi tuleb manustada nahaaluse süstena.

Perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks tervetel doonoritel enne allogeenset siirdamist
Filgrastiimi tuleb manustada nahaaluse süstena.

Patsiendid, kellel on raske krooniline neutropeenia

Kaasasündinud, idiopaatilise või tsüklilise neutropeenia korral manustatakse filgrastiimi nahaaluse süstena.

Patsiendid, kellel on HIV-infektsioon

Neutropeenia pöördumiseks ja normaalse neutrofiilide arvu säilitamiseks: filgrastiimi tuleb manustada subkutaanse süstina.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimite jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Erihoiatused ja ettevaatusabinõud näidustuste lõikes

Ülitundlikkus

Filgrastiimiga ravi saanud patsientidel on teatatud ülitundlikkusest, sealhulgas anafülaktilisest reaktsioonist, mis esines ravimi esmakordsel kui korduval manustamisel. Ravi filgrastiimiga tuleb püsivalt lõpetada, kui esineb kliiniliselt oluline ülitundlikkus. Mitte manustada filgrastiimi patsientidele, kellel on esinenud ülitundlikkust filgrastiimi või pegfilgrastiimi suhtes.

Pulmonaalsed kõrvaltoimed

Pärast G-CSF-i manustamist on teatatud harva esinevatest pulmonaalsetest kõrvaltoimetest, eriti interstitsiaalsest kopsuhaigusest. Patsiendid, kellel on hiljuti olnud kopsuinfiltraadid või pneumoonia, võivad olla enam ohustatud. Hingamisteede nähtude tekkimine (köha, palavik ja hingeldus) koos kaasneva röntgenleiuga kopsuinfiltreeritud näol ja kopsufunktsiooni halvenemine võivad olla ägeda respiratoorse distressi sündroomi eelnähtudeks. Filgrastiimi manustamine tuleb lõpetada ja võtta kasutusele vastavad ravimeetmed.

Glomerulonefriit

Filgrastiimi ja pegfilgrastiimi saavatel patsientidel on kirjeldatud glomerulonefriiti. Üldiselt kaovad glomerulonefriidi sümptomid pärast filgrastiimi ja pegfilgrastiimi annuse vähendamist või ärajätmist. Soovitav on jälgida uriinianalüüsi.

Kapillaaride lekke sündroom

Pärast granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktori manustamist on teatatud raviga viivitamisest eluohtlikuks osutuda võivast kapillaaride lekke sündroomist, millele on iseloomulikud hüpotensioon, hüpoalbumineemia, ödeem ja hemokontsentratsioon. Patsiente, kellel ilmnevad kapillaaride lekke sündroomi sümptomid, tuleb hoolikalt jälgida ning neile tuleb tagada standardne sümptomaatiline ravi, mis võib hõlmata ka intensiivravi (vt lõik 4.8).

Splenomegalia ja põrnarebendi juhtumid

Patsientidel ja tervetel doooritel on pärast filgrastiimi manustamist on aeg-ajalt teatatud üldjuhul asümptomaatilistest splenomegalia juhtudest ja põrnarebendi juhtudest. Mõnedel juhtudel lõppes põrnarebend surmaga. Seetõttu tuleb põrna suurust hoolikalt jälgida (nt arstlikul läbivaatusel, ultraheliuuringul). Põrnarebendit tuleb kahtlustada doonoritel ja/või patsientidel, kes kaebavad valu vasakul ülakõhus või õlas. Filgrastiimi annuse vähendamisel raske kroonilise neutropeeniaga patsientidel põrna edasine suurenemine aeglustus või peatus ja 3%-l patsientidest oli vajalik splenektoomia.

Pahaloomuliste rakkude kasv

In vitro võib granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor (G-CSF) soodustada müeloidsete rakkude kasvu ja sarnast mõju võib näha mõnede mittemüeloidsete rakkude puhul.

Müelodüsplastiline sündroom või krooniline müeloidne leukeemia

Müelodüsplastilise sündroomi või kroonilise müeloidse leukeemiaga patsientidel ei ole filgrastiimi kasutamise ohutust ja efektiivsust tõestatud. Nendel juhtudel ei ole filgrastiimi kasutamine näidustatud. Eriline ettevaatus on vajalik kroonilise müeloidse leukeemia blastse faasi eristamisel ägedast müeloidsest leukeemiast.

Äge müeloidne leukeemia

Kuna vastavad andmed ohutuse ja efektiivsuse kohta on piiratud, tuleb sekundaarse ägeda müeloidse

leukeemiaga patsientidele filgrastiimi manustada ettevaatusega. Filgrastiimi ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud alla 55-aastastel *de novo* ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidel, kellel on head tsütogeneetilised näitajad [t (8; 21), t (15; 17) ja inv (16)].

Trombotsütopeenia

Filgrastiimi saavatel patsientidel on teatatud trombotsütopeeniast. Trombotsüütide hulka peab hoolikalt jälgima, eriti filgrastiimiga ravi esimestel nädalatel. Raske kroonilise neutropeeniaga patsientidel, kellel tekib trombotsütopeenia (st trombotsüütide arv on püsivalt $< 100 \times 10^9/l$), peab kaaluma filgrastiimi manustamise ajutist katkestamist või annuse vähendamist.

Leukotsütoos

Vähem kui 5%-l filgrastiimiga (annus üle 0,3 MÜ/kg (3 mikrogrammi/kg) ööpäevas) ravitud vähipatsientidest on täheldatud valgete vereliblede arvu $100 \times 10^9/l$ või enam. Ei ole teatatud kõrvaltoimetest, mida võiks otseselt seostada sellise leukotsütoosi tasemega. Siiski, pidades silmas raske leukotsütoosiga seotud võimalikke riske, peab leukotsüütide taset filgrastiimravi käigus regulaarselt kontrollima. Ravi filgrastiimiga tuleb lõpetada kohe, kui leukotsüütide arv suureneb arvatava madalseisu järgselt uuesti tasemeni üle $50 \times 10^9/l$. Kui manustatakse perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks, tuleb juhtudel, kui leukotsüütide arv suureneb $> 70 \times 10^9/l$, filgrastiimi manustamine lõpetada või annust vähendada.

Immunogeensus

Nagu kõigi terapeutiliste valkude puhul, esineb immunogeensususe võimalikkus. Filgrastiimivastaste antikehade tekkemäär on üldiselt väike. Nagu kõigi bioloogiliste ravimite puhul, on ootuspärane seonduvate antikehad esinemine, kuid antud hetkel ei ole neid seostatud aktiivsuse neutraliseerimisega.

Aortiit

Pärast G-CSF-i manustamist on tervetel uuritavatel ja vähipatsientidel teatatud aortiidist. Esinenud sümptomite hulka kuulusid palavik, kõhuvalu, halb enesetunne, seljavalu ja põletikumarkerite (nt CRV ja leukotsüütide) sisalduse suurenemine. Enamikul juhtudel diagnoositi aortiit kompuutertomograafiaga ja üldiselt möödus see pärast G-CSF-ravi katkestamist. Vt ka lõik 4.8.

Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kaasuvate haiguste korral

Erilised ettevaatusabinõud sirprakulise aneemia kandluse ja sirprakulise aneemia puhul

Teatatud on mõnedel juhtudel surmaga lõppenud sirprakuliste kriiside tekkest seoses filgrastiimi kasutamisega sirprakulise aneemia kandlusega või sirprakulise aneemiaga patsientide ravis. Filgrastiimi kasutamisel sirprakulise aneemia kandlusega või sirprakulise aneemiaga patsientide ravis peab arst olema ettevaatlik.

Osteoporoos

Kui osteoporootilist luuhaigust põdevatele patsientidele manustatakse filgrastiimi pidevalt kauem kui 6 kuud, tuleb jälgida luutiheduse näitajaid.

Erilised ettevaatusabinõud vähihaigete puhul

Filgrastiimi ei tohi kasutada tsütotoksilise keemiaravi kehtestatud annuse ületamiseks.

Kemoterapia suurendatud annustega seotud ohud

Patsientide ravimisel kemoterapia suurte annustega peab olema eriti ettevaatlik, kuna kasvajakasvatuse toime paranemine sel puhul on tõestamata ning kemoterapeutikumide suurendatud annused võivad viia suurenenud toksilisuseni, sh südame, kopsude, närvisüsteemi ja naha poolt (palun vt vastavate kemoterapeutikumide ravimi omaduste kokkuvõtet).

Kemoterapia mõju erütrotsüütidele ja trombotsüütidele

Ravi filgrastiimiga ei välista müelosupressiivse kemoterapia mõjul tekkivat trombotsütopeeniat ja aneemiat. Trombotsütopeenia ja aneemia tekke oht võib olla suurem, kuna võimalikud määratavad kemoterapia annused on suuremad (nt määratud raviskeemi täisannused). Soovitav on regulaarselt

kontrollida trombotsüütide arvu ja hematokriti väärtusi. Eriti ettevaatlik peab olema juhul, kui manustatakse eraldi või kombineeritult kemoterapeutikume, mis teadaolevalt põhjustavad raskekujulist trombotsütopeeniat.

On leidnud kinnitust, et müelosupressiivse või müeloablatiivse kemoterapia järgse trombotsütopeenia kestus ja raskusaste vähenevad filgrastiimiga mobiliseeritud perifeerse vere tüvirakkude mõjul.

Müelodüsplastiline sündroom ja äge müeloidne leukeemia rinna- ja kopsuvähiga patsientidel

Turuletulekujärgses vaatlusuuringus on pegfilgrastiimi (teine G-CSF-i ravim) manustamist keemiaravi ja/või kiiritusravi ajal seostatud müelodüsplastilise sündroomi (MDS) ja ägeda müeloidse leukeemia (*acute myeloid leukaemia*, AML) tekkega rinna- ja kopsuvähiga patsientidel. Sarnast seost filgrastiimi ja MDS-i/AML-i tekke vahel ei ole täheldatud. Sellegipoolest tuleb rinna- ja kopsuvähiga patsiente jälgida MDS-i/AML-i nähtude ja sümptomite suhtes.

Muud erilised ettevaatusabinõud

Oluliselt vähenenud müeloidsete eellasrakkude arvuga patsientidel ei ole filgrastiimi toimet uuritud. Filgrastiim suurendab neutrofiilide hulka, toimides eelkõige neutrofiilide eellasrakkudele. Seetõttu võib vähenenud neutrofiilide eellasrakkude hulgaga patsientidel olla neutrofiilide hulga suurenemine oodatust väiksem (nt patsientidel, kes on saanud ulatuslikku kiiritusravi või kemoterapiat või kellel on luuüdi infiltreeritud kasvaja poolt).

Patsientidel, kes said suurtes annustes kemoterapiat sellele järgnenud siirdamisega, on aeg-ajalt kirjeldatud vaskulaarseid häireid, sealhulgas oklusiivseid veenihagusi ning vedelikumahu häireid.

Teatatud on transplantaat-peremehe vastu haiguse (GvHD) juhtudest ja surmajuhtudest patsientidel, kes on saanud G-CSFi pärast allogeenset luuüdi siirdamist (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Seoses luuüdi suurenenud hematopoeetilise aktiivsusega vastusena ravile kasvufaktoriga on leitud mööduvaid kõrvalekaldeid luukoe skaneerimisel. Seda tuleb silmas pidada luuskaneerimise tulemuste hindamisel.

Erilised ettevaatusabinõud patsientidel, kellel teostatakse perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimist

Mobiliseerimine

Samas patsientide populatsioonis ei ole prospektiivseid randomiseeritud võrdlusuuringuid kahe soovitatava mobiliseerimismeetodi (filgrastiimi monoterapia või kombinatsioonis müelosupressiivse kemoterapiaga) kohta läbi viidud. Erinevused konkreetsete patsientide ja CD34⁺ rakkude laboratoorsete analüüsides vahel raskendavad erinevate uuringute otsest võrdlemist. Seetõttu ei ole lihtne optimaalset meetodit soovitada. Mobiliseerimismeetodi valikul tuleb kaaluda konkreetse patsiendi üldisi ravieesmärke.

Eelnev kokkupuude tsütotoksiliste ainetega

Eelneva väga intensiivse müelosupressiivse ravi korral võib perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobilisatsioon osutuda ebapiisavaks, et saavutada soovitud minimaalset raku hulka ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ rakku/kg) või kiirendada trombotsüütide taastumist samale tasemele.

Mõned tsütotoksilised ained on vereloome tüvirakkudele eriti toksilised ja raskendavad seetõttu nende mobilisatsiooni. Näiteks selliste ainete nagu melfalaani, karmustiini (BCNU) ja karboplatiini pikemaajaline manustamine enne mobilisatsiooni võib vähendada mobiliseeritavate tüvirakkude hulka. Sellegipoolest on tõestatud, et melfalaani, karboplatiini või karmustiini (BCNU) manustamine koos filgrastiimiga on efektiivne tüvirakkude mobilisatsiooni seisukohalt. Juhul, kui on ette näha vajadust perifeerse vere tüvirakkude siirdamise järele, on soovitatav teostada tüvirakkude mobiliseerimise protseduur varases ravistaadiumis. Enne suureannuselise kemoterapia kasutamist sellistel patsientidel on oluline hinnata mobiliseeritud tüvirakkude hulka. Kui saadud kogus on ebapiisav, hinnatuna üldtõudud kriteeriumide järgi, tuleb kaaluda alternatiivseid ravivõimalusi, mis ei nõua tüviraku siirdamist.

Tüvirakkude hulga määramine

Filgrastiimiga ravitud patsientidelt kogutud tüvirakkude hulga hindamisel peab olema eriti tähelepanelik koguse määramise meetodi suhtes. CD34⁺ rakkude voolutsütoomeetrilise analüüsi tulemused varieeruvad, sõltuvalt täpsest metodoloogiast ja on erinevates laborites teostatud uuringute tulemuste tõlgendamisel vajalik ettevaatus.

Statistiline analüüs viitab komplekssele, kuid pidevale seosele tagasimanustatud CD34⁺ rakkude hulga ja trombotsüütide arvu taastumise kiiruse vahel pärast suureannuselist kemoterapiat.

Minimaalne soovitatav kogus $2,0 \times 10^6$ -CD34⁺ rakku/kg põhineb avaldatud andmetel saavutatud adekvaatse hematoloogilise taastumise kohta. Sellest suuremad kogused näivad korreleeruvat kiirema taastumisega, madalamad aeglasema taastumisega.

Erilised ettevaatusabinõud tervetel doonoritel, kellele teostatakse perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimist

Perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimisest ei saa terved doonorid otsest kliinilist kasu ja selle kasutamist tuleks kaaluda ainult tüvirakkude allogeense siirdamise eesmärgil.

Perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimist tohib kaaluda ainult nende doonorite puhul, kes vastavad tüvirakkude donatsiooni normaalsetele kliinilistele ja laboratoorsetele sobivuskriteeriumidele, pöörates erilist tähelepanu hematoloogilistele näitajatele ja infektsioossetele haigustele. Filgrastiimi ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud tervetel doonoritel vanuses alla 16 ja üle 60 eluaasta.

Filgrastiimi manustamise ja leukaferesi järgselt täheldati 35% uuritud isikutest mööduvat trombotsütopeeniat (trombotsüütide arv $< 100 \times 10^9/l$). Neist kahel uuritaval vähenes trombotsüütide arv alla $50 \times 10^9/l$, mille põhjuseks loeti leukaferesi. Kui leukaferesi vajatakse rohkem kui üks kord, tuleb enne leukaferesi läbiviimist pöörata erilist tähelepanu doonoritele, kelle trombotsüütide arv on $< 100 \times 10^9/l$. Üldiselt ei soovitata afereesi läbiviimist, kui trombotsüütide arv on $< 75 \times 10^9/l$.

Leukaferesi ei tohi läbi viia doonoritel, kes saavad antikoagulantravi või kellel esineb teadaolevalt vere hüübimishäireid. Perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks G-CSF preparaate saavaid doonoreid tuleb jälgida kuni hematoloogiliste näitajate normaliseerumiseni.

Erilised ettevaatusabinõud filgrastiimiga mobiliseeritud allogeensete perifeerse vere tüvirakkude retsipientidel

Olemasolevate andmete põhjal võivad immunoloogilised koostoimed siirdatud allogeensetel perifeerse vere tüvirakkude ja retsipiendi vahel suurendada riski ägeda ja kroonilise GvHD tekkeks, võrreldes luuüdi siirdamisega.

Erilised ettevaatusabinõud raske kroonilise neutropeeniaga patsientidel

Filgrastiimi ei tohi manustada raske kaasasündinud neutropeeniaga patsientidele, kellel tekib leukeemia või kellel täheldatakse leukeemia tekke märke.

Vererakkude arv

Ka muud vererakkude muutused, sealhulgas aneemia ning müeloidsete eellasrakkude arvu mööduv suurenemine, nõuavad vererakkude arvu täpset jälgimist.

Transformatsioon leukeemiaks või müelodüsplastiliseks sündroomiks

Raske kroonilise neutropeenia diagnoosimisel peab olema eriti hoolikas, eristamaks seda teistest hematoloogilistest haigustest, nagu aplastiline aneemia, müelodüsplaasia ja müeloidne leukeemia. Enne ravi alustamist peab tegema täieliku vereanalüüsi koos verevalemi ja trombotsüütide hulga kindlaksmääramisega ning hindama luuüdi morfoloogiat ja kariotüüpi.

Kliinilistes uuringutes filgrastiimiga ravitud raske kroonilise neutropeeniaga patsientidel esines harva (ligikaudu 3% juhtudest) müelodüsplastilise sündroomi (MDS) või leukeemiat. Seda leidu on täheldatud ainult kaasasündinud neutropeeniaga patsientidel. MDS ja leukeemiad on haiguse loomulikud komplikatsioonid ja nende seos filgrastiimraviga on ebaselge. Ligikaudu 12%-l uuringu alustamisel normaalsete tsütogeneetiliste näitajatega patsientidest täheldati rutiinsel korduval jälgimisel tsütogeneetilisi muutusi (sh monosoomia 7). Praegu on ebaselge, kas raske kaasasündinud neutropeeniaga patsiendid, kes saavad pikaajalist ravi filgrastiimiga, on disponeeritud tsütogeneetilistele muutustele, MDS-le või leukeemilisele transformatsioonile. Soovitav on regulaarsete intervallide (ligikaudu iga 12 kuu) järel teha morfoloogiline ja tsütogeneetiline luuüdi uuring.

Muud erilised ettevaatusabinõud

Mööduva neutropeenia põhjused, nagu näiteks viirusinfektsioonid, peavad olema välistatud.

Hematuuria tekkis sageli ja proteiinuuria esines väikesel arvul patsientidest. Nende leidude jälgimiseks tuleb regulaarsete ajavahemike järel teha uriinianalüüs.

Vastsündinute ja autoimmuunse neutropeeniaga patsientide ravi ohutus ja efektiivsus ei ole kindlaks tehtud.

Erilised ettevaatusabinõud HIV-infektsiooniga patsientidel

Vererakkude arv

Hoolikalt tuleb jälgida neutrofiilide absoluutarvu, eriti filgrastiimravi esimestel nädalatel. Osadel patsientidel võib pärast filgrastiimi algannuse manustamist väga kiiresti tekkida ravivastus ja neutrofiilide arvu märkimisväärne suurenemine. Esimesel 2-3 filgrastiimi manustamise päeval soovitatakse neutrofiilide absoluutarvu määrata iga päev. Edaspidi soovitatakse neutrofiilide absoluutarvu määrata säilitusravi ajal vähemalt kaks korda nädalas esimesel kahel nädalal ja seejärel üks kord nädalas või igal teisel nädalal. Tsüklilise ravi korral filgrastiimi annustega 30 MÜ (300 µg) ööpäevas võivad ilmneda patsiendi neutrofiilide absoluutarvu ulatuslikud kõikumised. Madalaima neutrofiilide absoluutarvu kindlakstegemiseks soovitatakse võtta vereanalüüsid neutrofiilide absoluutarvu määramiseks vahetult enne iga filgrastiimi annuse manustamist.

Müelosupressiivsete ravimite suurendatud annustega seotud ohud

Ainult filgrastiimi kasutamine ei välista müelosupressiivsetest ravimitest tingitud trombotsütopeeniat ega aneemiat. Kuna filgrastiimravi puhul suureneb nimetatud ravimite annuste või arvu suurendamise võimalus, suureneb oht trombotsütopeenia ja aneemia tekkeks. Soovitav on regulaarne verepildi jälgimine (vt eespool).

Müelosupressiooni põhjustavad infektsioonid ja pahaloolumulised kasvaja

Neutropeeniat võivad põhjustada luuüdi infiltreerivad oportunistlikud infektsioonid (nt *Mycobacterium aviumi* kompleks) või pahaloolumulised kasvaja (nt lümfoom). Kui patsiendil esineb luuüdi infiltratsioon

infektsioonide või pahaloolumulise kasvaja poolt, tuleb neutropeeniat ravimisel lisaks filgrastiimile rakendada põhihaiguse ravi. Filgrastiimi mõju infektsioonist või pahaloolumulisest kasvajast tingitud luuüdi infiltratsiooni tagajärjel tekkinud neutropeeniale ei ole lõplikult välja selgitatud.

Kõik patsiendid

Accofil sisaldab abiainena sorbitooli (E420). Päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi ravimit kasutada, v.a äärmisel vajadusel.

Alla 2 aasta vanustel imikutel ja väikelastel ei pruugi olla pärilikku fruktoositalumatust veel diagnoositud. Intravenoosselt manustatavad sorbitooli/fruktoosi sisaldavad ravimid võivad olla eluohtlikud ja on sellele patsientide rühmale vastunäidustatud, v.a äärmise kliinilise vajaduse ja alternatiivide puudumise korral.

Enne selle ravimi manustamist peab igalt patsiendilt võtma hoolika anamneesi, keskendudes päriliku fruktoositalumatuse sümptomitele.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

Süstli nõelakate sisaldab kuiva naturaalses kummi (lateksi derivaat), mis võib põhjustada raskeid allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Filgrastiimi ohutus ja efektiivsus manustatuna samal päeval müelosupressiivse tsütotoksilise kemoteraapiaga on tõestamata. Arvestades kiiresti jagunevate müeloidsete rakkude tundlikkust müelosupressiivsele tsütotoksilisele kemoteraapiale, ei soovitata ravi filgrastiimiga ajavahemikus 24 tundi enne ja 24 tundi pärast kemoteraapiat. Esialgsed andmed väikese arvu patsientide kohta, kes on saanud samaaegset ravi filgrastiimi ja 5-fluorouratsiiliga, näitavad, et neutropeeniat raskusaste võib suurenedagi.

Võimalikke koostoimeid teiste vereloome kasvufaktorite ja tsütokiinidega ei ole kliiniliste uuringute käigus hinnatud.

Kuna liitium soodustab neutrofiilide vabanemist, tugevdab liitium tõenäoliselt filgrastiimi toimet. Kuigi seda koostoimet ei ole nõuetekohaselt uuritud, puuduvad tõendid selle koostoime ohtlikkuse kohta.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Filgrastiimi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele. Küülikutel täheldati tiinuse katkemise sagenemist mitmekordse kliinilise ekspositsiooni ja emaslooma toksilisuse korral (vt lõik 5.3). Kirjanduse andmetel läbib filgrastiim rasedatel platsentaarbarjääri. Filgrastiimi ei soovitata kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas filgrastiim/metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Tuleb otsustada, kas katkestada rinnaga toitmise või katkestada/hoiduda filgrastiimravist võttes arvesse rinnaga toimisest saadavat kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Filgrastiim ei mõjutanud isaste ja emaste rottide reproduktsioonivõimet ega fertiilsust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Accofil võib kergelt mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Pärast Accofil'i manustamist võib tekkida peeringlus (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

a. Ohutusprofiili kokkuvõte

Filgrastiimravi saavatel patsientidel võivad tekkida järgmised tõsised kõrvaltoimed: anafülaktiline reaktsioon, tõsised pulmonaalsed kõrvaltoimed (sh interstitsiaalne kopsupõletik ja respiratoorse distressi sündroom (ARDS)), kapillaaride lekke sündroom, raske splenomegalia/põrnarebend, raske kroonilise neutropeeniaga patsientidel transformatsioon müelodüsplastiliseks sündroomiks või leukeemiaks, allogeense luuüdi või perifeersete vererakkude tüvirakkude siirdamist saavatel patsientidel transplantaat-peremehe-vastu haigus (GVHD), sirprakulise aneemiaga patsientidel sirprakuline kriis.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on pürektsia, lihas-skeleti valu (sealhulgas luuvalu, seljavalu, artralgia, müalgia, jäsemevalu, lihas-skeleti valu rinnus, kaela valu), aneemia, oksendamine ja iiveldus. Vähihaigete kliinilistes uuringutes oli lihas-skeleti valu kerge või mõõdukas 10%-l ja raske 3%-l patsientidest.

b. Kõrvaltoimete loend tabelina

Allolevas tabelis on toodud kliinilistes uuringutes ja spontaansete teadete põhjal registreeritud kõrvaltoimed. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed			
	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)
Infektsioonid ja infestatsioonid		Sepsis Bronhiit Ülemiste hingamisteede infektsioon Kuseteede infektsioon		
Vere ja lümfisüsteemi häired	Trombotsüto- peenia Aneemia ^e	Splenomegalia ^a Hemoglobiini vähenemine ^e	Leukotsütoos ^a	Põrnarebend ^a Sirprakuline aneemia koos kriisiga Ekstramedullaarne hematopoees
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus ^a Ülitundlikkus ravimitele ^a Transplantaat- peremehe-vastu haigus ^b	Anafülaktiline reaktsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired		Söögiisu langus ^e Laktaatde- hüdrogenaasi sisalduse tõus veres	Hüperurikeemia Kusihappe sisalduse tõus veres	Vere glükoosisisalduse langus Pseudopodagra ^a (kondrokaltsinoos pürofosfaat)

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed			
	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)
				Vedelikumahu häired
Psühhiaatrilised häired		Unetus		
Närvisüsteemi häired	Peavalu ^a	Pearinglus Hüpoasteesia Paresteesia		
Vaskulaarsed häired		Hüpotensioon Hüpertoonia	Okusiivne veenahaigus ^d	Kapillaaride lekke sündroom ^a Aortiit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Hemoptüüs Düspnoe Kõha ^a Oro-farüingeaalne valu ^{a, e} Ninaverejooks	Äge respiratoorse distressi sündroom ^a Hingamis- puudulikkus ^a Kopsuturse ^a Interstitsiaalne kopsuhaigus ^a Kopsu- infiltraadid ^a Kopsuverejooks Hüpoksia	
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus ^{a, e} Oksendamine ^{a, e} Iiveldus ^a	Kõhukinnisus ^e Suuvalu		
Maksa ja sapiteede häired		Alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus veres Hepatomegalia	Gamma- glutamüül- transferaasi aktiivsuse tõus Aspartaaminotransferasaasi tõus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia ^a	Lööve ^a Erüteem	Makulopapulaar- ne lööve	Sweet'i sündroom (äge febrilne neutrofiilne dermatoos) Naha vaskuliit ^a
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihase-skeleti valu ^c	Lihasspasmid	Osteoporoos	Luutiheduse vähenemine Reumatoidartriidi ägenemine
Neerude ja kuseteede häired		Düsuuria Hematuuria	Proteinuuria	Kõrvalekalded uriinianalüüsi näituses Glomerulonefriit
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus ^a Limaskestade põletik ^a Pürekia	Valu rinnas ^a Asteenia ^a Valu ^a Halb enesetunne ^e	Süstekoha reaktsioonid	

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed			
	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)
		Perifeerne turse ^e		
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		Vereülekande järgne reaktsioon ^e		

^aVt lõik c (Valitud kõrvaltoimete kirjeldus)

^bAllogeense luuüdi siirdamise järgselt on teatatud transplantaat-peremehe-vastu haiguse juhtudest ja surmajuhtudest (vt lõik c)

^cSh luuvalu, seljavalu, artralgia, müalgia, valu jäsemetes, lihas-skeleti valu, lihas-skeleti valu rindkeres, kaelapiirkonna valu

^dNeist juhtudest teatati turuletulekujärgsel perioodil patsientidel, kellel teostati luuüdi siirdamist või perifeerse vere vereloome tüvirakkude mobiliseerimist

^eFilgrastiimi saanud patsientidel esines kõrvaltoimeid sagedamini, kui platseebot saanud patsientidel ja kõrvaltoimeid seostati pahaloomulise kasvaja või tsütotoksilise keemiaraviga

c. Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

GvHD

Teatatud on allogeense luuüdi siirdamise järgsetest GvHD ja surmajuhtudest G-CSF'i saavatel patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Kapillaaride lekke sündroom

Granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktori kasutamisel on teatatud kapillaaride lekke sündroomi juhtudest. Need esinesid peamiselt patsientidel, kellel oli kaugelearenenud pahaloomulised haigused või sepsis, kes võtsid mitmeid kemoteraapia ravimeid või said afereesravi (vt lõik 4.4).

Sweeti sündroom

Filgastiimiga ravitud patsientidel on kirjeldatud Sweet'i sündroomi (äge febrilne neutrofiilne dermatoos) juhtudest.

Pulmonaalsed kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsel on teatatud pulmonaalsete kõrvaltoimete, kaasa arvatud interstitsiaalse kopsuhaiguse, kopsuturse ja kopsuinfiltraatide tekkest, mille järgselt tekkis mõnedel juhtudel hingamispuudulikkus või äge respiratoorse distressi sündroom (ARDS), mis võib lõppeda surmaga (vt lõik 4.4).

Splenomegalia ja põrnarebend

Filgrastiimi manustamise järgselt on teatatud splenomegalia ja põrnarebendi esinemise juhtudest. Mõnedel juhtudel lõppes põrnarebend surmaga (vt lõik 4.4).

Ülitundlikkus

Ülitundlikkus-tüüpi reaktsioone, kaasa arvatud anafülaksia, nahalööve, urtikaaria, angioödeem, hingeldus ja hüpotensioon, on teatatud esialgses või hilisemas ravi kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt. Üldiselt teatati neist kõrvaltoimetest sagedamini pärast i.v. manustamist. Mõnedel juhtudel on mainitud sümptomid taastekkinud korduvalt, mis viitab põhjuslikule seosele. Tõsise allergilise reaktsiooni saanud patsientidel tuleb ravi filgrastiimiga püsivalt lõpetada.

Naha vaskuliit

Filgrastiimiga ravitud patsientidel on kirjeldatud nahavaskuliiti. Vaskuliidi tekkemehhanism filgrastiimiga ravitud patsientidel ei ole teada. Pikaajalise kasutuse ajal on nahavaskuliidist teatatud 2%-l raske kroonilise neutropeeniapatsientidest.

Pseudopodagra (kondrokaltsinoos pürofosfaat)

Pseudopodagrast (kondrokaltsinoos pürofosfaat) on teatatud vähipatsientidel, keda raviti filgrastiimiga.

Leukotsütoos

Leukotsütoosi (leukotsüüdid $> 50 \times 10^9/l$) täheldati 41% tervetel doonoritest ning mööduvat trombotsütopeeniat (trombotsüütide arv $< 100 \times 10^9/l$) ja leukafereesi täheldati 35% doonoritest (vt lõik 4.4).

d. Lapsed

Lastel filgrastiimiga läbi viidud kliinilistest uuringutest saadud andmed näitavad, et filgrastiimi ohutus ja efektiivsus on tsütotoksilist keemiaravi saavatel täiskasvanutel ja lastel sarnased, osutades sellele, et filgrastiimi farmakokineetikas ei esine vanusega seotud erinevusi. Ainuke püsivalt teatatud kõrvaltoime oli lihas-skeleti valu, mis ei erine täiskasvanutega saadud kogemusest.

Ei ole piisavalt andmeid, et hinnata täiendavalt filgrastiimi kasutamist lastel.

e. Teised patsientide erirühmad

Eakad

Üle 65-aastastel ei täheldatud ohutuse või efektiivsuse osas üldisi erinevusi võrreldes nooremate täiskasvanutega (> 18 -aastased), kes said tsütotoksilist kemoteraapiat ja kliinilise kogemuse põhjal ei ole eakate ja nooremate täiskasvanud patsientide ravivastustes erinevusi. Accofili geriaatriliseks kasutamiseks teistel kinnitatud näidustustel ei ole piisavalt andmeid.

Raske kroonilise neutropeeniaga lapsed

Filgrastiimiga pikaajaliselt ravitavatel raske kroonilise neutropeeniaga lastel on teatatud luutiheduse vähenemise ja osteoporoosi juhtudest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Accofil'i üleannustamisest tulenevad toimed on välja selgitamata. Tavaliselt langeb filgrastiimiga ravi lõpetamisel 1...2 päeva jooksul tsirkuleerivate neutrofiilide hulk 50%, saavutades normaalse taseme 1...7 päevaga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunostimulaatorid, kolooniaid stimuleerivad faktorid, ATC-kood: L03AA02

Accofil on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <https://www.ema.europa.eu>

Inimese G-CSF on glükoproteiin, mis reguleerib küpsete neutrofiilide produktsiooni ja vabanemist luuüdist. Accofil'is sisalduv r-metHuG-CSF (filgrastiim) põhjustab 24 tunni jooksul märkimisväärse neutrofiilide ja vähemal määral monotsüütide arvu suurenemise perifeerses veres. Mõnedel raske kroonilise neutropeeniaga patsientidel võib filgrastiim esile kutsuda ka tsirkuleerivate eosinofiilide ja basofiilide arvu vähesel määral suurenemise võrreldes algväärtusega; mõnedel neist patsientidest võib

eosinofiilia või basofiilia esineda juba enne ravi. Soovitatud annuste kasutamisel on neutrofiilide arvu suurenemine annusest sõltuv. Kemotaktilise ja fagotsütoosifunktsiooni uuringud on näidanud, et filgrastiimi toimetel produtseeritud neutrofiilid on normaalsete või võimendatud omadustega. Filgrastiimravi lõpetamise järgselt väheneb tsirkuleerivate neutrofiilide hulk 50% võrra 1...2 päeva jooksul, normaalne tase saabub 1...7 päeva jooksul.

Filgrastiimiga tsütotoksilist kemoteraapiat saavate patsientide ravi vähendab oluliselt neutropeeniat ja febrilise neutropeeniat esinemissagedust, raskust ja kestust. Ägeda müeloidse leukeemiaga patsientide induktsioonravile või müeloablatiivsele ravile koos pärastise luuüdi siirdamisega järgnev ravi filgrastiimiga vähendab oluliselt febrilise neutropeeniat kestust, antibiootikumide kasutamist ja hospitaliseerimist. Kummalgi juhul ei vähenenud palaviku esinemissagedus ega registreeritud infektsioonide arv. Müeloablatiivse ravi järgselt luuüdi siirdamise läbi teinud patsientidel palaviku kestus ei lühenenud.

Ravi filgrastiimiga nii üksinda kui kemoteraapia järgselt mobiliseerib vereloome tüvirakud perifeersesse verre. Neid autoloogseid perifeerse vere tüvirakke on võimalik koguda ja pärast suureannuselise tsütotoksilise kemoteraapia tagasi manustada nii lisaks luuüdi siirdamisele kui selle asemel. Perifeerse vere tüvirakkude infusioon kiirendab hemopoeetilist taastumist, lühendades hemorraagiliste komplikatsioonide võimalikku tekkemist perioodi ja vähendades trombotsüütide ülekande vajadust. Filgrastiimiga mobiliseeritud allogeensete perifeerse vere tüvirakkude retsipientidel tekkis märkimisväärselt kiirem hematoloogiliste näitajate paranemine, mis lühendas olulisel määral trombotsüütide taastumise aega võrreldes allogeense luuüdi siirdamisega.

Euroopas läbi viidud ühes retrospektiivses uuringus hinnati G-CSFi kasutamist ägeda leukeemiaga patsientidel allogeense luuüdi transplantatsiooni järgselt ja täheldati, et G-CSFi manustamisel suurenes äratõukehaiguse (GvHD) tekkerisk, raviga seotud suremus (RSS) ja üldine suremus. Teises rahvusvahelises retrospektiivses uuringus ägeda ja kroonilise müelogeense leukeemiaga patsientidel ei esinenud muutust GvHD tekkeriski, RSS ja üldise suremuse osas. Allogeense transplantaadi uuringute meta-analüüsis, sealhulgas üheksa prospektiivset randomiseeritud uuringut, 8 retrospektiivset uuringut ja 1 juht-kontroll uuring, ei täheldatud muutust ägeda või kroonilise GvHD tekkeriski või varajase RSS osas.

GvHD ja RSS suhteline risk (95% usaldusvahemik) G-CSF-ravi korral luuüdi transplantatsiooni järgselt					
Publikatsioon	Uuringu aeg	N	Äge II - IV GvHD	Krooniline GvHD	RSS
Meta-analüüs (2003)	1986-2001 ^a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Euroopa retrospektiivne uuring (2004)	1992-2002 ^b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Rahvusvaheline retrospektiivne uuring (2006)	1995-2000 ^b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^aAnalüüs hõlmab luuüdi transplantaadi uuringuid sel perioodil; mõnedes uuringutes kasutati GM-CSFi (granulotsüütide ja makrofaagide kolooniaid stimuleeriv tegur)

^bAnalüüs hõlmab luuüdi transplantaadiga patsiente sel perioodil

Filgrastiimi kasutamine enne allogeenset perifeerse vere tüvirakkude siirdamist perifeerse vere tüvirakkude mobiliseerimiseks tervetel doonoritel.

Tervetel doonoritel võimaldab 10 µg/kg ööpäevas subkutaanne manustamine 4...5 järjestikusel päeval koguda enamikul doonoritest pärast kahte leukaafereesi $\geq 4 \times 10^6$ CD34⁺ rakku/kg retsiptiendi kehakaalu kohta.

Raske kroonilise neutropeeniaga (raske kaasasündinud, tsükliline ja idiopaatiline neutropeenia) lastel või täiskasvanud patsientide ravimisel filgrastiimiga tõuseb püsivalt neutrofiilide absoluutne hulk perifeerses veres ning väheneb infektsioonide ja nendega seotud tüsistuste oht.

Filgrastiimi kasutamine HIV-infektsiooniga patsientidel säilitab normaalset neutrofiilide arvu, mis võimaldab ettenähtud viirusevastaste ja/või teiste müelosupressiivsete ravimite kasutamist. Puuduvad tõendid selle kohta, et filgrastiimiga ravitud HIV-infektsiooniga patsientidel suureneks HI-viiruse replikatsioon.

Sarnaselt teistele vereloome kasvufaktoritele on ka granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktori puhul demonstreeritud *in vitro* stimuleerivaid omadusi inimese endoteelirakkudele.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Soovitatud annuste subkutaansel manustamisel püsib kontsentratsioon seerumis 8...16 tunni jooksul üle 10 ng/ml.

Jaotumine

Jaotusruumala veres on ligikaudu 150 ml/kg.

Eritumine

Filgrastiimi kliirens on korrelatsioonis esmase farmakokineetikaga nii subkutaanse ja intravenoosse manustamise korral. Filgrastiimi eliminatsiooni poolväärtusaeg seerumist on ligikaudu 3,5 tundi ja kliirens ligikaudu 0,6 ml/min/kg. Accofil'i kuni 28 päeva kestev püsiinfusioon autoloogsest luuüdi siirdamisest taastuvatele haigetele ei kutsunud esile ravimi kuhjumist ega eliminatsiooni poolväärtusaja pikenemist.

Lineaarsus

Filgrastiimi annuse ja seerumi kontsentratsiooni vahel on positiivne lineaarne korrelatsioon, seda nii intravenoosel kui subkutaansel manustamisel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Filgrastiimi uuriti korduvtoksilisuse uuringutes kestusega kuni 1 aasta, mis näitasid eeldatud farmakoloogilistest toimetest tingitud muutusi, sealhulgas leukotsüütide arvu tõusu, luuüdi müeloidset hüperplaasiat, ekstramedullaarset granulotsüütide loomet ja põrna suurenemist. Kõik need muutused olid pöörduvad pärast ravi lõpetamist.

Filgrastiimi mõju sünnieelsele arengule uuriti rottidel ja küülikutel. Filgrastiimi intravenoosne (80 µg/kg ööpäevas) manustamine küülikutele organogeneesi ajal oli emasloomale toksiline ja suurendas spontaanset aborti, implantatsioonijärgset tiinuse katkemist ning samuti täheldati loote kaalu ja keskmise elus pesakonna suuruse vähenemist.

Tuginedes Accofil'ile sarnase teise, filgrastiimi sisaldava, ravimi kohta esitatud andmetele, täheldati võrreldavaid tulemusi ning samuti suurenenud loote väärarenguid emasloomale toksilise annuse 100 µg/kg ööpäevas korral, mis vastab ligikaudu 50...90-kordsele süsteemsele ekspositsioonile võrreldes 5 µg/kg ööpäevas ravitavate patsientide kliinilise annusega. Kõrvaltoimeid mittepõhjustav tase embrüofetaalse toksilisuse seisukohalt selles uuringus oli 10 µg/kg ööpäevas, mis vastab ligikaudu 3...5-kordsele süsteemsele ekspositsioonile võrreldes kliinilise annusega ravitavate patsientide ekspositsiooniga.

Tiinetel rottidel ei täheldatud emaslooma või loote toksilisust annustes kuni 575 µg/kg ööpäevas. Rottide järglastele, kellele manustati filgrastiimi perinataalsel ja imetamise perioodil esines välise

diferentseerumise hilinemist ja kasvu pidurdumist ($\geq 20 \mu\text{g/kg}$ ööpäevas) ja vähesel määral vähenes elulemus ($100 \mu\text{g/kg}$ ööpäevas).

Filgrastiimil ei täheldatud mõju isaste ja emaste rottide fertiilsusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Jää-äädikhape

Naatriumhüdroksiid

Sorbitool (E420)

Polüsorbaat 80

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Accofil'i ei tohi lahjendada naatriumkloriidi lahustega.

Lahjendatud filgrastiim võib adsorbeeruda klaasile ja plastmaterjalidele.

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis ($2^{\circ}\text{C} \dots 8^{\circ}\text{C}$). Mitte lasta külmuda.

Juhuslik külmumine ei mõjuta Accofil'i stabiilsust. Kui ravim jääb külmutamistemperatuurile kauemaks kui 48 tundi või kui seda on külmutatud rohkem kui üks kord, EI TOHI Accofil'i kasutada.

Kõlblikkusaja piires ja kuna tegemist on ambulatoorselt kasutatava ravimiga, võib patsient võtta ravimi ühekordselt külmkapist kuni 15 päevaks välja ja hoida seda toatemperatuuril (kuni 25°C). Pärast seda perioodi ei tohi ravimit enam külmkappi tagasi panna ja see tuleb hävitada.

Hoida süstal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Lahjendatud infusioonilahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 30 tunni jooksul temperatuuril $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitustingimused kasutaja vastutusel ja ei tohiks tavaliselt ületada 30 tundi temperatuuril $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, välja arvatud juhul kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi klaasist süstel koos süstli otsa püsivalt fikseeritud roostevabast terasest nõelaga, mille silindril on 1/40 trükitud märgistused 0,1 ml kuni 1 ml astmeskaala jaoks. Süstli nõelakate sisaldab kuiva naturaalsel kummi, vt lõik 4.4. Üks süstel sisaldab 0,73 ml lahust.

Üks pakend sisaldab ühte, kolme, viit, seitset või kümnet süstlit, mis võivad olla nõelakaitsega või nõelakaitseta ja koos alkoholiga immutatud puhastuslapikestega või ilma. Ilma blistriga pakendis olevad süstlid on ilma nõelakaitseta. Blisterpakendid sisaldavad eelkinnitatud nõelakaitsega üksikuid süstleid.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Vajadusel võib Accofil'i lahjendada 5% glükoosilahuses. Lahjenduse lõplik kontsentratsioon ei tohiks kunagi olla väiksem kui 0,2 MÜ (2 µg)/ml.

Lahust tuleb visuaalselt kontrollida enne kasutamist. Kasutada tohib ainult selget lahust, milles ei ole nähtavaid osakesi. Ärge raputage.

Kui filgrastiim on lahjendatud kontsentratsioonini alla 1,5 MÜ (15 µg)/ml, tuleb lahusele lisada inimese seerumalbumiini (HSA) kuni lõpliku kontsentratsioonini 2 mg/ml. Näide: kui 20 ml lõplikku süstelahust sisaldab filgrastiimi vähem kui 30 MÜ (300 µg), peab sellele enne manustamist lisama 0,2 ml 200 mg/ml (20%) inimese albumiini lahust.

Accofil ei sisalda säilitusaineid. Bakteriaalse kontaminatsiooni riski tõttu on Accofil'i süstlid mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

5% glükoosilahuses lahjendatud Accofil sobib kokku klaasi ning mitmesuguste plastikmaterjalidega, sealhulgas PVC, polüolefiini (polüpropüleen ja polüetüleen) ja polüpropüleeniga.

Nõelakaitsega süstli kasutamine

Nõelakaitse katab nõela pärast süstimist, et vältida nõelaga vigastuse teket. See ei mõjuta süstli tavapärase kasutamist. Vajutage süstlakolbi ja **suruge** süstimise lõpus **tugevalt**, et tagada süstla täielik tühjenemine. Hoidke nahka tugevalt kuni süstimise lõpuni. Hoidke süstalt paigal ja võtke oma põial aeglaselt süstla kolvivarre pea pealt ära. Süstla kolvivars liigub koos teie põidlaga üles ja vedru tõmbab nõela süstekohalt välja nõelakaitse sisse.

Nõelakaitseta süstli kasutamine

Manustage annus vastavalt tavapärastele juhistele.

Süstlit ei tohi kasutada, kui see on kukkunud kõvale pinnale.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/14/946/28
EU/1/14/946/29
EU/1/14/946/30
EU/1/14/946/31
EU/1/14/946/32
EU/1/14/946/33
EU/1/14/946/34

EU/1/14/946/35
EU/1/14/946/36

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18. september 2014
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 12. juuni 2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

Accord Healthcare Single Member S.A.,
64th Km National Road Athens Lamia, Schimatari,
32009, Kreeka

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Välispakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Accofil 30 MÜ/0,5 ml süste või infusioonilahus
filgrastimum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstal 0,5 ml sisaldab 30 miljonit ühikut filgrastiimi (0,6 mg/ml).

3. ABIAINED

Äädikhape, naatriumhüdroksiid, sorbitool (E420), polüsorbaat 80 ja süstevesi. Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 süstel (0,5 ml) ja 1 alkoholilapp
“5 süstlit (0,5 ml) ja 5 alkoholilappi”
“3 süstlit (0,5 ml) ja 3 alkoholilappi”
“10 süstlit (0,5 ml) ja 10 alkoholilappi”

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Subkutaanne või intravenoosne.
Ärge raputage.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Hoida süstal välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/14/946/001 - 1 süstel
EU/1/14/946/002 - 5 süstlit
EU/1/14/946/006 - 3 süstlit
EU/1/14/946/009 - 10 süstlit

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Accofil 30 MÜ/0,5 ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Välispakend – süstel nõelakaitsega

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Accofil 30 MÜ/0,5 ml süste- või infusioonilahus
filgrastimum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstal 0,5 ml sisaldab 30 miljonit ühikut filgrastiimi (0,6 mg/ml).

3. ABIAINED

Äädikhape, naatriumhüdroksiid, sorbitool (E420), polüsorbaat 80 ja süstevesi. Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 süstel (0,5 ml) ja 1 alkoholilapp
“3 süstlit (0,5 ml) ja 3 alkoholilappi”
“5 süstlit (0,5 ml) ja 5 alkoholilappi”
“10 süstlit (0,5 ml) ja 10 alkoholilappi”
“7 süstlit (0,5 ml) ja 7 alkoholilappi”

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Subkutaanne või intravenoosne.
Ärge raputage.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.
Hoida süstal välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/14/946/005 – 1 süstel nõelakaitsega
EU/1/14/946/008 – 5 süstlit nõelakaitsega
EU/1/14/946/007 – 3 süstlit nõelakaitsega
EU/1/14/946/010 – 10 süstlit nõelakaitsega
EU/1/14/946/017 – 7 süstlit nõelakaitsega

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Accofil 30 MÜ/0,5 ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
SÜSTEL**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Accofil 30 MÜ/0,5 ml süste- või infusioonilahus
filgrastimum
s.c./i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,5 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Välispakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Accofil 48 MÜ/0,5 ml süste või infusioonilahus
filgrastimum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstal 0,5 ml sisaldab 48 miljonit ühikut filgrastiimi (0,96 mg/ml).

3. ABIAINED

Äädikhape, naatriumhüdroksiid, sorbitool (E420), polüsorbaat 80 ja süstevesi. Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 süstel (0,5 ml) ja 1 alkoholilapp
“5 süstel (0,5 ml) ja 5 alkoholilappi”
“3 süstel (0,5 ml) ja 3 alkoholilappi”
“10 süstel (0,5 ml) ja 10 alkoholilappi”

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Subkutaanne või intravenoosne.
Ärge raputage.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Hoida süstal välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/14/946/003 - 1 süstel
EU/1/14/946/004 - 5 süstlit
EU/1/14/946/012 - 3 süstlit
EU/1/14/946/015 - 10 süstlit

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Accofil 48 MÜ/0,5 ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
Välispakend – nõelakaitsega süstel

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Accofil 48 MÜ/0,5 ml süste- või infusioonilahus
filgrastimum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstal 0,5 ml sisaldab 48 miljonit ühikut filgrastiimi (0,96 mg/ml).

3. ABIAINED

Äädikhape, naatriumhüdroksiid, sorbitool (E420), polüsorbaat 80 ja süstevesi. Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 süstel (0,5 ml) ja 1 alkoholilapp
“3 süstlit (0,5 ml) ja 3 alkoholilappi”
“5 süstlit (0,5 ml) ja 5 alkoholilappi”
“10 süstlit (0,5 ml) ja 10 alkoholilappi”
“7 süstlit (0,5 ml) ja 7 alkoholilappi”

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Subkutaanne või intravenoosne.
Ärge raputage.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Hoida süstal välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/14/946/011 – 1 süstel nõelakaitsega
EU/1/14/946/014 – 5 süstlit nõelakaitsega
EU/1/14/946/013– 3 süstlit nõelakaitsega
EU/1/14/946/016 – 10 süstlit nõelakaitsega
EU/1/14/946/018 – 7 süstlit nõelakaitsega

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Accofil 48 MÜ/0,5 ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL SÜSTEL**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Accofil 48 MÜ/0,5 ml süste- või infusioonilahus
filgrastimum
s.c./i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,5 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Välispakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Accofil 12 MÜ/0,2 ml süste- või infusioonilahus
filgrastimum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstal 0,2 ml sisaldab 12 miljonit ühikut filgrastiimi (0,6 mg/ml).

3. ABIAINED

Äädikhape, naatriumhüdroksiid, sorbitool (E420), polüsorbaat 80 ja süstevesi. Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 süstel (0,2 ml) ja 1 alkoholilapp
“5 süstlit (0,2 ml) ja 5 alkoholilappi”
“3 süstlit (0,2 ml) ja 3 alkoholilappi”
“10 süstlit (0,2 ml) ja 10 alkoholilappi”

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Subkutaanne või intravenoosne.
Ärge raputage.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Hoida süstal välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/14/946/019 - 1 süstel
EU/1/14/946/020 - 3 süstlit
EU/1/14/946/021 - 5 süstlit
EU/1/14/946/022 - 10 süstlit

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Accofil 12 MÜ/0,2 ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Välispakend – nõelakaitsega süstel

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Accofil 12 MÜ/0,2 ml süste- või infusioonilahus
filgrastimum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga süstal 0,2 ml sisaldab 12 miljonit ühikut filgrastiimi (0,6 mg/ml).

3. ABIAINED

Äädikhape, naatriumhüdroksiid, sorbitool (E420), polüsorbaat 80 ja süstevesi. Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 süstel (0,2 ml) ja 1 alkoholilapp
“3 süstlit (0,2 ml) ja 3 alkoholilappi”
“5 süstlit (0,2 ml) ja 5 alkoholilappi”
“10 süstlit (0,2 ml) ja 10 alkoholilappi”
“7 süstlit (0,2 ml) ja 7 alkoholilappi”

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Subkutaanne või intravenoosne.
Ärge raputage.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.
Hoida süstal välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/14/946/023 – 1 süstel nõelakaitsega
EU/1/14/946/024 – 3 süstlit nõelakaitsega
EU/1/14/946/025 – 5 süstlit nõelakaitsega
EU/1/14/946/026 – 7 süstlit nõelakaitsega
EU/1/14/946/027 – 10 süstlit nõelakaitsega

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Accofil 12 MÜ/0,2 ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
SÜSTEL**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Accofil 12 MÜ/0,2 ml süste- või infusioonilahus
filgrastimum
s.c./i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,2 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Välispakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Accofil 70 MÜ/0,73 ml süste või infusioonilahus
filgrastimum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstal 0,73 ml sisaldab 70 miljonit ühikut filgrastiimi (0,96 mg/ml).

3. ABIAINED

Äädikhape, naatriumhüdroksiid, sorbitool (E420), polüsorbaat 80 ja süstevesi. Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 süstel (0,73 ml) ja 1 alkoholilapp
“5 süstlit (0,73 ml) ja 5 alkoholilappi”
“3 süstlit (0,73 ml) ja 3 alkoholilappi”
“10 süstlit (0,73 ml) ja 10 alkoholilappi”

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Subkutaanne või intravenoosne.
Ärge raputage.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Hoida süstal välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/14/946/028 - 1 süstel
EU/1/14/946/029 - 3 süstlit
EU/1/14/946/030 - 5 süstlit
EU/1/14/946/031 - 10 süstlit

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Accofil 70 MÜ/0,73 ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Välispakend – nõelakaitsega süstel

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Accofil 70 MÜ/0,73 ml süste- või infusioonilahus
filgrastimum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstal 0,73 ml sisaldab 70 miljonit ühikut filgrastiimi (0,96 mg/ml).

3. ABIAINED

Äädikhape, naatriumhüdroksiid, sorbitool (E420), polüsorbaat 80 ja süstevesi. Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 süstel (0,73 ml) ja 1 alkoholilapp
“3 süstlit (0,73 ml) ja 3 alkoholilappi”
“5 süstlit (0,73 ml) ja 5 alkoholilappi”
“10 süstlit (0,73 ml) ja 10 alkoholilappi”
“7 süstlit (0,73 ml) ja 7 alkoholilappi”

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Subkutaanne või intravenoosne.
Ärge raputage.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.
Hoida süstal välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/14/946/032 – 1 süstel nõelakaitsega
EU/1/14/946/033 – 3 süstlit nõelakaitsega
EU/1/14/946/034 – 5 süstlit nõelakaitsega
EU/1/14/946/035 – 7 süstlit nõelakaitsega
EU/1/14/946/036 – 10 süstlit nõelakaitsega

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Accofil 70 MÜ/0,73 ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
SÜSTEL**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Accofil 70 MÜ/0,73 ml süste- või infusioonilahus
filgrastimum
s.c./i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,73 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Accofil 30 MÜ/0,5 ml (0,6 mg/ml) süste-/infusioonilahus süstlis filgrastiim (*filgrastimum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Accofil ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Accofil'i kasutamist
3. Kuidas Accofil'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Accofil'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Accofil ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Accofil

Accofil on valgevereliblede kasvufaktor (granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor), mis kuulub tsütokiinideks nimetatavate ravimite rühma. Kasvufaktorid on valgud, mida toodetakse kehas, kuid ravimina kasutamiseks on neid võimalik valmistada ka biotehnoloogiliselt. Accofil stimuleerib luuüdi tootma rohkem valgevereliblesid.

Vere valgeliblede arv võib mitmel põhjusel väheneda (neutropeeniat) ja see muudab nakkushaigustega võitlemise teie kehale raskemaks. Accofil stimuleerib luuüdi kiiremini uusi valgeid vereliblesid tootma.

Accofil'i saab kasutada:

- vere valgeliblede arvu suurendamiseks pärast keemiaravi, et aidata ennetada nakkusi;
- vere valgeliblede arvu suurendamiseks pärast luuüdi siirdamist, et aidata ennetada nakkusi;
- enne suurte annustega keemiaravi, et panna luuüdi tootma rohkem tüvirakke, mida saab organismist koguda ja pärast ravi teile tagasi kanda. Neid saab võtta teilt või doonorilt. Tüvirakud lähevad siis tagasi luuüdisse ja toodavad vererakke;
- vere valgeliblede arvu suurendamiseks, kui te põete raskekujulist kroonilist neutropeeniat, et aidata ennetada nakkusi;
- kauglearenenud HIV-infektsiooniga patsientidel, et aidata vähendada nakkuste ohtu.

2. Mida on vaja teada enne Accofil'i kasutamist

Accofil'i ei tohi kasutada

- kui olete filgrastiimi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Accofil'i kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Enne ravi alustamist teavitage oma arsti, kui

- teil on sirprakuline aneemia, Accofil võib põhjustada sirprakulist kriisi;
- teil on osteoporoos (luuhaigus).

Palun rääkige oma arstile kohe, kui ravi ajal Accofil'iga:

- teil tekib valu vasakul ülakõhus, valu vasakul rinnakorvis või vasaku õla tipus (need võivad olla suurenenud põrna (splenomegalia) või isegi põrna rebenemise sümptomid);
- teil tekib ebatavaline veritsemine või verevalumid (need võivad olla trombotsüütide arvu languse (trombotsütopeenia) sümptomid), kus vere hüübimise võime on vähenenud;
- teil tekivad ootamatud allergianähud nagu lööve, sügelus või nõgestõbi; näo, huulte, keele või teiste kehaosade paistetus; õhupuudus, vilistav hingamine või hingamisraskus, sest need võivad olla raske allergilise reaktsiooni nähud (ülitundlikkus);
- teil esineb näo või pahklude paistetus, veri uriinis, pruunikas uriin või kui te märkate, et urineerite vähem kui tavaliselt (glomerulonefriit);
- teil tekivad aordi (südamest organismi verd viiv suur veresoon) põletiku sümptomid, mida on harvadel juhtudel esinenud vähipatsientidel ja tervetel doonoritel. Sümptomite hulka võivad kuuluda palavik, kõhuvalu, halb enesetunne, seljavalu ja põletikumarkerite suurenemine. Kui teil esineb neid sümptomeid, rääkige sellest oma arstile.

Ravivastuse kadumine filgrastiimile

Kui teil kaob ravivastus ravile filgrastiimiga või see ei püsi, uurib teie arst selle põhjusi, k.a seda, kas teil on tekkinud antikehad, mis neutraliseerivad filgrastiimi toime.

Teie arst võib pidada vajalikuks teie hoolikat jälgimist, vt infolehe lõik 4.

Kui te olete raskekujulist kroonilist neutropeeniat põdev patsient, võib teil olla verevähi (leukeemia, müelodüsplastiline sündroom (MDS)) tekkimise risk. Te peate arstiga rääkima oma verevähi tekkimise riskidest ja analüüsides, mida tuleb teha. Kui teil tekib verevähk või on selle tekkimine tõenäoline, ei tohi te Accofil'i kasutada, v.a juhul, kui arst nii ütleb.

Kui olete tüvirakkude doonor, peate olema vanusevahemikus 16...60 aastat.

Eriline hoolsus on vajalik teiste preparaatide puhul, mis stimuleerivad valgeliblesid.

Accofil on üks preparaatide grupid, mis stimuleerivad valgeliblede tootmist. Teie tervishoiutöötaja peab alati üles märkima konkreetse preparaadi, mida te kasutate.

Muud ravimid ja Accofil

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Accofil'i ei ole uuritud rasedatel ega imetavatel naistel.

Accofil'i ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal.

Tähtis on öelda arstile, kui:

- olete rase või toidate last rinnaga;
- arvate, et võite olla rase;
- planeerite rasestuda.

Palun teavitage oma arsti, kui te rasestute ravi ajal Accofil'iga.

Kui te kasutate Accofil'i, peate imetamise lõpetama, kui arst ei ole määranud teisiti.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Accofil võib kergelt mõjutada teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. See ravim võib põhjustada peapööritust. On soovitatav oodata ja vaadata, kuidas te tunnete ennast pärast Accofil'i saamist ja enne auto juhtimist või masinate käsitlemist.

Accofil sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

Accofil sisaldab sorbitooli

See ravim sisaldab 50 mg sorbitooli ühes milliliitris. Sorbitool on fruktoosi allikas. Kui teil (või teie lapsel) on pärilik harvaesinev fruktoositalumatus, ei tohi teie (või teie laps) seda ravimit kasutada. Päriliku fruktoositalumatusega patsientide organism ei suuda lagundada fruktoosi. See võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid.

Enne ravimi kasutamist teavitage oma arsti, kui teil (või teie lapsel) esineb pärilik fruktoositalumatus või kui teie (või teie laps) ei saa enam taluda magusaid toiduaineid või jooke, sest esinevad iiveldus, oksendamine või ebameeldivad nähud, nt puhitustunne, kõhukrambid või kõhulahtisus.

Naturaalse kummi (lateksi) allergia. Süstli nõelakate sisaldab kuiva naturaalselt kummi (lateksi derivaat), mis võib põhjustada rasket allergilist reaktsiooni.

3. Kuidas Accofil'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

Kuidas Accofil'i manustatakse ja kui palju ma pean seda võtma?

Accofil'i manustatakse üldjuhul igapäevase süstena otse nahaalustesse kudedesse (subkutaanne süste). Seda võib manustada ka igapäevase aeglase veenisüstina (intravenoosne infusioon). Tavaannus varieerub sõltuvalt teie haigusest ja kehakaalust. Teie arst annab teile teada, kui palju te peate Accofil'i võtma.

Patsiendid, kellele siiratakse keemiaravi järgselt luuüdi:

Tavaliselt manustatakse Accofil'i esimene annus vähemalt 24 tundi pärast keemiaravi ja vähemalt 24 tundi pärast luuüdi siirdamist.

Teid või teie hooldajaid saab õpetada tegema nahaaluseid süsteid, nii et saate jätkata ravi kodus. Kuid te ei tohi proovida seda teha enne, kui tervishoiutöötaja on teid nõuetekohaselt koolitanud.

Kui kaua peab Accofil'i kasutama?

Te peate kasutama Accofil'i, kuni teie vere valgeliblede arv on normaliseerunud. Vere valgeliblede arvu jälgimiseks tehakse regulaarselt vereproove. Arst määrab Accofil'i ravi kestuse.

Kasutamine lastel

Accofil'i kasutatakse lastel, kes saavad keemiaravi või kelle vere valgeliblede arv on väga väike (neutropeenias). Annustamine keemiaravi saavatel lastel on samasugune kui täiskasvanutel.

Teave ravimi ise süstimise kohta

See lõik sisaldab teavet selle kohta, kuidas endale Accofil'i ise süstida. Tähtis on mitte püüda ravimit ise süstida enne, kui te olete saanud arstilt või meditsiiniõelt vastava ettevalmistuse. Kui te ei ole ise süstimise suhtes kindel või teil on küsimusi, palun pöörduge abi saamiseks arsti või meditsiiniõe poole.

Kuidas Accofil'i endale ise süstida?

Te peate ravimit süstima nahaalusesse koesse. Seda nimetatakse nahaaluseks ehk subkutaanseks süsteks. Süstima peab iga päev ligikaudu samal kellaajal.

Vajalikud vahendid

Endale nahaaluse süste tegemiseks vajate te:

- Accofil'i süstel;
- Alkoholiga immutatud puhastuslapikeseid või muud taolised.

Mida tuleb teha enne Accofil'i nahaalust süstimist?

Veenduge, et nõela kate jääb süstlale kuni ajani, mil hakkate ennast süstima.

- a. Võtke Accofil'i süstel külmkapist välja.
- b. Kontrollige kõlblikkusaega süstli sildil (EXP). Ärge kasutage ravimit, kui sildile märgitud kuu viimane päev on möödas, või kui seda on hoitud väljaspool külmkappi rohkem kui 15 päeva või kui ravimi kasutamise tähtaeg on muul viisil läbi.
- c. Kontrollige Accofil'i väljanägemist. See peab olema selge ja värvitu vedelik. Kui selles on osakesi, ei tohi te seda kasutada.
- d. Et süstimine oleks mugavam, laske süstlil 30 minutit seista, et see saavutaks toatemperatuuri, või hoidke seda mõned minutid ettevaatlikult käes. Ärge soojendage Accofil'i muul viisil (näiteks **ärge** pange seda mikrolaineahju või kuumu vette).
- e. **Peske korralikult käed.**
- f. Leidke mugav, hästi valgustatud koht ja pange kõik vajalik käeulatusse valmis (Accofil'i süstel ja alkoholilapikese).

Kuidas Accofil'i süstimine ette valmistada?

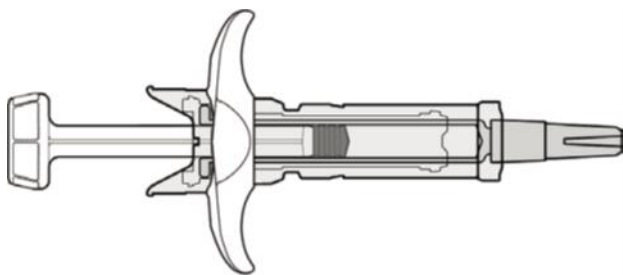
Enne Accofil'i süstimist peate tegema järgmist:

Süstlit ei tohi kasutada, kui see on kukkunud kõvale pinnale.

1. samm: kontrollige süstlasüsteemi rikkumatust

Veenduge, et süstlasüsteem on vigastamata/mitte kahjustatud. Ärge kasutage toodet, kui märkate, et see on kahjustatud (süstal või süstla nõelakaitse on katki), süstla osad on lõtvunud või nõelakaitse on enne kasutamist kaitseasendis, nagu näidatud pildil 9, kuna see näitab, et süstalt on juba kasutatud. Toodet ei tohi kasutada, kui see ei vasta pildile 1. Sellisel juhul visake süstal bioloogiliselt ohtlike (teravate) esemete konteinerisse.

Pilt 1

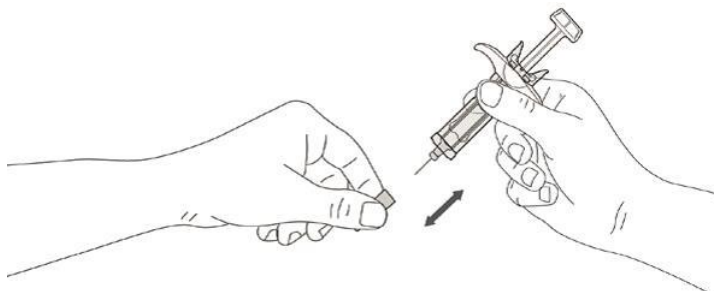


2. samm: eemaldage nõela kaitsekork

1. Eemaldage kaitsekork nagu näidatud pildil 2. Hoidke nõelakaitse korpusest ühe käega nii, et nõelaots on suunatud teist eemale ja te ei puuduta süstla kolvivart. Tõmmake teise käega nõelakork otse pealt ära. Pärast selle äravõtmist visake nõelakork bioloogiliselt ohtlike (teravate) esemete konteinerisse.
2. Te võite märgata väikest õhumulli süstlis. Teil ei ole vaja eemaldada õhku enne süstimist. Lahuse süstimine koos õhumulliga on ohutu.
3. Süstal võib sisaldada rohkem vedelikku kui vaja. Arsti poolt määratud õige Accofil'i annuse määramiseks kasutage skaalat süstla silindril järgmiselt. Väljutage üleliigne vedelik surudes kolbi kuni numbrini (ml) süstlal, mis vastab arsti poolt määratud annusele.

4. Kontrollige uuesti, kas süstlas on õige Accofil'i annus.
5. Nüüd võite te süstlit kasutada.

Pilt 2

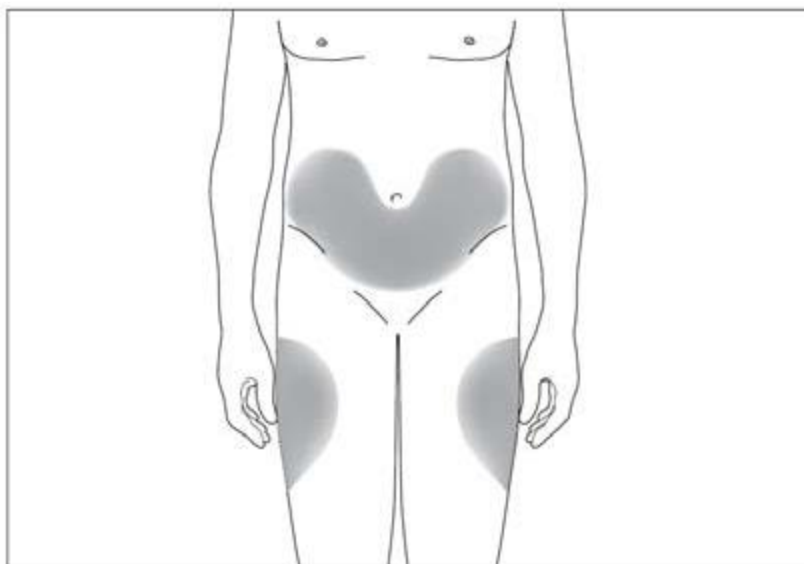


Kuhu tuleb ravimit süstida?

Endale süstimiseks sobivaimad kohad on:

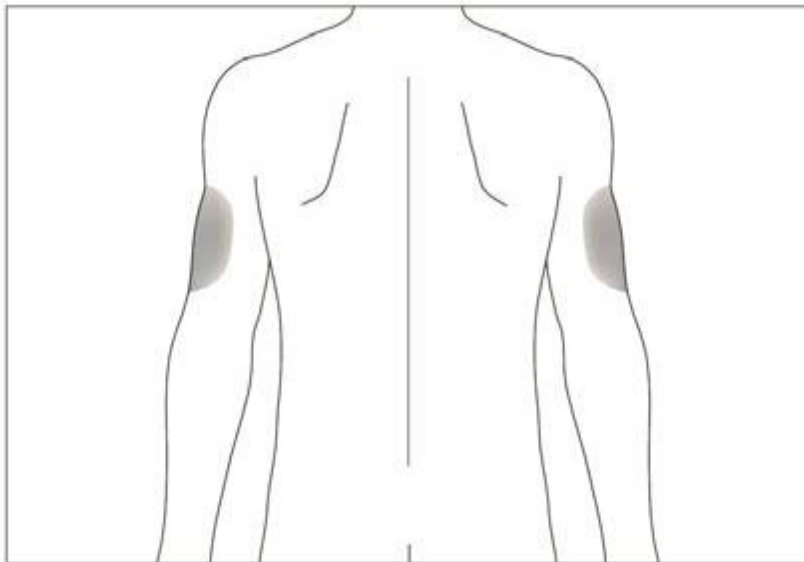
- reite eespind ja
- kõhupiirkond, välja arvatud naba ümbrus (vt pilt 3).

Pilt 3



Kui teid süstib keegi teine, võib süstimiseks kasutada ka õlavart (vt pilt 4).

Pilt 4



Parem on muuta iga päev süstek kohta, et üks koht ei muutuks valusaks.

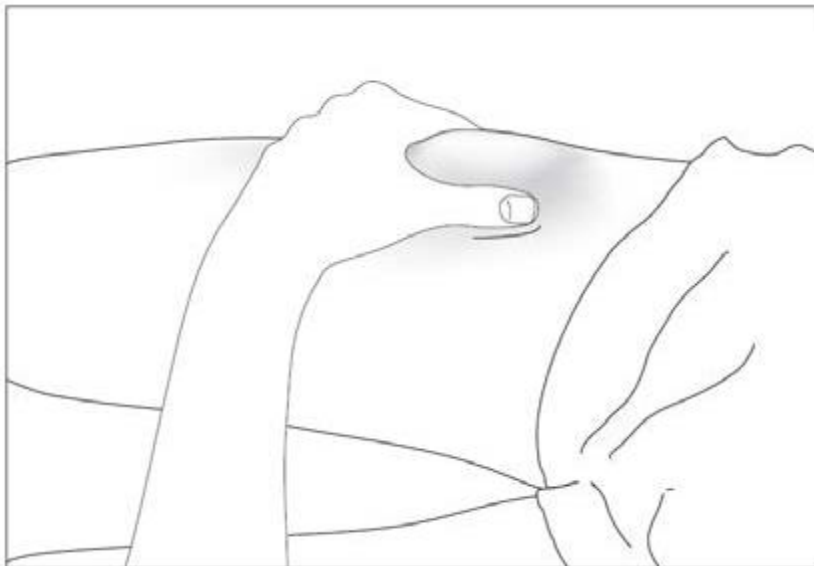
3. samm: nõela sisestamine

- Võtke ühe käega süstitaval kohal nahavoldist kergelt kinni;
- Teise käega sisestage nõel süstimise kohta, ilma süstla kolvivarre pead puudutamata (süstenurk 45...90 kraadi). (Vt pilt 6 ja 7).

Kuidas süstida?

Desinfitseerige süstekoht alkoholilapikesega ning võtke nahk ilma pigistamata põidla ja nimetissõrme vahele (vt pilt 5).

Pilt 5

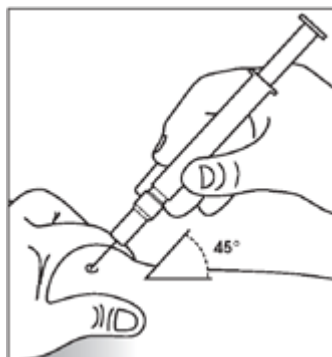


Süstel ilma nõelakaitseta.

- a. Viige nõel täielikult naha sisse, nagu näitas teile meditsiiniõde või arst (vt pilt 6).
- b. Tõmmake kolbi veidi, et kontrollida, et te pole torganud veresoonte. Kui näete süstlas verd, tõmmake nõel välja ja torgake see teise kohta.
- c. Hoidke nahka kogu aeg sõrmede vahel, suruge kolbi aeglaselt ja ühtlaselt, kuni kogu annus on süstitud ja kolbi ei saa enam kaugemale suruda. Ärge lõpetage kolvi surumist.

- d. Süstige ainult arsti poolt määratud annus.
- e. Pärast vedeliku süstimist eemaldage nõel, hoides kolbi surve all, ja laske nahk sõrmede vahelt lahti.
- f. Pange kasutatud süstel kasutatud süstalde konteinerisse. Kasutage iga süstlit ainult üheks süstiks.

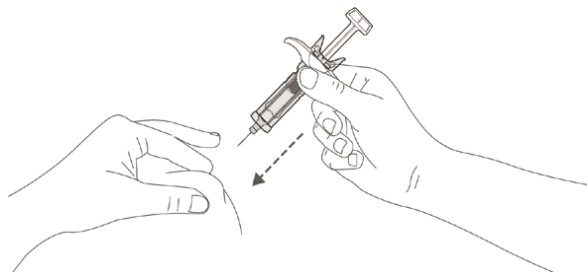
Pilt 6



Nõelakaitsega süstel

1. Suruge nõel täies ulatuses naha sisse, nagu meditsiiniõde või arst on näidanud.
2. Tõmmake süstlakolbi veidi tagasi, et kontrollida seda, et te ei tabanud veresoont. Kui süstlasse ilmub veri, eemaldage nõel ja süstige teise kohta.
3. Süstige ainult arsti poolt määratud annus vastavalt alltoodud juhenditele.

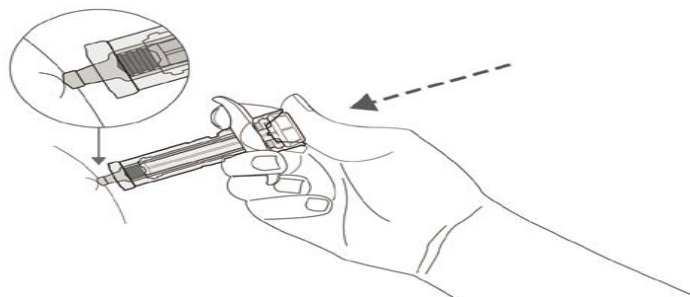
Pilt 7



4. samm: süstimine

Asetage põial süstlakolbi varre pea peale. Vajutage süstlakolvi vart ja **suruge** süstimise lõpus **tugevalt**, et tagada süstla täielik tühjenemine (vt pilt 8). Hoidke nahavoldist tugevalt kinni kuni süstimise lõpuni.

Pilt 8

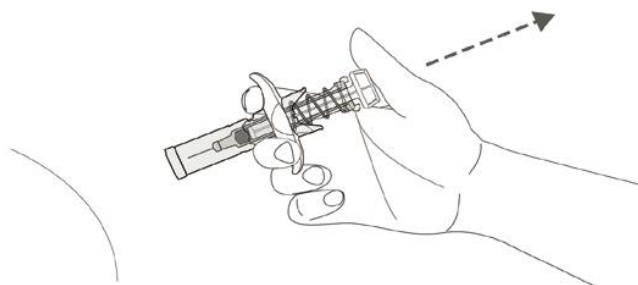


5. samm: nõelakaitse

Peale süstlakolvi varre lõpuni vajutamist aktiveerub nõelakaitse süsteem:

- Hoidke süstalt paigal ja võtke oma põial aeglaselt süstla kolvivarre pea pealt ära;
- Süstla kolvivarv liigub koos teie põidlagaga üles ja vedru tõmbab nõela süstekohalt välja nõelakaitse sisse (vt pilt 9).

Pilt 9



Pidage meeles

Kui teil on raskusi, ärge kartke pöörduda abi või nõu saamiseks arsti või meditsiiniõe poole.

Kasutatud süstlite hävitamine

Nõelakaitse hoiab ära kasutusjärgsed nõelatorkevigastused, seega hävitamise eritingimusi ei ole. Hävitage nõelakaitsega süstlid vastavalt arstilt, meditsiiniõelt või apteekrilt saadud juhisteile.

Kui te kasutate Accofil'i rohkem, kui ette nähtud

Ärge suurendage arst poolt määratud annust. Kui te arvate, et olete süstinud Accofil'i rohkem, kui ette nähtud, võtke ühendust oma arsti või apteekriga niipea kui võimalik. Ärge süstige kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te unustate Accofil'i kasutada

Kui teil jäi süst tegemata või süstisite liiga vähe, võtke esimesel võimalusel ühendust oma arstiga. Ärge manustage kahekordset annust, et korvata unustatud süsti.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Ravi ajal **pöörduge viivitamatult oma arsti poole,**

- kui teil tekib allergiline reaktsioon, sh nõrkus, vererõhu langus, hingamisraskused, näo paistetuse (anafülaksia), nahalööve, sügelev lööve (nõgestõbi), näo, huulte, suu, keele või kõri paistetuse (angioödeem) ja hingeldus (düsfpnoe);
- kui te köhite või kui teil on palavik ja hingamisraskused (düsfpnoe), kuna see võib viidata ägeda respiratoorse distressi sündroomile (ARDS). Kui teil tekib neerukahjustus (glomerulonefriit). Filgrastiimi saavatel patsientidel on esinenud neerukahjustust. Võtke kohe ühendust oma arstiga, kui täheldate näo või pahklude paistetust, verd uriinis või pruuni värvusega uriini või märkate, et urineerite vähem kui tavaliselt;
- kui te tunnete valu vasakul ülakõhus, vasakul rinnakorvi all või õlas, sest tegemist võib olla põrnaprobleemiga [põrna suurenemine (splenomegalia) või põrnarebend];

- kui teil ravitakse rasket kroonilist neutropeeniat ning teil ilmub uriini veri (hematuuria). Selle kõrvaltoime esinemisel või valgu tuvastamisel teie uriinis (proteinuuria) võib teie arst regulaarselt uriinianalüüsi teha;
- kui teil ilmneb ükskõik milline alltoodud kõrvaltoimetest või nende kombinatsioon: paistetus või turse, mis võib olla seotud harvenenud urineerimisega; hingamisraskused; kõhu paistetus ja täiskõhutunne; üldine väsimustunne. Need sümptomid kujunevad tavaliselt välja väga kiiresti.

Need sümptomid võivad viidata esinevale seisundile, mida nimetatakse kapillaaride lekke sündroomiks. See põhjustab vere läbiimbumist teie keha väikestest veresoontest ning nõuab kohest arstiabi.

- kui teil esineb ükskõik milline alltoodud sümptomi kombinatsioon:
 - palavik või värisemine või suur külmatunne, kiire südamerütm, segasus või desorientatsioon, õhupuudus, väga tugev valu või ebamugavustunne ja külma higiga kaetud nahk või higine nahk.

Need võivad olla sepsiseks (kutsutakse ka veremürgituseks) nimetatava seisundi sümptomid, mis on raske infektsioon, millega kaasneb kogu keha põletikuvastane reaktsioon, mis võib olla eluohtlik ja vajab kiiret arstiabi.

Accofil'i kasutamisel esineb sageli valu lihastes või luudes (lihas-skeleti valu), mida saab leevendada tavaliste valuvaigistitega (analgeetikumid). Patsientidel, kellel teostatakse tüvirakkude või luuüdi siirdamist, võib esineda transplantaat-peremehe-vastu haigust (GvHD) – doonori rakud reageerivad transplantaati saava patsiendi rakkude vastu; haigusnähtude ja sümptomite hulka kuuluvad muuhulgas lööve peopesadel või jalataldadel ning haavandid suus, soolestikus, maksas, nahal või silmades, kopsudes, tupes ja liigestes.

Tervetel tüvirakkude doonoritel võib täheldada vere valgeliblede hulga suurenemist (leukotsütoos) ning trombotsüütide arvu vähenemist, mis vähendab vere hüübimisvõimet (trombotsütopeeniat). Teie arst jälgib neid toimeid.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st)

- oksendamine
- iiveldus
- ebatavaline juuste väljalangemine (alopeesia)
- väsimus
- seedetrakti limaskestast (ulatub suust pärakuni) valulikkus ja paistetus (limaskestast põletik)
- trombotsüütide arvu vähenemine, mis vähendab vere hüübimisvõimet (trombotsütopeeniat)
- vere punaliblede hulga vähenemine (aneemia)
- palavik (püreksia)
- peavalu
- kõhulahtisus

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni 1 inimest 10-st)

- kopsupõletik (bronhiit)
- ülemiste hingamisteede infektsioon
- kuseteede infektsioon
- isu vähenemine
- unehäired (unetus)
- pearinglus
- vähenenud tundlikkus, eriti nahas (hüpesteesia)
- käte või jalgade surisemine või tuimus (paresteesia)
- madal vererõhk (hüpotensioon)
- kõrge vererõhk (hüpertoonia)
- köha
- veriköha (hemoptüüs)

- valu suus ja kurgus (orofarüingeaalne valu)
- ninaverejooks (epistaksis)
- kõhukinnisus
- suuvalu
- maksa suurenemine (hepatomegalia)
- lööve
- naha punetus (erüteem)
- lihasspasm
- valu urineerimisel (düsuuria)
- valu rinnus
- valu
- üldine nõrkus (asteenia)
- üldine halb enesetunne
- käte ja jalgade turse (perifeerne turse)
- teatud ensüümide tõus veres
- muutused vereanalüüsides
- vereülekande järgne reaktsioon

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni 1 inimest 100-st)

- valgevereliblede arvu suurenemine (leukotsütoos)
- allergiline reaktsioon (ülitundlikkus)
- siirdatud luuüdi hülgamine (transplantaat-peremehe-vastu haigus)
- kõrge kusihappe sisaldus veres, mis võib põhjustada podagrat (hüperurikeemia) (kusihappe sisalduse tõus veres)
- maksakahjustus, mis on põhjustatud väikeste veenide blokeerumisest maksas (veno-oklusiivne haigus)
- kopsud ei funktsioneerigi nagu vaja, põhjustades hingeldust (hingamispuudulikkus)
- turse ja/või vedelik kopsus (kopsuturse)
- kopsupõletik (interstitsiaalne kopsuhaigus)
- kõrvalekaldeid kopsude röntgenülevõttel (kopsu infiltratsioon)
- kopsuverejooks (pulmonaalne hemorraagia)
- hapniku puudulik imendumine kopsudes (hüpoksia)
- muhklik nahalööve (makulopapulaarne nahalööve)
- haigus, mis põhjustab luutiheduse vähenemist, muutes luud nõrgemaks, hapramaks ja kergesti murduvaks (osteoporoos)
- süstekoha reaktsioon

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni 1 inimest 1000-st)

- aordi (südamest organismi verd viiv suur veresoone) põletik; vt lõik 2
- tugev valu luudes, rindkeres, soolestikus või liigestes (sirprakulise aneemia kriis)
- äkiline eluohtlik allergiline reaktsioon (anafülaktiline reaktsioon)
- liigeste valulikkus ja paistetus, mis sarnaneb podagra (pseudopodagra)
- muutused selles, kuidas keha reguleerib vedeliku tasakaalu, mille tagajärjel võib tekkida paistetus (vedelikutasakaalu häired)
- naha veresoonte põletik (naha vaskuliit)
- ploomivärvi, nahapinnast kõrgemad valulikud haavandid jäsemetel, näol ja kaelal, millega kaasneb palavik (Sweeti sündroom)
- reumatoidartriidi süvenemine
- ebatavalised muutused uriinis
- luutiheduse vähenemine
- vererakkude moodustumine väljaspool luuüdi (ekstramedullaarne hematopoees).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Accofil'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja eeltäidetud süstlal pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Süstla tohib külmkapist välja võtta ja jätta toatemperatuurile (mitte üle 25°C) ühekordselt maksimaalselt 15 päevaks kõlblikkusaja piires. Pärast seda perioodi ei tohi ravimit enam külmkappi tagasi panna ja see tuleb hävitada.

Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge kasutage Accofil'i, kui täheldate hägusust või värvimuutust või osakesi selles.

Ärge asetage kaant oma kasutatud nõeltele tagasi, kuna te võite kogemata ennast vigastada. Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Accofil sisaldab

- Toimeaine on filgrastiim. Üks süstel sisaldab 30 miljonit ühikut (0,6 mg/ml) filgrastiimi 0,5 ml-s.
- Teised koostisosad on jää-äädikhape, naatriumhüdroksiid, sorbitool (E420), polüsorbaat 80 ja süstevesi.

Kuidas Accofil välja näeb ja pakendi sisu

Accofil on selge värvitu süste- või infusioonilahus eeltäidetud süstlas, süstli silindril on 1/40 trükitud märgised 0,1 ml kuni 1,0 ml ning on fikseeritud nõel. Iga eeltäidetud süstal sisaldab 0,5 ml lahust.

Accofil'i turustatakse pakendites, mis sisaldavad 1, 3, 5, 7 või 10 süstlit, mis on koos eelkinnitatud nõelakaitsega või ilma eelkinnitatud nõelakaitseta ja koos alkoholiga immutatud puhastuslapikestega või ilma.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Accord Healthcare Single Member S.A.,
64th Km National Road Athens Lamia, Schimatari,
32009, Kreeka

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL /
NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES

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

EL
Win Medica A.E.
Tel: +30 210 7488 821

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>

Järgmine teave on ainult meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajale:

Accofil ei sisalda säilitusaineid. Mikrobioloogilise saastumise ärahoidmiseks on Accofil'i süstlid mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Juhuslik kokkupuude külmumistemperatuuridega kuni 48 tunni jooksul ei mõjuta Accofil'i stabiilsust. Kui kokkupuude on pikem, kui 48 tundi või vedelik on külmunud rohkem kui üks kord, siis Accofil'i EI TOHI kasutada.

Selleks, et parandada granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktori jälgitavust, tuleb toote nimi (Accofil) ja partii number selgelt märkida patsiendi tervisekaarti.

Accofil'i ei tohi lahjendada naatriumkloriidi lahusega. Seda ravimit ei tohi segada teiste ravimitega, v.a allpool nimetatud ravimitega. Lahjendatud filgrastiim võib adsorbeeruda plastik- ja klaasmaterjalidel, v.a lahjendatult vastavalt alltoodud instruktsioonile.

Vajadusel võib Accofil'i lahjendada 5% glükoosilahusega. Lahjendamine lõpliku kontsentratsioonini alla 0,2 miljonit ühikut (2 mikrogrammi) ml ei ole ühelgi juhul soovitatav.

Lahust tuleb visuaalselt kontrollida enne kasutamist. Kasutada tohib ainult selgeid, ilma osakesteta lahuseid.

Kui filgrastiim on lahjendatud kontsentratsioonini alla 1,5 miljonit ühikut (15 mikrogrammi) ml kohta, tuleks lahusele lisada inimese seerumi albumiini (HSA) lõpliku kontsentratsioonini 2 mg/ml. Näide: kui 20 ml lõplikku süstelahust sisaldab filgrastiimi vähem kui 30 miljonit ühikut (300 mikrogrammi), peab sellele enne manustamist lisama 0,2 ml 200 mg/ml (20%) inimese albumiini lahust.

Kui ravimit lahjendada 5% glükoosilahusega, sobib Accofil klaasi ning mitmesuguste plastikmaterjalidega, sealhulgas PVC, polüolefiini (polüpropüleen ja polüetüleen) ja polüpropüleeniga.

Pärast lahjendamist:

Lahjendatud infusioonilahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus säilib 30 tundi temperatuuril 25°C±2°C. Mikrobioloogilisest seisukohast lähtudes tuleb ravim kasutada ära otsekohe.

Kui lahust ei kasutata kohe, vastutab kõlblikkusaja ja säilitamistingimuste eest enne kasutamist kasutaja ja see ei ületa tavaliselt 30 tundi temperatuuril $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, välja arvatud juhul kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Nõelakaitsega süstli kasutamine

Nõelakaitse katab nõela pärast süstimist, et vältida nõelaga vigastuse teket. See ei mõjuta süstli tavapärasest kasutamist. Vajutage süstlakolbi ja **suruge** süstimise lõpus **tugevalt**, et tagada süstla täielik tühjenemine. Hoidke nahka tugevalt kuni süstimise lõpuni. Hoidke süstalt paigal ja võtke oma põial aeglaselt süstla kolvivarre pea pealt ära. Süstla kolvivars liigub koos teie põidlagaga üles ja vedru tõmbab nõela süstekohalt välja nõelakaitse sisse.

Nõelakaitseta süstli kasutamine.

Manustada annus vastavalt tavapärasele kasutamise meetodile.

Süstlit ei tohi kasutada, kui see on kukkunud kõvale pinnale.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Accofil 48 MÜ/0,5 ml (0,96 mg/ml) süste-/infusioonilahus süstlis filgrastiim (*filgrastimum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Accofil ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Accofil'i kasutamist
3. Kuidas Accofil'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Accofil'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Accofil ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Accofil

Accofil on valgevereliblede kasvufaktor (granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor), mis kuulub tsütokiinideks nimetatavate ravimite rühma. Kasvufaktorid on valgud, mida toodetakse kehas, kuid ravimina kasutamiseks on neid võimalik valmistada ka biotehnoloogiliselt. Accofil stimuleerib luuüdi tootma rohkem valgevereliblesid.

Vere valgeliblede arv võib mitmel põhjusel väheneda (neutropeeniat) ja see muudab nakkushaigustega võitlemise teie kehale raskemaks. Accofil stimuleerib luuüdi kiiremini uusi valgeid vereliblesid tootma.

Accofil'i saab kasutada:

- vere valgeliblede arvu suurendamiseks pärast keemiaravi, et aidata ennetada nakkusi;
- vere valgeliblede arvu suurendamiseks pärast luuüdi siirdamist, et aidata ennetada nakkusi;
- enne suurte annustega keemiaravi, et panna luuüdi tootma rohkem tüvirakke, mida saab organismist koguda ja pärast ravi teile tagasi kanda. Neid saab võtta teilt või doonorilt. Tüvirakud lähevad siis tagasi luuüdissse ja toodavad vererakke;
- vere valgeliblede arvu suurendamiseks, kui te põete raskekujulist kroonilist neutropeeniat, et aidata ennetada nakkusi;
- kauglearenenud HIV-infektsiooniga patsientidel, et aidata vähendada nakkuste ohtu.

2. Mida on vaja teada enne Accofil'i kasutamist

Accofil'i ei tohi kasutada

- kui olete filgrastiimi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Accofil'i kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Enne ravi alustamist teavitage oma arsti, kui

- teil on sirprakuline aneemia, Accofil võib põhjustada sirprakulist kriisi;
- teil on osteoporoos (luuhaigus).

Palun rääkige oma arstile kohe, kui ravi ajal Accofil'iga

- teil tekib valu vasakul ülakõhus, valu vasakul all rinnakorvis või vasaku õla tipus (need võivad olla suurenenud põrna (splenomegalia) või isegi põrna rebenemise sümptomid);
- teil tekib ebataoline veritsemine või verevalumid (need võivad olla trombotsüütide arvu languse (trombotsütopeenia) sümptomid), kus vere hüübimise võime on vähenenud;
- teil tekivad ootamatud allergianähud nagu lööve, sügelus või nõgestõbi; näo, huulte, keele või teiste kehaosade paistetus; õhupuudus, vilistav hingamine või hingamisraskus, sest need võivad olla raske allergilise reaktsiooni nähud (ülitundlikkus);
- teil esineb näo või pahkluude paistetus, veri uriinis, pruunikas uriin või kui te märkate, et urineerite vähem kui tavaliselt (glomerulonefriit);
- teil tekivad aordi (südamest organismi verd viiva suure veresoone) põletiku sümptomid, mida on harvadel juhtudel esinenud vähipatsientidel ja tervetel doonoritel. Sümptomite hulka võivad kuuluda palavik, kõhuvalu, halb enesetunne, seljavalu ja põletikumarkerite suurenemine. Kui teil esineb neid sümptomeid, rääkige sellest oma arstile.

Ravivastuse kadumine filgrastiimile

Kui teil kaob ravivastus ravile filgrastiimiga või see ei püsi, uurib teie arst selle põhjusi, k.a seda, kas teil on tekkinud antikehad, mis neutraliseerivad filgrastiimi toime.

Teie arst võib pidada vajalikuks teie hoolikat jälgimist, vt infolehe lõik 4.

Kui te olete raskekujulist kroonilist neutropeeniat põdev patsient, võib teil olla verevähi (leukeemia, müelodüplastiline sündroom (MDS)) tekkimise risk. Te peate arstiga rääkima oma verevähi tekkimise riskidest ja analüüsides, mida tuleb teha. Kui teil tekib verevähk või on selle tekkimine tõenäoline, ei tohi te Accofil'i kasutada, v.a juhul, kui arst nii ütleb.

Kui olete tüvirakkude doonor, peate olema vanusevahemikus 16...60 aastat.

Eriline hoolsus on vajalik teiste preparaatide puhul, mis stimuleerivad valgeliblesid.

Accofil on üks preparaatide grupid, mis stimuleerivad valgeliblede tootmist. Teie tervishoiutöötaja peab alati üles märkima konkreetse preparaadi, mida te kasutate.

Muud ravimid ja Accofil

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Accofil'i ei ole uuritud rasedatel ega imetavatel naistel.

Accofil'i ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal.

Tähtis on öelda arstile, kui:

- olete rase või toidate last rinnaga;
- arvate, et võite olla rase;
- planeerite rasestuda.

Palun teavitage oma arsti, kui te rasestute ravi ajal Accofil'iga.

Kui te kasutate Accofil'i, peate imetamise lõpetama, kui arst ei ole määranud teisiti.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Accofil võib kergelt mõjutada teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. See ravim võib põhjustada pearinglust. On soovitatav oodata ja vaadata, kuidas te tunnete ennast pärast Accofil'i saamist ja enne auto juhtimist või masinate käsitlemist.

Accofil sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

Accofil sisaldab sorbitooli

See ravim sisaldab 50 mg sorbitooli ühes milliliitris. Sorbitool on fruktoosi allikas. Kui teil (või teie lapsel) on pärilik harvaesinev fruktoositalumatus, ei tohi teie (või teie laps) seda ravimit kasutada. Päriliku fruktoositalumatusega patsientide organism ei suuda lagundada fruktoosi. See võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid.

Enne ravimi kasutamist teavitage oma arsti, kui teil (või teie lapsel) esineb pärilik fruktoositalumatus või kui teie (või teie laps) ei saa enam taluda magusaid toiduaineid või jooke, sest esinevad iiveldus, oksendamine või ebameeldivad nähud, nt puhitustunne, kõhukrambid või kõhulahtisus. Naturaalse kummi (lateksi) allergia. Süstli nõelakate sisaldab kuiva naturaalselt kummi (lateksi derivaat), mis võib põhjustada rasket allergilist reaktsiooni.

3. Kuidas Accofil'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

Kuidas Accofil'i manustatakse ja kui palju ma pean seda võtma?

Accofil'i manustatakse üldjuhul igapäevase süstena otse nahaalustesse kudedesse (subkutaanne süste). Seda võib manustada ka igapäevase aeglase veenisüstina (intravenoosne infusioon). Tavaannus varieerub sõltuvalt teie haigusest ja kehakaalust. Teie arst annab teile teada, kui palju te peate Accofil'i võtma.

Patsiendid, kellele siiratakse keemiaravi järgselt luuüdi:

Tavaliselt manustatakse Accofil'i esimene annus vähemalt 24 tundi pärast keemiaravi ja vähemalt 24 tundi pärast luuüdi siirdamist.

Teid või teie hooldajaid saab õpetada tegema nahaaluseid süsteid, nii et saate jätkata ravi kodus. Kuid te ei tohi proovida seda teha enne, kui tervishoiutöötaja on teid nõuetekohaselt koolitanud.

Kui kaua peab Accofil'i kasutama?

Te peate kasutama Accofil'i, kuni teie vere valgeliblede arv on normaliseerunud. Vere valgeliblede arvu jälgimiseks tehakse regulaarselt vereproove. Arst määrab Accofil'i ravi kestuse.

Kasutamine lastel

Accofil'i kasutatakse lastel, kes saavad keemiaravi või kelle vere valgeliblede arv on väga väike (neutropeen). Annustamine keemiaravi saavatel lastel on samasugune kui täiskasvanutel.

Teave ravimi ise süstimise kohta

See lõik sisaldab teavet selle kohta, kuidas endale Accofil'i ise süstida. Tähtis on mitte püüda ravimit ise süstida enne, kui te olete saanud arstilt või meditsiiniõelt vastava ettevalmistuse. Kui te ei ole ise süstimise suhtes kindel või teil on küsimusi, palun pöörduge abi saamiseks arsti või meditsiiniõe poole.

Kuidas Accofil'i endale ise süstida?

Te peate ravimit süstima nahaalusesse koesse. Seda nimetatakse nahaaluseks ehk subkutaanseks süsteks. Süstima peab iga päev ligilaudu samal kellaajal.

Vajalikud vahendid

Endale nahaaluse süste tegemiseks vajate te:

- Accofil'i süstel;
- alkoholilapikesed või muud taolised.

Mida tuleb teha enne Accofil'i nahaalust süstimist?

Veenduge, et nõela kate jääb süstlale kuni ajani, mil hakkate ennast süstima

- a. Võtke Accofil'i süstel külmkapist välja.
- b. Kontrollige kõlblikkusaega süstli sildil (EXP). Ärge kasutage ravimit, kui sildile märgitud kuu viimane päev on möödas, või kui seda on hoitud väljaspool külmkappi rohkem kui 15 päeva või kui ravimi kasutamise tähtaeg on muul viisil läbi.
- c. Kontrollige Accofil'i väljanägemist. See peab olema selge ja värvitu vedelik. Kui selles on osakesi, ei tohi te seda kasutada.
- d. Et süstimine oleks mugavam, laske süstlil 30 minutit seista, et see saavutaks toatemperatuuri, või hoidke seda mõned minutid ettevaatlikult käes. Ärge soojendage Accofil'i muul viisil (näiteks **ärge** pange seda mikrolaineahju või kuumu vette).
- e. **Peske korralikult käed.**
- f. Leidke mugav, hästi valgustatud koht ja pange kõik vajalik käeulatusse valmis (Accofil'i süstel ja alkoholilapikesed).

Kuidas Accofil'i süstimine ette valmistada?

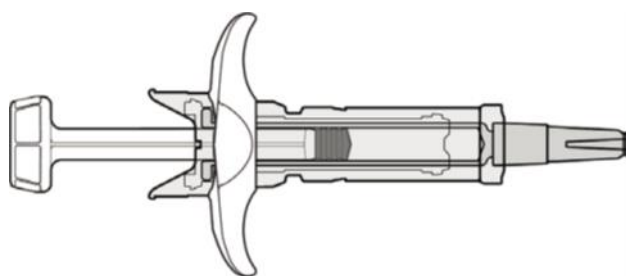
Enne Accofil'i süstimist peate tegema järgmist:

Süstlit ei tohi kasutada, kui see on kukkunud kõvale pinnale.

1. samm: kontrollige süstlasüsteemi rikkumatust

Veenduge, et süstlasüsteem on vigastamata/mitte kahjustatud. Ärge kasutage toodet, kui märkate, et see on kahjustatud (süstal või süstla nõelakaitse on katki), süstla osad on lõtvunud või nõelakaitse on enne kasutamist kaitseasendis, nagu näidatud pildil 9, kuna see näitab, et süstalt on juba kasutatud. Toodet ei tohi kasutada, kui see ei vasta pildile 1. Sellisel juhul visake süstal bioloogiliselt ohtlike (teravate) esemete konteinerisse.

Pilt 1

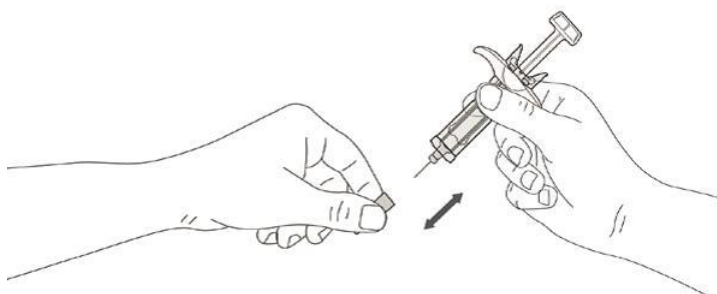


2. samm: eemaldage nõela kaitsekork

1. Eemaldage kaitsekork nagu näidatud pildil 2. Hoidke nõelakaitse korpusest ühe käega nii, et nõelaots on suunatud teist eemale ja te ei puuduta süstla kolvivart. Tõmmake teise käega nõelakork otse pealt ära. Pärast selle äravõtmist visake nõelakork bioloogiliselt ohtlike (teravate) esemete konteinerisse.
2. Te võite märgata väikest õhumulli süstlis. Teil ei ole vaja eemaldada õhku enne süstimist. Lahuse süstimine koos õhumulliga on ohutu
3. Süstal võib sisaldada rohkem vedelikku kui vaja. Arsti poolt määratud õige Accofil'i annuse määramiseks kasutage skaalat süstla silindril järgmiselt. Väljutage üleliigne vedelik surudes kolbi kuni numbrini (ml) süstlal, mis vastab arsti poolt määratud annusele.

4. Kontrollige uuesti, kas süstlas on õige Accofil'i annus.
5. Nüüd võite te süstlit kasutada.

Pilt 2

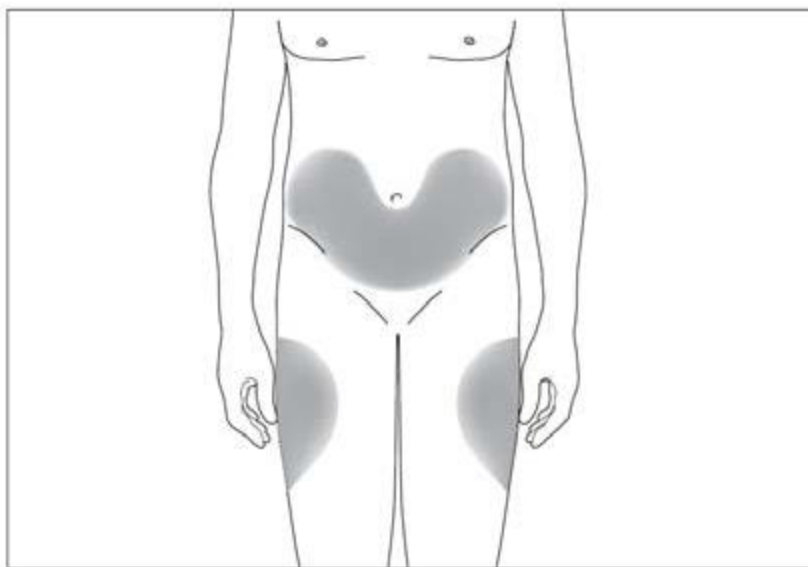


Kuhu tuleb ravimit süstida?

Endale süstimiseks sobivaimad kohad on:

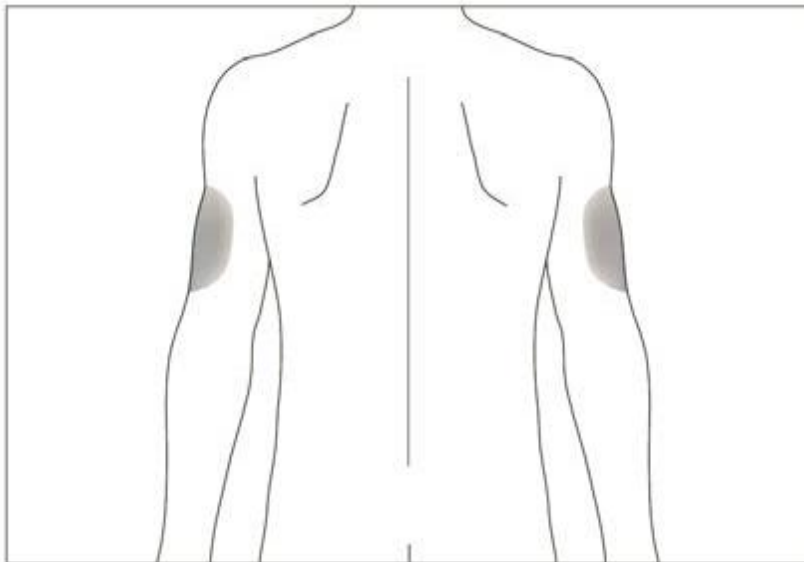
- reite eespind ja
- kõhupiirkond, välja arvatud naba ümbrus (vt pilt 3).

Pilt 3



Kui teid süstib keegi teine, võib süstimiseks kasutada ka õlavart (vt pilt 4).

Pilt 4



Parem on muuta iga päev süstek kohta, et üks koht ei muutuks valusaks.

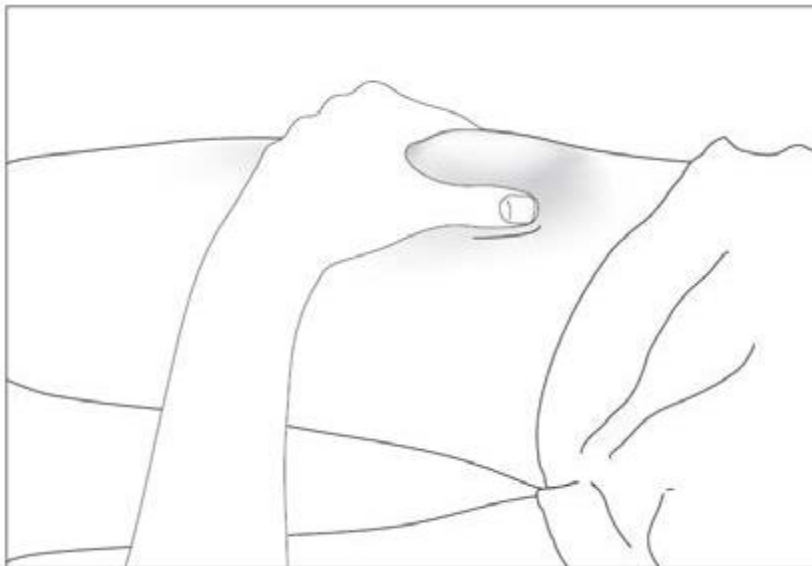
3. samm: nõela sisestamine

- Võtke ühe käega süstitaval kohal nahavoldist kergelt kinni;
- Teise käega sisestage nõel süstimise kohta, ilma süstla kolvivarre pead puudutamata (süstenurk 45...90 kraadi). (Vt pilt 6 ja 7).

Kuidas süstida?

Desinfitseerige süstekoht alkoholilapikesega ning võtke nahk ilma pigistamata põidla ja nimetissõrme vahele (vt pilt 5).

Pilt 5

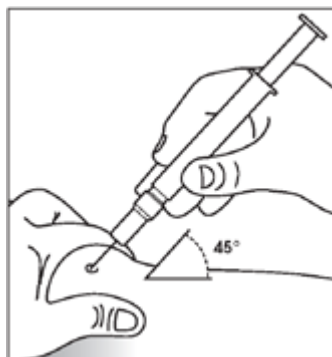


Süstel ilma nõelakaitseta.

- a. Viige nõel täielikult naha sisse, nagu näitas teile meditsiiniõde või arst (vt pilt 6).
- b. Tõmmake kolbi veidi, et kontrollida, et te pole torganud veresoonte. Kui näete süstlas verd, tõmmake nõel välja ja torgake see teise kohta.
- c. Hoidke nahka kogu aeg sõrmede vahel, suruge kolbi aeglaselt ja ühtlaselt, kuni kogu annus on süstitud ja kolbi ei saa enam kaugemale suruda. Ärge lõpetage kolvi surumist!

- d. Süstige ainult arsti poolt määratud annus.
- e. Pärast vedeliku süstimist eemaldage nõel, hoides kolbi surve all, ja laske nahk sõrmede vahelt lahti.
- f. Pange kasutatud süstel kasutatud süstalde konteinerisse. Kasutage iga süstlit ainult üheks süstiks.

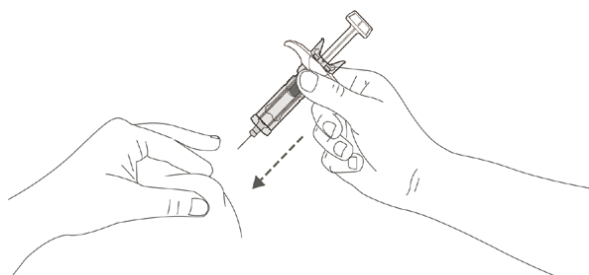
Pilt 6



Nõelakaitsega süstel

1. Suruge nõel täies ulatuses naha sisse, nagu meditsiiniõde või arst on näidanud.
2. Tõmmake süstlakolbi veidi tagasi, et kontrollida seda, et te ei tabanud veresoont. Kui süstlasse ilmub veri, eemaldage nõel ja süstige teise kohta.
3. Süstige ainult arsti poolt määratud annus vastavalt alltoodud juhenditele.

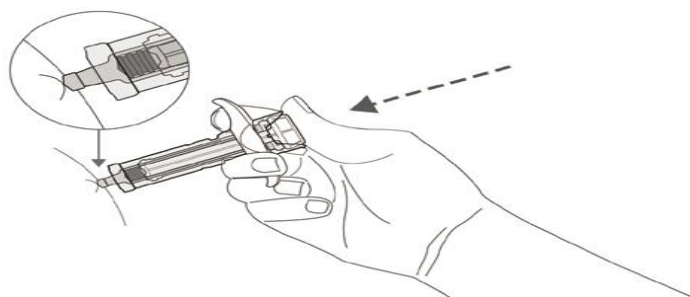
Pilt 7



4. samm: süstimine

Asetage põial süstlakolbi varre pea peale. Vajutage süstlakolvi vart ja **suruge** süstimise lõpus **tugevalt**, et tagada süstla täielik tühjenemine (vt pilt 8). Hoidke nahavoldist tugevalt kinni kuni süstimise lõpuni.

Pilt 8

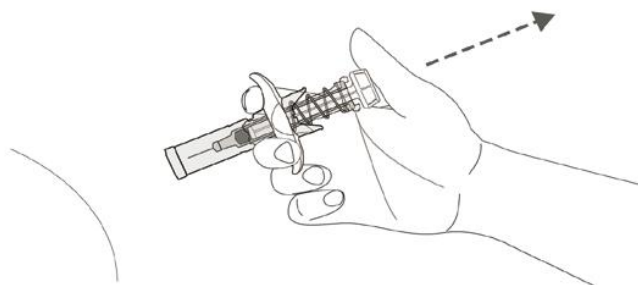


5. samm: nõelakaitse

Peale süstlakolvi varre lõpuni vajutamist aktiveerub nõelakaitse süsteem:

- Hoidke süstalt paigal ja võtke oma põial aeglaselt süstla kolvivarre pea pealt ära;
- Süstla kolvivars liigub koos teie põidlagaga üles ja vedru tõmbab nõela süstekohalt välja nõelakaitse sisse (vt pilt 9).

Pilt 9



Pidage meeles

Kui teil on raskusi, ärge kartke pöörduda abi või nõu saamiseks arsti või meditsiiniõe poole.

Kasutatud süstlite hävitamine

Nõelakaitse hoiab ära kasutusjärgsed nõelatorkevigastused, seega hävitamise eritingimusi ei ole. Hävitage nõelakaitsega süstlid vastavalt arstilt, meditsiiniõelt või apteekrilt saadud juhisteile.

Kui te kasutate Accofil'i rohkem, kui ette nähtud

Ärge suurendage arst poolt määratud annust. Kui te arvate, et olete süstinud Accofil'i rohkem, kui ette nähtud, võtke ühendust oma arsti või apteekriga niipea kui võimalik. Ärge süstige kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te unustate Accofil'i kasutada

Kui teil jäi süst tegemata või süstisite liiga vähe, võtke esimesel võimalusel ühendust oma arstiga. Ärge manustage kahekordset annust, et korvata unustatud süsti.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Ravi ajal **pöörduge viivitamatult oma arsti poole,**

- kui teil tekib allergiline reaktsioon, sh nõrkus, vererõhu langus, hingamisraskused, näo paistetuse (anafülaksia), nahalööve, sügelev lööve (nõgestõbi), näo, huulte, suu, keele või kõri paistetuse (angioödeem) ja hingeldus (düsfpnoe);
- kui te köhite või kui teil on palavik ja hingamisraskused (düsfpnoe), kuna see võib viidata ägeda respiratoorse distressi sündroomile (ARDS). Kui teil tekib neerukahjustus (glomerulonefriit). Filgrastiimi saavatel patsientidel on esinenud neerukahjustust. Võtke kohe ühendust oma arstiga, kui täheldate näo või pahklude paistetust, verd uriinis või pruuni värvusega uriini või märkate, et urineerite vähem kui tavaliselt;
- kui te tunnete valu vasakul ülakõhus, vasakul rinnakorvi all või õlas, sest tegemist võib olla põrnaprobleemiga [põrna suurenemine (splenomegalia) või põrnarebend];

- kui teil ravitakse raske kroonilist neutropeeniat ning teil ilmub uriini veri (hematuuria). Selle kõrvaltoime esinemisel või valgu tuvastamisel teie uriinis (proteinuuria) võib teie arst regulaarselt uriinianalüüse teha;
- kui teil ilmneb ükskõik milline alltoodud kõrvaltoimetest või nende kombinatsioon: paistetus või turse, mis võib olla seotud harvenenud urineerimisega; hingamisraskused; kõhu paistetus ja täiskõhutunne; üldine väsimustunne. Need sümptomid kujunevad tavaliselt välja väga kiiresti.

Need sümptomid võivad viidata esinevale seisundile, mida nimetatakse kapillaaride lekke sündroomiks. See põhjustab vere läbiimbumist teie keha väikestest veresoontest ning nõuab kohest arstiabi.

- kui teil esineb ükskõik milline alltoodud sümptomi kombinatsioon:
 - palavik või värisemine või suur külmatunne, kiire südamerütm, segasus või desorientatsioon, õhupuudus, väga tugev valu või ebamugavustunne ja külma higiga kaetud nahk või higine nahk.

Need võivad olla sepsiseks (kutsutakse ka veremürgituseks) nimetatava seisundi sümptomid, mis on raske infektsioon, millega kaasneb kogu keha põletikuvastane reaktsioon, mis võib olla eluohtlik ja vajab kiiret arstiabi;

Accofil'i kasutamisel esineb sageli valu lihastes või luudes (lihas-skeleti valu), mida saab leevendada tavaliste valuvaigistitega (analgeetikumid). Patsientidel, kellel teostatakse tüvirakkude või luuüdi siirdamist, võib esineda transplantaat-peremehe-vastu haigust (GvHD) – doonori rakud reageerivad transplantaati saava patsiendi rakkude vastu; haigusnähtude ja sümptomite hulka kuuluvad muuhulgas lööve peopesadel või jalataldadel ning haavandid suus, soolestikus, maksas, nahal või silmades, kopsudes, tupes ja liigestes.

Tervetel tüvirakkude doonoritel võib täheldada vere valgeliblede hulga suurenemist (leukotsütoos) ning trombotsüütide arvu vähenemist, mis vähendab vere hüübimisvõimet (trombotsütopeeniat). Teie arst jälgib neid toimeid.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st)

- oksendamine
- iiveldus
- ebatavaline juuste väljalangemine (alopeesia)
- väsimus
- seedetrakti limaskestast (ulatub suust pärakuni) valulikkus ja paistetus (limaskestast põletik)
- trombotsüütide arvu vähenemine, mis vähendab vere hüübimisvõimet (trombotsütopeeniat)
- vere punaliblede hulga vähenemine (aneemia)
- palavik (püreksia)
- peavalu
- kõhulahtisus

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni 1 inimest 10-st)

- kopsupõletik (bronhiit)
- ülemiste hingamisteede infektsioon
- kuseteede infektsioon
- isu vähenemine
- unehäired (unetus)
- pearinglus
- vähenenud tundlikkus, eriti nahas (hüpesteesia)
- käte või jalgade surisemine või tuimus (paresteesia)
- madal vererõhk (hüpotensioon)
- kõrge vererõhk (hüpertoonia)
- köha
- veriköha (hemoptüüs)

- valu suus ja kurgus (orofarüingeaalne valu)
- ninaverejooks (epistaksis)
- kõhukinnisus
- suuvalu
- maksa suurenemine (hepatomegalia)
- lööve
- naha punetus (erüteem)
- lihasspasm
- valu urineerimisel (düsuuria)
- valu rinnus
- valu
- üldine nõrkus (asteenia)
- üldine halb enesetunne
- käte ja jalgade turse (perifeerne turse)
- teatud ensüümide tõus veres
- muutused vereanalüüsides
- vereülekande järgne reaktsioon

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni 1 inimest 100-st)

- valgevereliblede arvu suurenemine (leukotsütoos)
- allergiline reaktsioon (ülitundlikkus)
- siirdatud luuüdi hülgamine (transplantaat-peremehe-vastu haigus)
- kõrge kusihahe sisaldus veres, mis võib põhjustada podagrat (hüperurikeemia) (kusihahe sisalduse tõus veres)
- maksakahjustus, mis on põhjustatud väikeste veenide blokeerumisest maksas (veno-oklusiivne haigus)
- kopsud ei funktsioneerigi nagu vaja põhjustades hingeldust (hingamispuudulikkus)
- turse ja/või vedelik kopsus (kopsuturse)
- kopsupõletik (interstitsiaalne kopsuhaigus)
- kõrvalekaldeid kopsude röntgenülevõttel (kopsu infiltratsioon)
- kopsuverejooks (pulmonaalne hemorraagia)
- hapniku puudulik imendumine kopsudes (hüpoksia)
- muhklik nahalööve (makulopapulaarne nahalööve)
- haigus, mis põhjustab luutiheduse vähenemist, muutes luud nõrgemaks, hapramaks ja kergesti murduvaks (osteoporoos)
- süstekoha reaktsioon

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni 1 inimest 1000-st)

- aordi (südamest organismi verd viiv suur veresoone) põletik; vt lõik 2
- tugev valu luudes, rindkeres, soolestikus või liigestes (sirprakulise aneemia kriis)
- äkiline eluohtlik allergiline reaktsioon (anafülaktiline reaktsioon)
- liigeste valulikkus ja paistetus, mis sarnaneb podagra (pseudopodagra)
- muutused selles, kuidas keha reguleerib vedeliku tasakaalu, mille tagajärjel võib tekkida paistetus (vedelikutasakaalu häired)
- naha veresoonte põletik (naha vaskuliit)
- plöömivärvi, nahapinnast kõrgemad valulikud haavandid jäsemetel, näol ja kaelal, millega kaasneb palavik (Sweeti sündroom)
- reumatoidartriidi süvenemine
- ebatavalised muutused uriinis
- luutiheduse vähenemine
- vererakkude moodustumine väljaspool luuüdi (ekstramedullaarne hematopoees).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Accofil'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja eeltäidetud süstlal pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Süstla tohib külmkapist välja võtta ja jätta toatemperatuurile (mitte üle 25°C) ühekordselt maksimaalselt 15 päevaks kõlblikkusaja piires. Pärast seda perioodi ei tohi ravimit enam külmkappi tagasi panna ja see tuleb hävitada.

Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge kasutage Accofil'i, kui täheldate hägusust või värvimuutust või osakesi selles.

Ärge asetage kaant oma kasutatud nõeltele tagasi, kuna te võite kogemata ennast vigastada. Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Accofil sisaldab

- Toimeaine on filgrastiim. Üks süstel sisaldab 48 miljonit ühikut (0,96 mg/ml) filgrastiimi 0,5 ml-s.
- Teised koostisosad on jää-äädikhape, naatriumhüdroksiid, sorbitool (E420), polüsorbaat 80 ja süstevesi.

Kuidas Accofil välja näeb ja pakendi sisu

Accofil on selge värvitu süste- või infusioonilahus eeltäidetud süstlas, süstli silindril on 1/40 trükitud märgised 0,1 ml kuni 1,0 ml ning on fikseeritud nõel. Iga eeltäidetud süstal sisaldab 0,5 ml lahust.

Accofil'i turustatakse pakendites, mis sisaldavad 1, 3, 5, 7 või 10 süstlit, mis on koos eelkinnitatud nõelakaitsega või ilma eelkinnitatud nõelakaitseta ja koos alkoholiga immutatud puhastuslapikestega või ilma.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Accord Healthcare Single Member S.A.,
64th Km National Road Athens Lamia, Schimatari,
32009, Kreeka

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL /
NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES

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

EL
Win Medica A.E.
Tel: +30 210 7488 821

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajale:

Accofil ei sisalda säilitusaineid. Mikrobioloogilise saastumise ärahoidmiseks on Accofil'i süstlid mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Juhuslik kokkupuude külmumistemperatuuridega kuni 48 tunni jooksul ei mõjuta Accofil'i stabiilsust. Kui kokkupuude on pikem, kui 48 tundi või vedelik on külmunud rohkem kui üks kord, siis Accofil'i EI TOHI kasutada.

Selleks, et parandada granulotsüütide kolooni stimuleeriva faktori jälgitavust, tuleb toote nimi (Accofil) ja partii number selgelt märkida patsiendi tervisekaarti.

Accofil'i ei tohi lahjendada naatriumkloriidi lahusega. Seda ravimit ei tohi segada teiste ravimitega, v.a allpool nimetatud ravimitega. Lahjendatud filgrastiim võib adsorbeeruda plastik- ja klaasmaterjalidel, v.a lahjendatult vastavalt alltoodud instruktsioonile.

Vajadusel võib Accofil'i lahjendada 5% glükoosilahusega. Lahjendamine lõpliku kontsentratsioonini alla 0,2 miljonit ühikut (2 mikrogrammi) ml ei ole ühelgi juhul soovitatav.

Lahust tuleb visuaalselt kontrollida enne kasutamist. Kasutada tohib ainult selgeid, ilma osakesteta lahuseid.

Kui filgrastiim on lahjendatud kontsentratsioonini alla 1,5 miljonit ühikut (15 mikrogrammi) ml kohta, tuleks lahusele lisada inimese seerumi albumiini (HSA) lõpliku kontsentratsioonini 2 mg/ml. Näide: kui 20 ml lõplikku süstelahust sisaldab filgrastiimi vähem kui 30 miljonit ühikut (300 mikrogrammi), peab sellele enne manustamist lisama 0,2 ml 200 mg/ml (20%) inimese albumiini lahust.

Kui ravimit lahjendada 5% glükoosilahusega, sobib Accofil klaasi ning mitmesuguste plastikmaterjalidega, sealhulgas PVC, polüolefiini (polüpropüleen ja polüetüleen) ja polüpropüleeniga.

Pärast lahjendamist:

Lahjendatud infusioonilahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus säilib 30 tundi temperatuuril 25°C±2°C. Mikrobioloogilisest seisukohast lähtudes tuleb ravim kasutada ära otsekohe. Kui lahust ei kasutata koheselt, vastutab kõlblikkusaja ja säilitamistingimuste eest enne kasutamist kasutaja ja see ei ületa

tavaliselt 30 tundi temperatuuril $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, välja arvatud juhul kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Nõelakaitsega süstli kasutamine

Nõelakaitse katab nõela pärast süstimist, et vältida nõelaga vigastuse teket. See ei mõjuta süstli tavapärasest kasutamist. Vajutage süstlakolbi ja **suruge** süstimise lõpus **tugevalt**, et tagada süstla täielik tühjenemine. Hoidke nahka tugevalt kuni süstimise lõpuni. Hoidke süstalt paigal ja võtke oma põial aeglaselt süstla kolvivarre pea pealt ära. Süstla kolvivars liigub koos teie põidlaga üles ja vedru tõmbab nõela süstekohalt välja nõelakaitse sisse.

Nõelakaitseta süstli kasutamine.

Manustada annus vastavalt tavapärasele kasutamise meetodile.

Süstlit ei tohi kasutada, kui see on kukkunud kõvale pinnale.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Accofil 12 MÜ/0,2 ml (0,6 mg/ml) süste-/infusioonilahus süstlis filgrastiim (*filgrastimum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Accofil ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Accofil'i kasutamist
3. Kuidas Accofil'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Accofil'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Accofil ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Accofil

Accofil on valgevereliblede kasvufaktor (granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor), mis kuulub tsütokiinideks nimetatavate ravimite rühma. Kasvufaktorid on valgud, mida toodetakse kehas, kuid ravimina kasutamiseks on neid võimalik valmistada ka biotehnoloogiliselt. Accofil stimuleerib luuüdi tootma rohkem valgevereliblesid.

Vere valgeliblede arv võib mitmel põhjusel väheneda (neutropeeniat) ja see muudab nakkushaigustega võitlemise teie kehale raskemaks. Accofil stimuleerib luuüdi kiiremini uusi valgeid vereliblesid tootma.

Accofil'i saab kasutada:

- vere valgeliblede arvu suurendamiseks pärast keemiaravi, et aidata ennetada nakkusi;
- vere valgeliblede arvu suurendamiseks pärast luuüdi siirdamist, et aidata ennetada nakkusi;
- enne suurte annustega keemiaravi, et panna luuüdi tootma rohkem tüvirakke, mida saab organismist koguda ja pärast ravi teile tagasi kanda. Neid saab võtta teilt või doonorilt. Tüvirakud lähevad siis tagasi luuüdissse ja toodavad vererakke;
- vere valgeliblede arvu suurendamiseks, kui te põete raskekujulist kroonilist neutropeeniat, et aidata ennetada nakkusi;
- kauglearenenud HIV-infektsiooniga patsientidel, et aidata vähendada nakkuste ohtu.

2. Mida on vaja teada enne Accofil'i kasutamist

Accofil'i ei tohi kasutada

- kui olete filgrastiimi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Accofil'i kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Enne ravi alustamist teavitage oma arsti, kui

- teil on sirprakuline aneemia, Accofil võib põhjustada sirprakulist kriisi;
- teil on osteoporoos (luuhaigus).

Palun rääkige oma arstile kohe, kui ravi ajal Accofil'iga:

- teil tekib valu vasakul ülakõhus, valu vasakul rinnakorvis või vasaku õla tipus (need võivad olla suurenenud põrna (splenomegalia) või isegi põrna rebenemise sümptomid);
- teil tekib ebatavaline veritsemine või verevalumid (need võivad olla trombotsüütide arvu languse (trombotsütopeenia) sümptomid), kus vere hüübimise võime on vähenenud;
- teil tekivad ootamatud allergianähud nagu lööve, sügelus või nõgestõbi; näo, huulte, keele või teiste kehaosade paistetus; õhupuudus, vilistav hingamine või hingamisraskus, sest need võivad olla raske allergilise reaktsiooni nähud (ülitundlikkus);
- teil esineb näo või pahklude paistetus, veri uriinis, pruunikas uriin või kui te märkate, et urineerite vähem kui tavaliselt (glomerulonefriit);
- teil tekivad aordi (südamest organismi verd viiv suur veresoon) põletiku sümptomid, mida on harvadel juhtudel esinenud vähipatsientidel ja tervetel doonoritel. Sümptomite hulka võivad kuuluda palavik, kõhuvalu, halb enesetunne, seljavalu ja põletikumarkerite suurenemine. Kui teil esineb neid sümptomeid, rääkige sellest oma arstile.

Ravivastuse kadumine filgrastiimile

Kui teil kaob ravivastus ravile filgrastiimiga või see ei püsi, uurib teie arst selle põhjusi, k.a seda, kas teil on tekkinud antikehad, mis neutraliseerivad filgrastiimi toime.

Teie arst võib pidada vajalikuks teie hoolikat jälgimist, vt infolehe lõik 4.

Kui te olete raskekujulist kroonilist neutropeeniat põdev patsient, võib teil olla verevähi (leukeemia, müelodüsplastiline sündroom (MDS)) tekkimise risk. Te peate arstiga rääkima oma verevähi tekkimise riskidest ja analüüsides, mida tuleb teha. Kui teil tekib verevähk või on selle tekkimine tõenäoline, ei tohi te Accofil'i kasutada, v.a juhul, kui arst nii ütleb.

Kui olete tüvirakkude doonor, peate olema vanusevahemikus 16...60 aastat.

Eriline hoolsus on vajalik teiste preparaatide puhul, mis stimuleerivad valgeliblesid.

Accofil on üks preparaatide grupid, mis stimuleerivad valgeliblede tootmist. Teie tervishoiutöötaja peab alati üles märkima konkreetse preparaadi, mida te kasutate.

Muud ravimid ja Accofil

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Accofil'i ei ole uuritud rasedatel ega imetavatel naistel.

Accofil'i ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal.

Tähtis on öelda arstile, kui:

- olete rase või toidate last rinnaga;
- arvate, et võite olla rase;
- planeerite rasestuda.

Palun teavitage oma arsti, kui te rasestute ravi ajal Accofil'iga.

Kui te kasutate Accofil'i, peate imetamise lõpetama, kui arst ei ole määranud teisiti.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Accofil võib kergelt mõjutada teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. See ravim võib põhjustada peeringlust. On soovitatav oodata ja vaadata, kuidas te tunnete ennast pärast Accofil'i saamist ja enne auto juhtimist või masinate käsitlemist.

Accofil sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

Accofil sisaldab sorbitooli

See ravim sisaldab 50 mg sorbitooli ühes milliliitris. Sorbitool on fruktoosi allikas. Kui teil (või teie lapsel) on pärilik harvaesinev fruktoositalumatus, ei tohi teie (või teie laps) seda ravimit kasutada. Päriliku fruktoositalumatusega patsientide organism ei suuda lagundada fruktoosi. See võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid.

Enne ravimi kasutamist teavitage oma arsti, kui teil (või teie lapsel) esineb pärilik fruktoositalumatus või kui teie (või teie laps) ei saa enam taluda magusaid toiduaineid või jooke, sest esinevad iiveldus, oksendamine või ebameeldivad nähud, nt puhitustunne, kõhukrambid või kõhulahtisus. Naturaalse kummi (lateksi) allergia. Süstli nõelakate sisaldab kuiva naturaalselt kummi (lateksi derivaat), mis võib põhjustada rasket allergilist reaktsiooni.

3. Kuidas Accofil'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kuidas Accofil'i manustatakse ja kui palju ma pean seda võtma?

Accofil'i manustatakse üldjuhul igapäevase süstena otse nahaalustesse kudedesse (subkutaanne süste). Seda võib manustada ka igapäevase aeglase veenisüstina (intravenoosne infusioon). Tavaannus varieerub sõltuvalt teie haigusest ja kehakaalust. Teie arst annab teile teada, kui palju te peate Accofil'i võtma.

Patsiendid, kellele siiratakse keemiaravi järgselt luuüdi:

Tavaliselt manustatakse Accofil'i esimene annus vähemalt 24 tundi pärast keemiaravi ja vähemalt 24 tundi pärast luuüdi siirdamist.

Teid või teie hooldajaid saab õpetada tegema nahaaluseid süsteid, nii et saate jätkata ravi kodus. Kuid te ei tohi proovida seda teha enne, kui tervishoiutöötaja on teid nõuetekohaselt koolitanud.

Kui kaua peab Accofil'i kasutama?

Te peate kasutama Accofil'i, kuni teie vere valgeliblede arv on normaliseerunud. Vere valgeliblede arvu jälgimiseks tehakse regulaarselt vereproove. Arst määrab Accofil'i ravi kestuse.

Kasutamine lastel

Accofil'i kasutatakse lastel, kes saavad keemiaravi või kelle vere valgeliblede arv on väga väike (neutropeenid). Annustamine keemiaravi saavatel lastel on samasugune kui täiskasvanutel.

Teave ravimi ise süstimise kohta

See lõik sisaldab teavet selle kohta, kuidas endale Accofil'i ise süstida. Tähtis on mitte püüda ravimit ise süstida enne, kui te olete saanud arstilt või meditsiiniõelt vastava ettevalmistuse. Kui te ei ole ise süstimise suhtes kindel või teil on küsimusi, palun pöörduge abi saamiseks arsti või meditsiiniõe poole.

Kuidas Accofil'i endale ise süstida?

Te peate ravimit süstima nahaalusesse koesse. Seda nimetatakse nahaaluseks ehk subkutaanseks süsteks.

Süstima peab iga päev ligikaudu samal kellaajal.

Vajalikud vahendid

Endale nahaaluse süste tegemiseks vajate te:

- Accofil'i süstel;
- Alkoholiga immutatud puhastuslapikeseid või muud taolised.

Mida tuleb teha enne Accofil'i nahaalust süstimist?

Veenduge, et nõela kate jääb süstlale kuni ajani, mil hakkate ennast süstima.

- a. Võtke Accofil'i süstel külmkapist välja.
- b. Kontrollige kõlblikkusaega süstli sildil (EXP). Ärge kasutage ravimit, kui sildile märgitud kuu viimane päev on möödas, või kui seda on hoitud väljaspool külmkappi rohkem kui 15 päeva või kui ravimi kasutamise tähtaeg on muul viisil läbi.
- c. Kontrollige Accofil'i väljanägemist. See peab olema selge ja värvitu vedelik. Kui selles on osakesi, ei tohi te seda kasutada.
- d. Et süstimine oleks mugavam, laske süstlil 30 minutit seista, et see saavutaks toatemperatuuri, või hoidke seda mõned minutid ettevaatlikult käes. Ärge soojendage Accofil'i muul viisil (näiteks **ärge** pange seda mikrolaineahju või kuuma vette).
- e. **Peske korralikult käed.**
- f. Leidke mugav, hästi valgustatud koht ja pange kõik vajalik käeulatusse valmis (Accofil'i süstel ja alkoholilapikese).

Kuidas Accofil'i süstimine ette valmistada?

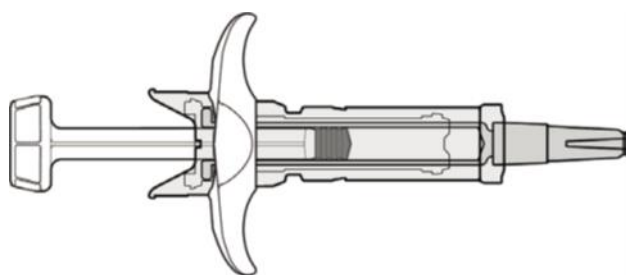
Enne Accofil'i süstimist peate tegema järgmist:

Süstlit ei tohi kasutada, kui see on kukkunud kõvale pinnale.

1. samm: kontrollige süstlasüsteemi rikkumatust

Veenduge, et süstlasüsteem on vigastamata/mitte kahjustatud. Ärge kasutage toodet, kui märkate, et see on kahjustatud (süstal või süstla nõelakaitse on katki), süstla osad on lõtvunud või nõelakaitse on enne kasutamist kaitseasendis, nagu näidatud pildil 9, kuna see näitab, et süstalt on juba kasutatud. Toodet ei tohi kasutada, kui see ei vasta pildile 1. Sellisel juhul visake süstal bioloogiliselt ohtlike (teravate) esemete konteinerisse.

Pilt 1

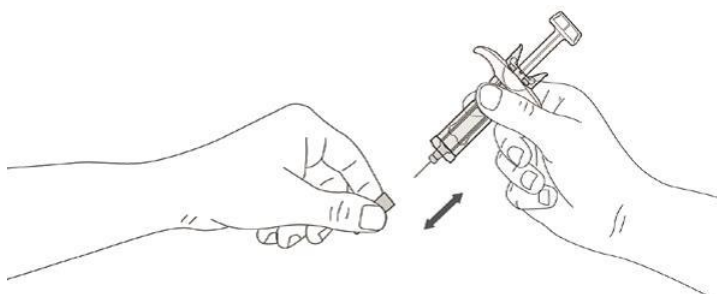


2. samm: eemaldage nõela kaitsekork

1. Eemaldage kaitsekork nagu näidatud pildil 2. Hoidke nõelakaitse korpusest ühe käega nii, et nõelaots on suunatud teist eemale ja te ei puuduta süstla kolvivart. Tõmmake teise käega nõelakork otse pealt ära. Pärast selle äravõtmist visake nõelakork bioloogiliselt ohtlike (teravate) esemete konteinerisse.
2. Te võite märgata väikest õhumulli süstlis. Teil ei ole vaja eemaldada õhku enne süstimist. Lahuse süstimine koos õhumulliga on ohutu.
3. Süstal võib sisaldada rohkem vedelikku kui vaja. Arsti poolt määratud õige Accofil'i annuse määramiseks kasutage skaalat süstla silindril järgmiselt. Väljutage üleliigne vedelik surudes kolbi kuni numbrini (ml) süstlal, mis vastab arsti poolt määratud annusele.

4. Kontrollige uuesti, kas süstlas on õige Accofil'i annus.
5. Nüüd võite te süstlit kasutada.

Pilt 2

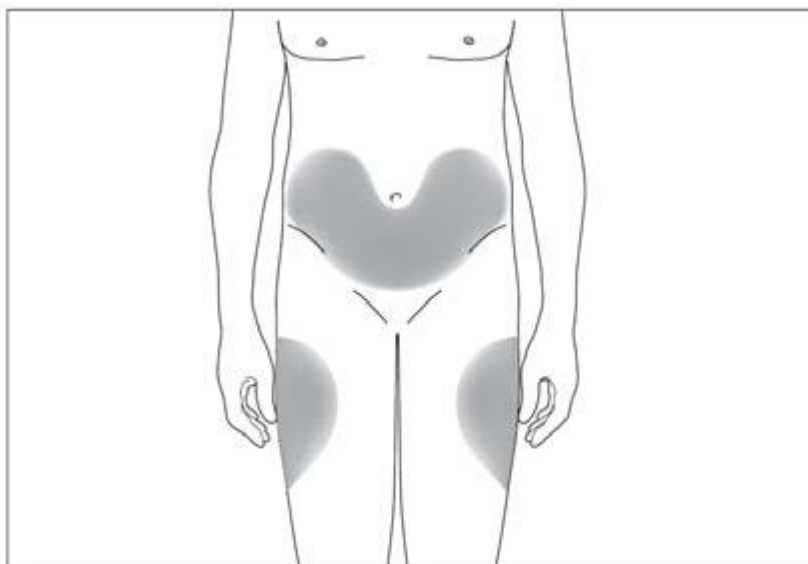


Kuhu tuleb ravimit süstida?

Endale süstimiseks sobivaimad kohad on:

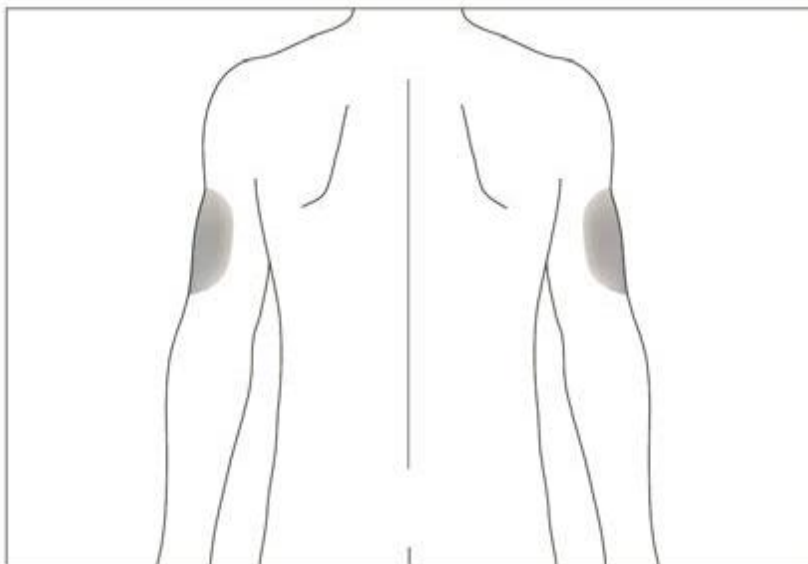
- reite eespind ja
- kõhupiirkond, välja arvatud naba ümbrus (vt pilt 3).

Pilt 3



Kui teid süstib keegi teine, võib süstimiseks kasutada ka õlavart (vt pilt 4).

Pilt 4



Parem on muuta iga päev süstekohta, et üks koht ei muutuks valusaks.

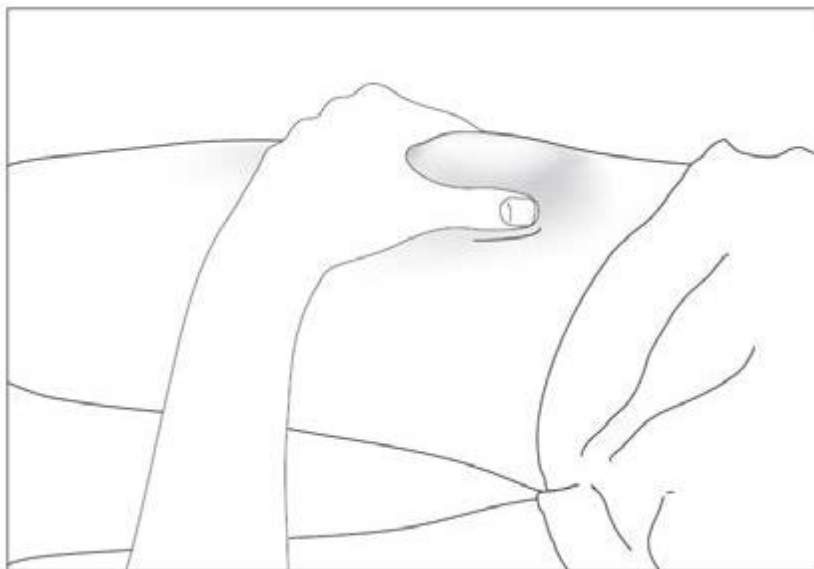
3. samm: nõela sisestamine

- Võtke ühe käega süstitaval kohal nahavoldist kergelt kinni;
- Teise käega sisestage nõel süstimise kohta, ilma süstla kolvivarre pead puudutamata (süstenurk 45...90 kraadi). (Vt pilt 6 ja 7).

Kuidas süstida?

Desinfitseerige süstekoht alkoholilapikesega ning võtke nahk ilma pigistamata pöidla ja nimetissõrme vahele (vt pilt 5).

Pilt 5

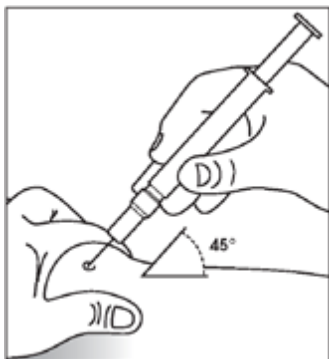


Süstel ilma nõelakaitseta.

- a. Viige nõel täielikult naha sisse, nagu näitas teile meditsiiniõde või arst (vt pilt 6).
- b. Tõmmake kolbi veidi, et kontrollida, et te pole torganud veresoonte. Kui näete süstlas verd, tõmmake nõel välja ja torgake see teise kohta.
- c. Hoidke nahka kogu aeg sõrmede vahel, suruge kolbi aeglaselt ja ühtlaselt, kuni kogu annus on süstitud ja kolbi ei saa enam kaugemale suruda. Ärge lõpetage kolvi surumist.
- d. Süstige ainult arsti poolt määratud annus.

- e. Pärast vedeliku süstimist eemaldage nõel, hoides kolbi surve all, ja laske nahk sõrmede vahelt lahti.
- f. Pange kasutatud süstel kasutatud süstalde konteinerisse. Kasutage iga süstlit ainult üheks süstiks.

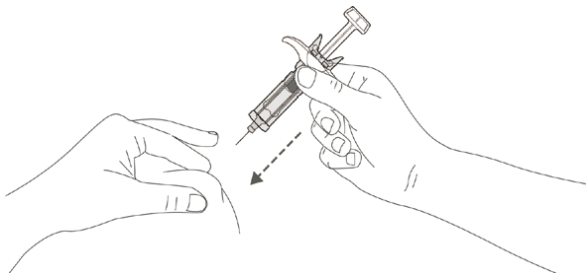
Pilt 6



Nõelakaitsega süstel

1. Suruge nõel täies ulatuses naha sisse, nagu meditsiiniõde või arst on näidanud.
2. Tõmmake süstlakolbi veidi tagasi, et kontrollida seda, et te ei tabanud veresoont. Kui süstlasse ilmub veri, eemaldage nõel ja süstige teise kohta.
3. Süstige ainult arsti poolt määratud annus vastavalt alltoodud juhenditele.

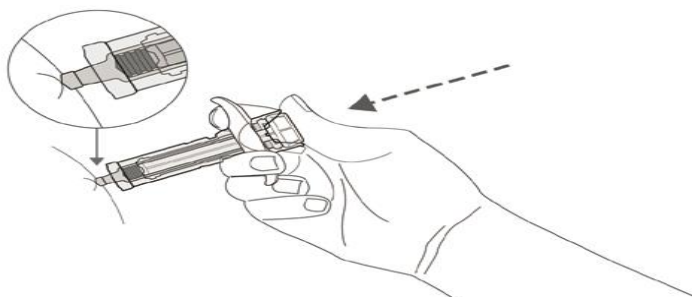
Pilt 7



4. samm: süstimine

Asetage põial süstlakolbi varre pea peale. Vajutage süstlakolvi vart ja **suruge** süstimise lõpus **tugevalt**, et tagada süstla täielik tühjenemine (vt pilt 8). Hoidke nahavoldist tugevalt kinni kuni süstimise lõpuni.

Pilt 8

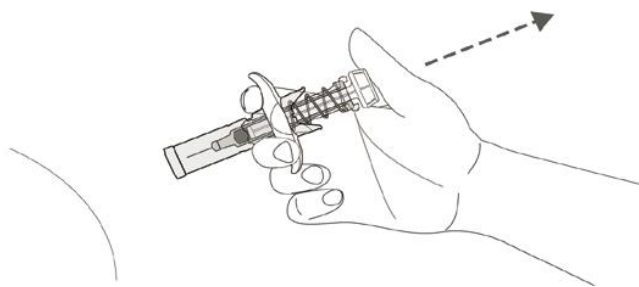


5. samm: nõelakaitse

Peale süstlakolvi varre lõpuni vajutamist aktiveerub nõelakaitse süsteem:

- Hoidke süstalt paigal ja võtke oma põial aeglaselt süstla kolvivarre pea pealt ära;
- Süstla kolvivars liigub koos teie pöidlaga üles ja vedru tõmbab nõela süstekohalt välja nõelakaitse sisse (vt pilt 9).

Pilt 9



Pidage meeles

Kui teil on raskusi, ärge kartke pöörduda abi või nõu saamiseks arsti või meditsiiniõe poole.

Kasutatud süstlite hävitamine

Nõelakaitse hoiab ära kasutusjärgsed nõelatorkevigastused, seega hävitamise eritingimusi ei ole. Hävitage nõelakaitsega süstlid vastavalt arstilt, meditsiiniõelt või apteekrilt saadud juhistelet.

Kui te kasutate Accofil'i rohkem, kui ette nähtud

Ärge suurendage arst poolt määratud annust. Kui te arvate, et olete süstinud Accofil'i rohkem, kui ette nähtud, võtke ühendust oma arsti või apteekriga niipea kui võimalik. Ärge süstige kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te unustate Accofil'i kasutada

Kui teil jäi süst tegemata või süstisite liiga vähe, võtke esimesel võimalusel ühendust oma arstiga. Ärge manustage kahekordset annust, et korvata unustatud süsti.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Ravi ajal **pöörduge viivitamatult oma arsti poole,**

- kui teil tekib allergiline reaktsioon, sh nõrkus, vererõhu langus, hingamisraskused, näo paistetus (anafülaksia), nahalööve, sügelev lööve (nõgestõbi), näo, huulte, suu, keele või kõri paistetus (angioödeem) ja hingeldus (düspnoe);
- kui te kõhite või kui teil on palavik ja hingamisraskused (düspnoe), kuna see võib viidata ägeda respiratoorse distressi sündroomile (ARDS). kui teil tekib neerukahjustus (glomerulonefriit). Filgrastiimi saavatel patsientidel on esinenud neerukahjustust. Võtke kohe ühendust oma arstiga, kui täheldate näo või pahklude paistetust, verd uriinis või pruuni värvusega uriini või märkate, et urineerite vähem kui tavaliselt;
- kui te tunnete valu vasakul ülakõhus, vasakul rinnakorvi all või õlas, sest tegemist võib olla põrnaprobleemiga [põrna suurenemine (splenomegalia) või põrnarebend];
- kui teil ravitakse rasket kroonilist neutropeeniat ning teil ilmub uriini veri (hematuuria). Selle kõrvaltoime esinemisel või valgu tuvastamisel teie uriinis (proteinuuria) võib teie arst regulaarselt uriinianalüüse teha;

- kui teil ilmneb ükskõik milline alltoodud kõrvaltoimetest või nende kombinatsioon: paistetused või turse, mis võib olla seotud harvenenud urineerimisega; hingamisraskused; kõhu paistetused ja täiskõhutunne; üldine väsimustunne. Need sümptomid kujunevad tavaliselt välja väga kiiresti.

Need sümptomid võivad viidata esinevale seisundile, mida nimetatakse kapillaaride lekkete sündroomiks. See põhjustab vere läbiimbumist teie keha väikestest veresoontest ning nõuab kohest arstiabi.

- kui teil esineb ükskõik milline alltoodud sümptomi kombinatsioon:
 - palavik või värisemine või suur külmavõõr, kiire südamerütm, segasus või desorientatsioon, õhupuudus, väga tugev valu või ebamugavustunne ja külma higiga kaetud nahk või higine nahk.

Need võivad olla sepsiseks (kutsutakse ka veremürgituseks) nimetatava seisundi sümptomid, mis on raske infektsioon, millega kaasneb kogu keha põletikuvastane reaktsioon, mis võib olla eluohtlik ja vajab kiiret arstiabi.

Accofil'i kasutamisel esineb sageli valu lihastes või luudes (lihas-skeleti valu), mida saab leevendada tavaliste valuvaigistitega (analgeetikumid). Patsientidel, kellel teostatakse tüvirakkude või luuüdi siirdamist, võib esineda transplantaat-peremehe-vastu haigust (GvHD) – doonori rakud reageerivad transplantaati saava patsiendi rakkude vastu; haigusnähtude ja sümptomite hulka kuuluvad muuhulgas lööve peopesadel või jalataldadel ning haavandid suus, soolestikus, maksas, nahal või silmades, kopsudes, tupes ja liigestes.

Tervetel tüvirakkude doonoritel võib täheldada vere valgeliblede hulga suurenemist (leukotsütoos) ning trombotsüütide arvu vähenemist, mis vähendab vere hüübimisvõimet (trombotsütopeeniat). Teie arst jälgib neid toimeid.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st)

- oksendamine
- iiveldus
- ebatavaline juuste väljalangemine (alopecia)
- väsimus
- seedetrakti limaskestast (ulatub suust pärakuni) valulikkus ja paistetused (limaskestast põletik)
- trombotsüütide arvu vähenemine, mis vähendab vere hüübimisvõimet (trombotsütopeeniat)
- vere punaliblede hulga vähenemine (aneemia)
- palavik (pürexia)
- peavalu
- kõhulahtisus

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni 1 inimest 10-st)

- kopsupõletik (bronhiit)
- ülemiste hingamisteede infektsioon
- kuseteede infektsioon
- isu vähenemine
- unehäired (unetus)
- pearinglus
- vähenenud tundlikkus, eriti nahas (hüpesteesia)
- käte või jalgade surisemine või tuimus (paresteesia)
- madal vererõhk (hüpotensioon)
- kõrge vererõhk (hüpertoonia)
- köha
- veriköha (hemoptüüs)
- valu suus ja kurgus (orofarüingeaalne valu)
- ninaverejooks (epistaksis)
- kõhukinnisus

- suuvalu
- maksa suurenemine (hepatomegalia)
- lööve
- naha punetus (erüteem)
- lihasspasm
- valu urineerimisel (düsuuria)
- valu rinnus
- valu
- üldine nõrkus (asteenia)
- üldine halb enesetunne
- käte ja jalgade turse (perifeerne turse)
- teatud ensüümide tõus veres
- muutused vereanalüüsides
- vereülekande järgne reaktsioon

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni 1 inimest 100-st)

- valgevereliblede arvu suurenemine (leukotsütoos)
- allergiline reaktsioon (ülitundlikkus)
- siirdatud luuüdi hülgamine (transplantaat-peremehe-vastu haigus)
- kõrge kusihaape sisaldus veres, mis võib põhjustada podagrat (hüperurikeemia) (kusihaape sisalduse tõus veres)
- maksakahjustus, mis on põhjustatud väikeste veenide blokeerumisest maksas (veno-oklusiivne haigus)
- kopsud ei funktsioneerigi nagu vaja, põhjustades hingeldust (hingamispuudulikkus)
- turse ja/või vedelik kopsus (kopsuturse)
- kopsupõletik (interstitsiaalne kopsuhaigus)
- kõrvalekalded kopsude röntgenülevõttel (kopsu infiltratsioon)
- kopsuverejooks (pulmonaalne hemorraagia)
- hapniku puudulik imendumine kopsudes (hüpoksia)
- muhklik nahalööve (makulopapulaarne nahalööve)
- haigus, mis põhjustab luutiheduse vähenemist, muutes luud nõrgemaks, hapramaks ja kergesti murduvaks (osteoporoos)
- süstekoha reaktsioon

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni 1 inimest 1000-st)

- aordi (südamest organismi verd viiv suur veresoone) põletik; vt lõik 2
- tugev valu luudes, rindkeres, soolestikus või liigestes (sirprakulise aneemia kriis)
- äkiline eluohtlik allergiline reaktsioon (anafülaktiline reaktsioon)
- liigeste valulikkus ja paistetus, mis sarnaneb podagra (pseudopodagra)
- muutused selles, kuidas keha reguleerib vedeliku tasakaalu, mille tagajärjel võib tekkida paistetus (vedelikutasakaalu häired)
- naha veresoonte põletik (naha vaskuliit)
- ploomivärvi, nahapinnast kõrgemad valulikud haavandid jäsemetel, näol ja kaelal, millega kaasneb palavik (Sweeti sündroom)
- reumatoidartriidi süvenemine
- ebataavalised muutused uriinis
- luutiheduse vähenemine
- vererakkude moodustumine väljaspool luuüdi (ekstramedullaarne hematopoees)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Accofil'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja eeltäidetud süstlal pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Süstla tohib külmkapist välja võtta ja jätta toatemperatuurile (mitte üle 25°C) ühekordselt maksimaalselt 15 päevaks kõlblikkusaja piires. Pärast seda perioodi ei tohi ravimit enam külmkappi tagasi panna ja see tuleb hävitada.

Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge kasutage Accofil'i, kui täheldate hägusust või värvimuutust või osakesi selles.

Ärge asetage kaant oma kasutatud nõeltele tagasi, kuna te võite kogemata ennast vigastada. Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Accofil sisaldab

- Toimeaine on filgrastiim. Üks süstel sisaldab 12 miljonit ühikut (120 mikrogrammi) filgrastiimi 0,2 ml-s, mis vastab 0,6 mg/ml.
- Teised koostisosad on jää-äädikhape, naatriumhüdroksiid, sorbitool (E420), polüsorbaat 80 ja süstevesi.

Kuidas Accofil välja näeb ja pakendi sisu

Accofil on selge värvitu süste- või infusioonilahus eeltäidetud süstlas, süstli silindril on 1/40 trükitud märgised 0,1 ml kuni 1,0 ml ning on fikseeritud nõel. Iga eeltäidetud süstal sisaldab 0,2 ml lahust.

Accofil'i turustatakse pakendites, mis sisaldavad 1, 3, 5, 7 või 10 süstlit, mis on koos eelkinnitatud nõelakaitsega või ilma eelkinnitatud nõelakaitseta ja koos alkoholiga immutatud puhastuslapikestega või ilma.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Accord Healthcare Single Member S.A.,
64th Km National Road Athens Lamia, Schimatari,
32009, Kreeka

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica A.E.

Tel: +30 210 7488 821

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajale:

Accofil ei sisalda säilitusaineid. Mikrobioloogilise saastumise ärahoidmiseks on Accofil'i süstlid mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Juhuslik kokkupuude külmumistemperatuuridega kuni 48 tunni jooksul ei mõjuta Accofil'i stabiilsust. Kui kokkupuude on pikem, kui 48 tundi või vedelik on külmunud rohkem kui üks kord, siis Accofil'i EI TOHI kasutada.

Selleks, et parandada granulotsüütide kolooni stimuleeriva faktori jälgitavust, tuleb toote nimi (Accofil) ja partii number selgelt märkida patsiendi tervisekaarti.

Accofil'i ei tohi lahjendada naatriumkloriidi lahusega. Seda ravimit ei tohi segada teiste ravimitega, v.a allpool nimetatud ravimitega. Lahjendatud filgrastiim võib adsorbeeruda plastik- ja klaasmaterjalidel, v.a lahjendatult vastavalt alltoodud instruktsioonile.

Vajadusel võib Accofil'i lahjendada 5% glükoosilahusega. Lahjendamine lõpliku kontsentratsioonini alla 0,2 miljonit ühikut (2 mikrogrammi) ml ei ole ühelgi juhul soovitatav.

Lahust tuleb visuaalselt kontrollida enne kasutamist. Kasutada tohib ainult selgeid, ilma osakesteta lahuseid.

Kui filgrastiim on lahjendatud kontsentratsioonini alla 1,5 miljonit ühikut (15 mikrogrammi) ml kohta, tuleks lahusele lisada inimese seerumi albumiini (HSA) lõpliku kontsentratsioonini 2 mg/ml. Näide: kui 20 ml lõplikku süstelahust sisaldab filgrastiimi vähem kui 30 miljonit ühikut (300 mikrogrammi), peab sellele enne manustamist lisama 0,2 ml 200 mg/ml (20%) inimese albumiini lahust. Kui ravimit lahjendada 5% glükoosilahusega, sobib Accofil klaasi ning mitmesuguste plastikmaterjalidega, sealhulgas PVC, polüolefiini (polüpropüleen ja polüetüleen) ja polüpropüleeniga.

Pärast lahjendamist:

Lahjendatud infusioonilahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus säilib 30 tundi temperatuuril 25°C±2°C. Mikrobioloogilisest seisukohast lähtudes tuleb ravim kasutada ära otsekohe.

Kui lahust ei kasutata kohe, vastutab kõlblikkusaja ja säilitamistingimuste eest enne kasutamist kasutaja ja see ei ületa tavaliselt 30 tundi temperatuuril 25°C±2°C, välja arvatud juhul kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Nõelakaitsega süstli kasutamine

Nõelakaitse katab nõela pärast süstimist, et vältida nõelaga vigastuse teket. See ei mõjuta süstli tavapärasest kasutamist. Vajutage süstlakolbi ja **suruge** süstimise lõpus **tugevalt**, et tagada süstla täielik tühjenemine. Hoidke nahka tugevalt kuni süstimise lõpuni. Hoidke süstalt paigal ja võtke oma põial aeglaselt süstla kolvivarre pea pealt ära. Süstla kolvivars liigub koos teie põidlaga üles ja vedru tõmbab nõela süstekohalt välja nõelakaitse sisse.

Nõelakaitseta süstli kasutamine.

Manustada annus vastavalt tavapärasele kasutamise meetodile.

Süstlit ei tohi kasutada, kui see on kukkunud kõvale pinnale.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Accofil 70 MÜ/0,73 ml (0,96 mg/ml) süste-/infusioonilahus süstlis filgrastiim (*filgrastimum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Accofil ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Accofil'i kasutamist
3. Kuidas Accofil'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Accofil'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Accofil ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Accofil

Accofil on valgevereliblede kasvufaktor (granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor), mis kuulub tsütokiinideks nimetatavate ravimite rühma. Kasvufaktorid on valgud, mida toodetakse kehas, kuid ravimina kasutamiseks on neid võimalik valmistada ka biotehnoloogiliselt. Accofil stimuleerib luuüdi tootma rohkem valgevereliblesid.

Vere valgeliblede arv võib mitmel põhjusel väheneda (neutropeeniat) ja see muudab nakkushaigustega võitlemise teie kehale raskemaks. Accofil stimuleerib luuüdi kiiremini uusi valgeid vereliblesid tootma.

Accofil'i saab kasutada:

- vere valgeliblede arvu suurendamiseks pärast keemiaravi, et aidata ennetada nakkusi;
- vere valgeliblede arvu suurendamiseks pärast luuüdi siirdamist, et aidata ennetada nakkusi;
- enne suurte annustega keemiaravi, et panna luuüdi tootma rohkem tüvirakke, mida saab organismist koguda ja pärast ravi teile tagasi kanda. Neid saab võtta teilt või doonorilt. Tüvirakud lähevad siis tagasi luuüdissse ja toodavad vererakke;
- vere valgeliblede arvu suurendamiseks, kui te põete raskekujulist kroonilist neutropeeniat, et aidata ennetada nakkusi;
- kauglearenenud HIV-infektsiooniga patsientidel, et aidata vähendada nakkuste ohtu.

2. Mida on vaja teada enne Accofil'i kasutamist

Accofil'i ei tohi kasutada

- kui olete filgrastiimi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Accofil'i kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Enne ravi alustamist teavitage oma arsti, kui

- teil on sirprakuline aneemia, Accofil võib põhjustada sirprakulist kriisi;
- teil on osteoporoos (luuhaigus).

Palun rääkige oma arstile kohe, kui ravi ajal Accofil'iga

- teil tekib valu vasakul ülakõhus, valu vasakul all rinnakorvis või vasaku õla tipus (need võivad olla suurenenud põrna (splenomegalia) või isegi põrna rebenemise sümptomid);
- teil tekib ebatavaline veritsemine või verevalumid (need võivad olla trombotsüütide arvu languse (trombotsütopeenia) sümptomid), kus vere hüübimise võime on vähenenud;
- teil tekivad ootamatud allergianähud nagu lööve, sügelus või nõgestõbi; näo, huulte, keele või teiste kehaosade paistetus; õhupuudus, vilistav hingamine või hingamisraskus, sest need võivad olla raske allergilise reaktsiooni nähud (ülitundlikkus);
- teil esineb näo või pahklude paistetus, veri uriinis, pruunikas uriin või kui te märkate, et urineerite vähem kui tavaliselt (glomerulonefriit);
- teil tekivad aordi (südamest organismi verd viiva suure veresoone) põletiku sümptomid, mida on harvadel juhtudel esinenud vähipatsientidel ja tervetel doonoritel. Sümptomite hulka võivad kuuluda palavik, kõhuvalu, halb enesetunne, seljavalu ja põletikumarkerite suurenemine. Kui teil esineb neid sümptomeid, rääkige sellest oma arstile.

Ravivastuse kadumine filgrastiimile

Kui teil kaob ravivastus ravile filgrastiimiga või see ei püsi, uurib teie arst selle põhjusi, k.a seda, kas teil on tekkinud antikehad, mis neutraliseerivad filgrastiimi toime.

Teie arst võib pidada vajalikuks teie hoolikat jälgimist, vt infolehe lõik 4.

Kui te olete raskekujulist kroonilist neutropeeniat põdev patsient, võib teil olla verevähi (leukeemia, müelodüsplastiline sündroom (MDS)) tekkimise risk. Te peate arstiga rääkima oma verevähi tekkimise riskidest ja analüüsides, mida tuleb teha. Kui teil tekib verevähk või on selle tekkimine tõenäoline, ei tohi te Accofil'i kasutada, v.a juhul, kui arst nii ütleb.

Kui olete tüvirakkude doonor, peate olema vanusevahemikus 16...60 aastat.

Eriline hoolsus on vajalik teiste preparaatide puhul, mis stimuleerivad valgeliblesid.

Accofil on üks preparaatide grupist, mis stimuleerivad valgeliblede tootmist. Teie tervishoiutöötaja peab alati üles märkima konkreetse preparaadi, mida te kasutate.

Muud ravimid ja Accofil

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Accofil'i ei ole uuritud rasedatel ega imetavatel naistel.

Accofil'i ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal.

Tähtis on öelda arstile, kui:

- olete rase või toidate last rinnaga;
- arvate, et võite olla rase;
- planeerite rasestuda.

Palun teavitage oma arsti, kui te rasestute ravi ajal Accofil'iga.

Kui te kasutate Accofil'i, peate imetamise lõpetama, kui arst ei ole määranud teisiti.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Accofil võib kergelt mõjutada teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. See ravim võib põhjustada peeringlust. On soovitatav oodata ja vaadata, kuidas te tunnete ennast pärast Accofil'i saamist ja enne auto juhtimist või masinate käsitlemist.

Accofil sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

Accofil sisaldab sorbitooli

See ravim sisaldab 50 mg sorbitooli ühes milliliitris. Sorbitool on fruktoosi allikas. Kui teil (või teie lapsel) on pärilik harvaesinev fruktoositalumatus, ei tohi teie (või teie laps) seda ravimit kasutada. Päriliku fruktoositalumatusega patsientide organism ei suuda lagundada fruktoosi. See võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid.

Enne ravimi kasutamist teavitage oma arsti, kui teil (või teie lapsel) esineb pärilik fruktoositalumatus või kui teie (või teie laps) ei saa enam taluda magusaid toiduaineid või jooke, sest esinevad iiveldus, oksendamine või ebameeldivad nähud, nt puhitustunne, kõhukrambid või kõhulahtisus. Naturaalse kummi (lateksi) allergia. Süstli nõelakate sisaldab kuiva naturaalselt kummi (lateksi derivaat), mis võib põhjustada rasket allergilist reaktsiooni.

3. Kuidas Accofil'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kuidas Accofil'i manustatakse ja kui palju ma pean seda võtma?

Accofil'i manustatakse üldjuhul igapäevase süstena otse nahaalustesse kudedesse (subkutaanne süste). Seda võib manustada ka igapäevase aeglase veenisüstina (intravenoosne infusioon). Tavaannus varieerub sõltuvalt teie haigusest ja kehakaalust. Teie arst annab teile teada, kui palju te peate Accofil'i võtma.

Patsiendid, kellele siiratakse keemiaravi järgselt luuüdi:

Tavaliselt manustatakse Accofil'i esimene annus vähemalt 24 tundi pärast keemiaravi ja vähemalt 24 tundi pärast luuüdi siirdamist.

Teid või teie hooldajaid saab õpetada tegema nahaaluseid süsteid, nii et saate jätkata ravi kodus. Kuid te ei tohi proovida seda teha enne, kui tervishoiutöötaja on teid nõuetekohaselt koolitanud.

Kui kaua peab Accofil'i kasutama?

Te peate kasutama Accofil'i, kuni teie vere valgeliblede arv on normaliseerunud. Vere valgeliblede arvu jälgimiseks tehakse regulaarselt vereproove. Arst määrab Accofil'i ravi kestuse.

Kasutamine lastel

Accofil'i kasutatakse lastel, kes saavad keemiaravi või kelle vere valgeliblede arv on väga väike (neutropeenid). Annustamine keemiaravi saavatel lastel on samasugune kui täiskasvanutel.

Teave ravimi ise süstimise kohta

See lõik sisaldab teavet selle kohta, kuidas endale Accofil'i ise süstida. Tähtis on mitte püüda ravimit ise süstida enne, kui te olete saanud arstilt või meditsiiniõelt vastava ettevalmistuse. Kui te ei ole ise süstimise suhtes kindel või teil on küsimusi, palun pöörduge abi saamiseks arsti või meditsiiniõe poole.

Kuidas Accofil'i endale ise süstida?

Te peate ravimit süstima nahaalusesse koesse. Seda nimetatakse nahaaluseks ehk subkutaanseks süsteks.

Süstima peab iga päev ligilaudu samal kellaajal.

Vajalikud vahendid

Endale nahaaluse süste tegemiseks vajate te:

- Accofil'i süstel;
- alkoholilapikesed või muud taolised.

Mida tuleb teha enne Accofil'i nahaalust süstimist?

Veenduge, et nõela kate jääb süstlale kuni ajani, mil hakkate ennast süstima

- a. Võtke Accofil'i süstel külmkapist välja.
- b. Kontrollige kõlblikkusaega süstli sildil (EXP). Ärge kasutage ravimit, kui sildile märgitud kuu viimane päev on möödas, või kui seda on hoitud väljaspool külmkappi rohkem kui 15 päeva või kui ravimi kasutamise tähtaeg on muul viisil läbi.
- c. Kontrollige Accofil'i väljanägemist. See peab olema selge ja värvitu vedelik. Kui selles on osakesi, ei tohi te seda kasutada.
- d. Et süstimine oleks mugavam, laske süstlil 30 minutit seista, et see saavutaks toatemperatuuri, või hoidke seda mõned minutid ettevaatlikult käes. Ärge soojendage Accofil'i muul viisil (näiteks **ärge** pange seda mikrolaineahju või kuuma vette).
- e. **Peske korralikult käed.**
- f. Leidke mugav, hästi valgustatud koht ja pange kõik vajalik käeulatusse valmis (Accofil'i süstel ja alkoholilapikesed).

Kuidas Accofil'i süstimine ette valmistada?

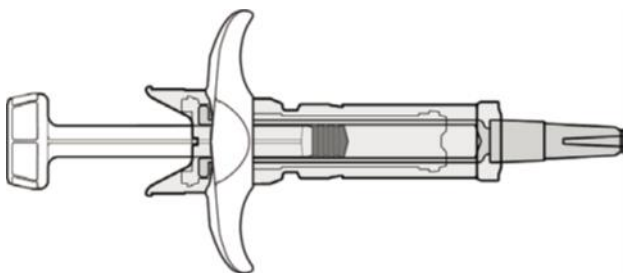
Enne Accofil'i süstimist peate tegema järgmist:

Süstlit ei tohi kasutada, kui see on kukkunud kõvale pinnale.

1. samm: kontrollige süstlasüsteemi rikkumatust

Veenduge, et süstlasüsteem on vigastamata/mitte kahjustatud. Ärge kasutage toodet, kui märkate, et see on kahjustatud (süstal või süstla nõelakaitse on katki), süstla osad on lõtvunud või nõelakaitse on enne kasutamist kaitseasendis, nagu näidatud pildil 9, kuna see näitab, et süstalt on juba kasutatud. Toodet ei tohi kasutada, kui see ei vasta pildile 1. Sellisel juhul visake süstal bioloogiliselt ohtlike (teravate) esemete konteinerisse.

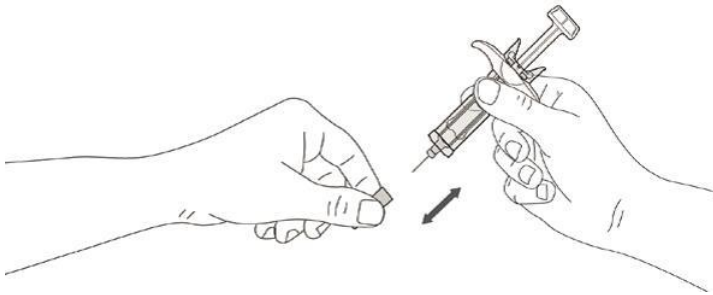
Pilt 1



2. samm: eemaldage nõela kaitsekork

1. Eemaldage kaitsekork nagu näidatud pildil 2. Hoidke nõelakaitse korpusest ühe käega nii, et nõelaots on suunatud teist eemale ja te ei puuduta süstla kolvivart. Tõmmake teise käega nõelakork otse pealt ära. Pärast selle äravõtmist visake nõelakork bioloogiliselt ohtlike (teravate) esemete konteinerisse.
2. Te võite märgata väikest õhumulli süstlis. Teil ei ole vaja eemaldada õhku enne süstimist. Lahuse süstimine koos õhumulliga on ohutu.
3. Süstal võib sisaldada rohkem vedelikku kui vaja. Arsti poolt määratud õige Accofil'i annuse määramiseks kasutage skaalat süstla silindril järgmiselt. Väljutage üleliigne vedelik surudes kolbi kuni numbrini (ml) süstlal, mis vastab arsti poolt määratud annusele.
4. Kontrollige uuesti, kas süstlas on õige Accofil'i annus.
5. Nüüd võite te süstlit kasutada.

Pilt 2

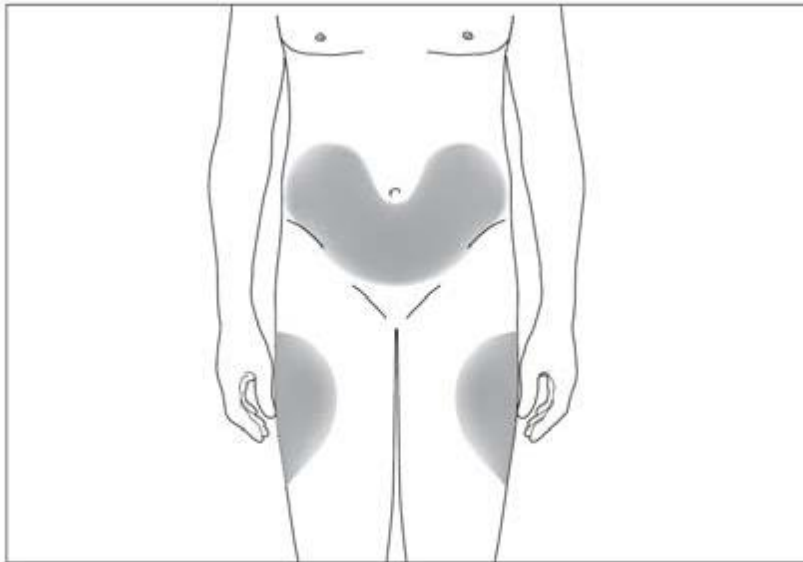


Kuhu tuleb ravimit süstida?

Endale süstimiseks sobivaimad kohad on:

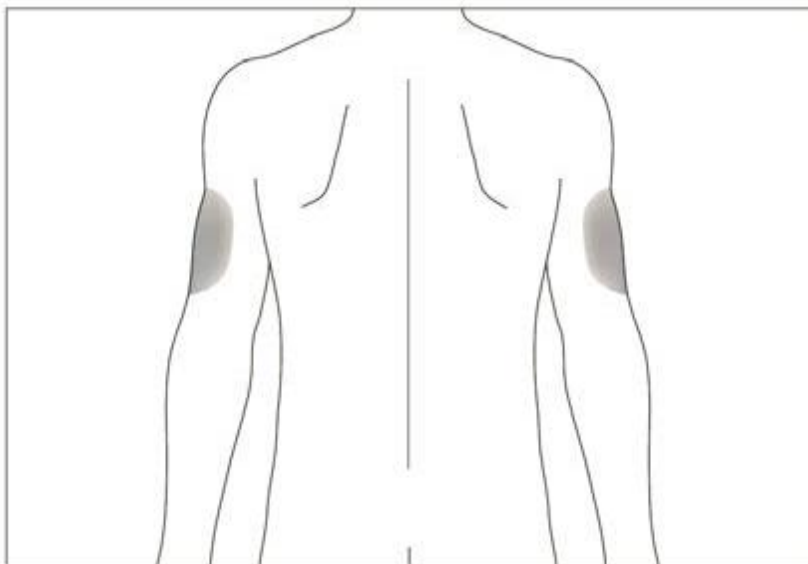
- reite eespind ja
- kõhupiirkond, välja arvatud naba ümbrus (vt pilt 3).

Pilt 3



Kui teid süstib keegi teine, võib süstimiseks kasutada ka õlavart (vt pilt 4).

Pilt 4



Parem on muuta iga päev süstekohta, et üks koht ei muutuks valusaks.

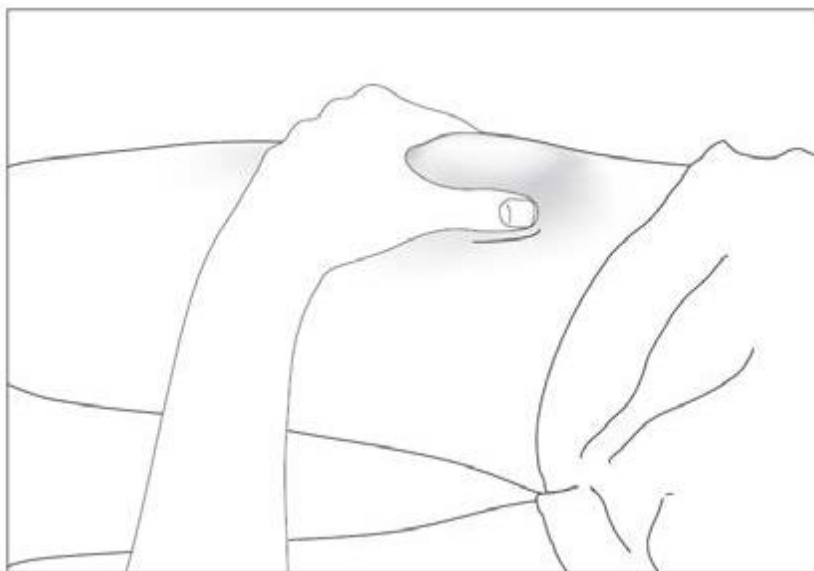
3. samm: nõela sisestamine

- Võtke ühe käega süstitaval kohal nahavoldist kergelt kinni;
- Teise käega sisestage nõel süstimise kohta, ilma süstla kolvivarre pead puudutamata (süstenurk 45...90 kraadi). (Vt pilt 6 ja 7).

Kuidas süstida?

Desinfitseerige süstekoht alkoholilapikesega ning võtke nahk ilma pigistamata pöidla ja nimetissõrme vahele (vt pilt 5).

Pilt 5

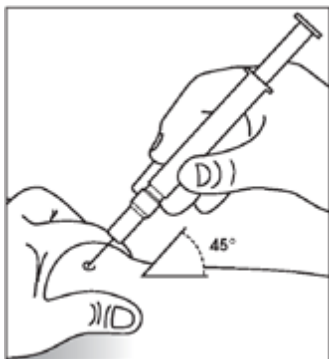


Süstel ilma nõelakaitseta.

- a. Viige nõel täielikult naha sisse, nagu näitas teile meditsiiniõde või arst (vt pilt 6).
- b. Tõmmake kolbi veidi, et kontrollida, et te pole torganud veresoonte. Kui näete süstlas verd, tõmmake nõel välja ja torgake see teise kohta.
- c. Hoidke nahka kogu aeg sõrmede vahel, suruge kolbi aeglaselt ja ühtlaselt, kuni kogu annus on süstitud ja kolbi ei saa enam kaugemale suruda. Ärge lõpetage kolvi surumist!
- d. Süstige ainult arsti poolt määratud annus.

- e. Pärast vedeliku süstimist eemaldage nõel, hoides kolbi surve all, ja laske nahk sõrmede vahelt lahti.
- f. Pange kasutatud süstel kasutatud süstalde konteinerisse. Kasutage iga süstlit ainult üheks süstiks.

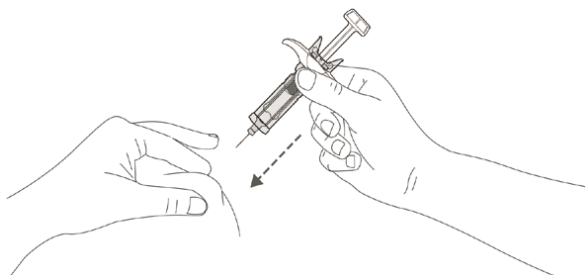
Pilt 6



Nõelakaitsega süstel

1. Suruge nõel täies ulatuses naha sisse, nagu meditsiiniõde või arst on näidanud.
2. Tõmmake süstlakolbi veidi tagasi, et kontrollida seda, et te ei tabanud veresoont. Kui süstlasse ilmub veri, eemaldage nõel ja süstige teise kohta.
3. Süstige ainult arsti poolt määratud annus vastavalt alltoodud juhenditele.

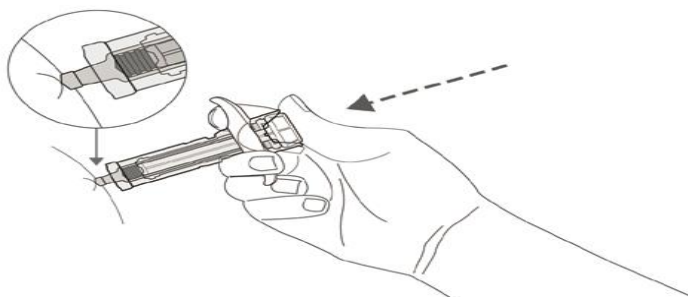
Pilt 7



4. samm: süstimine

Asetage põial süstlakolbi varre pea peale. Vajutage süstlakolvi vart ja **suruge** süstimise lõpus **tugevalt**, et tagada süstla täielik tühjenemine (vt pilt 8). Hoidke nahavoldist tugevalt kinni kuni süstimise lõpuni.

Pilt 8

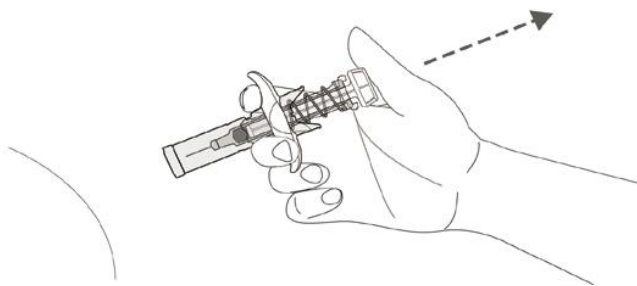


5. samm: nõelakaitse

Peale süstlakolvi varre lõpuni vajutamist aktiveerub nõelakaitse süsteem:

- Hoidke süstalt paigal ja võtke oma põial aeglaselt süstla kolvivarre pea pealt ära;
- Süstla kolvivars liigub koos teie pöidlaga üles ja vedru tõmbab nõela süstekohalt välja nõelakaitse sisse (vt pilt 9).

Pilt 9



Pidage meeles

Kui teil on raskusi, ärge kartke pöörduda abi või nõu saamiseks arsti või meditsiiniõe poole.

Kasutatud süstlite hävitamine

Nõelakaitse hoiab ära kasutusjärgsed nõelatorkevigastused, seega hävitamise eritingimusi ei ole. Hävitage nõelakaitsega süstlid vastavalt arstilt, meditsiiniõelt või apteekrilt saadud juhistelet.

Kui te kasutate Accofil'i rohkem, kui ette nähtud

Ärge suurendage arst poolt määratud annust. Kui te arvate, et olete süstinud Accofil'i rohkem, kui ette nähtud, võtke ühendust oma arsti või apteekriga niipea kui võimalik. Ärge süstige kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te unustate Accofil'i kasutada

Kui teil jäi süst tegemata või süstisite liiga vähe, võtke esimesel võimalusel ühendust oma arstiga. Ärge manustage kahekordset annust, et korvata unustatud süsti.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Ravi ajal **pöörduge viivitamatult oma arsti poole,**

- kui teil tekib allergiline reaktsioon, sh nõrkus, vererõhu langus, hingamisraskused, näo paistetus (anafülaksia), nahalööve, sügelev lööve (nõgestõbi), näo, huulte, suu, keele või kõri paistetus (angioödeem) ja hingeldus (düspnoe);
- kui te kõhite või kui teil on palavik ja hingamisraskused (düspnoe), kuna see võib viidata ägeda respiratoorse distressi sündroomile (ARDS). Kui teil tekib neerukahjustus (glomerulonefriit). Filgrastiimi saavatel patsientidel on esinenud neerukahjustust. Võtke kohe ühendust oma arstiga, kui täheldate näo või pahklude paistetust, verd uriinis või pruuni värvusega uriini või märkate, et urineerite vähem kui tavaliselt;
- kui te tunnete valu vasakul ülakõhus, vasakul rinnakorvi all või õlas, sest tegemist võib olla põrnaprobleemiga [põrna suurenemine (splenomegalia) või põrnarebend];
- kui teil ravitakse raske kroonilist neutropeeniat ning teil ilmub uriini veri (hematuuria). Selle kõrvaltoime esinemisel või valgu tuvastamisel teie uriinis (proteinuuria) võib teie arst regulaarselt uriinianalüüse teha;
- kui teil ilmneb ükskõik milline alltoodud kõrvaltoimetest või nende kombinatsioon: paistetus või turse, mis võib olla seotud harvenenud urineerimisega; hingamisraskused; kõhu paistetus ja täiskõhutunne; üldine väsimustunne. Need sümptomid kujunevad tavaliselt välja väga kiiresti.

Need sümptomid võivad viidata esinevale seisundile, mida nimetatakse kapillaaride lekke sündroomiks. See põhjustab vere läbiimbumist teie keha väikestest veresoontest ning nõuab kohest arstiabi.

- kui teil esineb ükskõik milline alltoodud sümptomi kombinatsioon:
 - palavik või värisemine või suur külmatunne, kiire südamerütm, segasus või desorientatsioon, õhupuudus, väga tugev valu või ebamugavustunne ja külma higiga kaetud nahk või higine nahk.

Need võivad olla sepsiseks (kutsutakse ka veremürgituseks) nimetatava seisundi sümptomid, mis on raske infektsioon, millega kaasneb kogu keha põletikuvastane reaktsioon, mis võib olla eluohtlik ja vajab kiiret arstiabi;

Accofil'i kasutamisel esineb sageli valu lihastes või luudes (lihask-skeleti valu), mida saab leevendada tavaliste valuvaigistitega (analgeetikumid). Patsientidel, kellel teostatakse tüvirakkude või luuüdi siirdamist, võib esineda transplantaat-peremehe-vastu haigust (GvHD) – doonori rakud reageerivad transplantaati saava patsiendi rakkude vastu; haigusnähtude ja sümptomite hulka kuuluvad muuhulgas lööve peopesadel või jalataldadel ning haavandid suus, soolestikus, maksas, nahal või silmades, kopsudes, tupes ja liigestes.

Tervetel tüvirakkude doonoritel võib täheldada vere valgeliblede hulga suurenemist (leukotsütoos) ning trombotsüütide arvu vähenemist, mis vähendab vere hüübimisvõimet (trombotsütopeeniat). Teie arst jälgib neid toimeid.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st)

- oksendamine
- iiveldus
- ebataoline juuste väljalangemine (alopeetsia)
- väsimus
- seedetrakti limaskestast (ulatub suust pärakuni) valulikkus ja paistetus (limaskestast põletik)
- trombotsüütide arvu vähenemine, mis vähendab vere hüübimisvõimet (trombotsütopeeniat)
- vere punaliblede hulga vähenemine (aneemia)
- palavik (pürektsia)
- peavalu
- kõhulahtisus

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni 1 inimest 10-st)

- kopsupõletik (bronhiit)
- ülemiste hingamisteede infektsioon
- kuseteede infektsioon
- isu vähenemine
- unehäired (unetus)
- pearinglus
- vähenenud tundlikkus, eriti nahas (hüpesteesia)
- käte või jalgade surisemine või tuimus (paresteesia)
- madal vererõhk (hüpotensioon)
- kõrge vererõhk (hüpertoonia)
- köha
- veriköha (hemoptüüs)
- valu suus ja kurgus (orofarüingeaalne valu)
- ninaverejooks (epistaksis)
- kõhukinnisus
- suuvalu
- maksa suurenemine (hepatomegalia)
- lööve
- naha punetus (erüteem)

- lihasspasm
- valu urineerimisel (düsuuria)
- valu rinnus
- valu
- üldine nõrkus (asteenia)
- üldine halb enesetunne
- käte ja jalgade turse (perifeerne turse)
- teatud ensüümide tõus veres
- muutused vereanalüüsides
- vereülekande järgne reaktsioon

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni 1 inimest 100-st)

- valgevereliblede arvu suurenemine (leukotsütoos)
- allergiline reaktsioon (ülitundlikkus)
- siirdatud luuüdi hülgamine (transplantaat-peremehe-vastu haigus)
- kõrge kusihaape sisaldus veres, mis võib põhjustada podagrat (hüperurikeemia) (kusihaape sisalduse tõus veres)
- maksakahjustus, mis on põhjustatud väikeste veenide blokeerumisest maksas (veno-oklusiivne haigus)
- kopsud ei funktsioneerigi nagu vaja põhjustades hingeldust (hingamispuudulikkus)
- turse ja/või vedelik kopsus (kopsuturse)
- kopsupõletik (interstitsiaalne kopsuhaigus)
- kõrvalekalded kopsude röntgenülevõttel (kopsu infiltratsioon)
- kopsuverejooks (pulmonaalne hemorraagia)
- hapniku puudulik imendumine kopsudes (hüpoksia)
- muhklik nahalööve (makulopapulaarne nahalööve)
- haigus, mis põhjustab luutiheduse vähenemist, muutes luud nõrgemaks, hapramaks ja kergesti murduvaks (osteoporoos)
- süstekoha reaktsioon

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni 1 inimest 1000-st)

- aordi (südamest organismi verd viiv suur veresoone) põletik; vt lõik 2
- tugev valu luudes, rindkeres, soolestikus või liigestes (sirprakulise aneemia kriis)
- äkiline eluohtlik allergiline reaktsioon (anafülaktiline reaktsioon)
- liigeste valulikkus ja paistetus, mis sarnaneb podagra (pseudopodagra)
- muutused selles, kuidas keha reguleerib vedeliku tasakaalu, mille tagajärjel võib tekkida paistetus (vedelikutasakaalu häired)
- naha veresoonte põletik (naha vaskuliit)
- ploomivärvi, nahapinnast kõrgemad valulikud haavandid jäsemetel, näol ja kaelal, millega kaasneb palavik (Sweeti sündroom)
- reumatoidartriidi süvenemine
- ebatavalised muutused uriinis
- luutiheduse vähenemine
- vererakkude moodustumine väljaspool luuüdi (ekstramedullaarne hematopoees)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Accofil'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja eeltäidetud süstlal pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Süstla tohib külmkapist välja võtta ja jätta toatemperatuurile (mitte üle 25°C) ühekordselt maksimaalselt 15 päevaks kõlblikkusaja piires. Pärast seda perioodi ei tohi ravimit enam külmkappi tagasi panna ja see tuleb hävitada.

Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge kasutage Accofil'i, kui täheldate hägusust või värvimuutust või osakesi selles.

Ärge asetage kaant oma kasutatud nõeltele tagasi, kuna te võite kogemata ennast vigastada. Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Accofil sisaldab

- Toimeaine on filgrastiim. Üks süstel sisaldab 70 miljonit ühikut (700 mikrogrammi) filgrastiimi 0,73 ml-s, mis vastab 0,96 mg/ml.
- Teised koostisosad on jää-aädikhape, naatriumhüdroksiid, sorbitool (E420), polüsorbaat 80 ja süstevesi.

Kuidas Accofil välja näeb ja pakendi sisu

Accofil on selge värvitu süste- või infusioonilahus eeltäidetud süstlas, süstli silindril on 1/40 trükitud märgised 0,1 ml kuni 1,0 ml ning on fikseeritud nõel. Iga eeltäidetud süstal sisaldab 0,73 ml lahust.

Accofil'i turustatakse pakendites, mis sisaldavad 1, 3, 5, 7 või 10 süstlit, mis on koos eelkinnitatud nõelakaitsega või ilma eelkinnitatud nõelakaitseta ja koos alkoholiga immutatud puhastuslapikestega või ilma.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Accord Healthcare Single Member S.A.,
64th Km National Road Athens Lamia, Schimatari,
32009, Kreeka

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL /
NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES

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

EL
Win Medica A.E.
Tel: +30 210 7488 821

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajale:

Accofil ei sisalda säilitusaineid. Mikrobioloogilise saastumise ärahoidmiseks on Accofil'i süstlid mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Juhuslik kokkupuude külmumistemperatuuridega kuni 48 tunni jooksul ei mõjuta Accofil'i stabiilsust. Kui kokkupuude on pikem, kui 48 tundi või vedelik on külmunud rohkem kui üks kord, siis Accofil'i EI TOHI kasutada.

Selleks, et parandada granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktori jälgitavust, tuleb toote nimi (Accofil) ja partii number selgelt märkida patsiendi tervisekaarti.

Accofil'i ei tohi lahjendada naatriumkloriidi lahusega. Seda ravimit ei tohi segada teiste ravimitega, v.a allpool nimetatud ravimitega. Lahjendatud filgrastiim võib adsorbeeruda plastik- ja klaasmaterjalidel, v.a lahjendatult vastavalt alltoodud instruktsioonile.

Vajadusel võib Accofil'i lahjendada 5% glükoosilahusega. Lahjendamine lõpliku kontsentratsioonini alla 0,2 miljonit ühikut (2 mikrogrammi) ml ei ole ühelgi juhul soovitatav.

Lahust tuleb visuaalselt kontrollida enne kasutamist. Kasutada tohib ainult selgeid, ilma osakesteta lahuseid.

Kui filgrastiim on lahjendatud kontsentratsioonini alla 1,5 miljonit ühikut (15 mikrogrammi) ml kohta, tuleks lahusele lisada inimese seerumi albumiini (HSA) lõpliku kontsentratsioonini 2 mg/ml. Näide: kui 20 ml lõplikku süstelahust sisaldab filgrastiimi vähem kui 30 miljonit ühikut (300 mikrogrammi), peab sellele enne manustamist lisama 0,2 ml 200 mg/ml (20%) inimese albumiini lahust.

Kui ravimit lahjendada 5% glükoosilahusega, sobib Accofil klaasi ning mitmesuguste plastimaterjalidega, sealhulgas PVC, polüolefiini (polüpropüleen ja polüetüleen) ja polüpropüleeniga.

Pärast lahjendamist:

Lahjendatud infusioonilahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus säilib 30 tundi temperatuuril $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Mikrobioloogilisest seisukohast lähtudes tuleb ravim kasutada ära otsekohe. Kui lahust ei kasutata koheselt, vastutab kõlblikkusaja ja säilitamistingimuste eest enne kasutamist kasutaja ja see ei ületa tavaliselt 30 tundi temperatuuril $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, välja arvatud juhul kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Nõelakaitsega süstli kasutamine

Nõelakaitse katab nõela pärast süstimist, et vältida nõelaga vigastuse teket. See ei mõjuta süstli tavapärast kasutamist. Vajutage süstlakolbi ja **suruge** süstimise lõpus **tugevalt**, et tagada süstla täielik

tühjenemine. Hoidke nahka tugevalt kuni süstimise lõpuni. Hoidke süstalt paigal ja võtke oma põial aeglaselt süstla kolvivarre pea pealt ära. Süstla kolvivars liigub koos teie põidlagaga üles ja vedru tõmbab nõela süstekohalt välja nõelakaitse sisse.

Nõelakaitseta süstli kasutamine.

Manustada annus vastavalt tavapärasele kasutamise meetodile.

Süstlit ei tohi kasutada, kui see on kukkunud kõvale pinnale.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.